

www.vskmjjournal.org

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (On line)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 18, выпуск 1 2025

16+

Рецензируемый и реферируемый
научно-практический журнал

Издается с 2008 г.

Выходит 6 раз в год + приложения

Импакт-фактор РИНЦ 2024 = 0,876

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: vskmjournal@gmail.com

Доступен на сайтах:

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

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

Редактор международного направления стран Центральной Азии и Азиатско-Тихоокеанского региона

Юнусова Лалита Ринатовна,
Тел.: +998 99 877 35 89 ;
e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

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

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2025
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2025

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 18, выпуск 1 2025

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) = 18, 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) = 27; 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: agalavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 59; 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) = 23; H-index (SCOPUS) = 22; 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

Даминова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 9**

Члены редколлегии

Авдеев Сергей Николаевич, докт. мед. наук, профессор, академик Российской академии наук, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, вед. науч. сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА (Москва, Россия), e-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-5999-2150; SPIN РИНЦ: 1645-5524; **H-index (RSCI) = 59; H-index (SCOPUS) = 26; H-index (Google Scholar) = 34; WoS = 16**

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) = 38**

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (**Казань, Россия**), e-mail: amirown@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) = 19**

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: maleev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (РИНЦ) = 42**

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: 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) = 39; 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) = 38**

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., академик 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) = 14**

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; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN PИHЦ: 4570-6612; **H-index** (PИHЦ, RSCI) = 29

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; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = 22

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@nriph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = 25; **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: kmsa.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = 17; **H-index** (SCOPUS) = 15; **WoS** = 7

Иностранные члены редколлегии

Адольфо Балойра, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпитала Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (Понтеведра, Испания), e-mail: 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; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = 14; **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; **H-index** (RSCI) = 20; **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; **H-index** (SCOPUS) = 31

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

Литвинов Рустем Игоревич, докт. мед. наук, проф., старш. исследователь Отдела клеточной биологии Медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США), e-mail: rustempa@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-0643-1496; SCOPUS Author ID: 35565337800; Researcher ID: E-5291-2011; **H-index** (RSCI) = 36; **H-index** (SCOPUS) = 43

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

Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттпе, отделение медицинского образования и информатики (Хачеттпе, Турция), e-mail: 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; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = 14; **H-index** (SCOPUS) = 2

Тилли Тансей, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (Лондон, Великобритания), e-mail: 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; **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; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = 24; **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; **H-index** (RSCI) = 23; **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: aanisimovsbmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = 13; **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; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = 16; **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; **H-index** (RSCI) = 18; **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; **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; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN PИHЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = 26; **H-index** (SCOPUS) = 6; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 12

Жилыев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал центр», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: 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 пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (Уфа, Россия), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = 17

Ичитовкина Елена Геннадьевна, докт. мед. наук, доцент, гл. психиатр управления медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому обеспечению МБД России (Москва, Россия), e-mail: elena.ichitovckina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = 22; **H-index** (SCOPUS) = 5

Мамедов Мехман Нияз оглы, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НИИЦ ТПМ МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: 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) = 39; **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; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = 16

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; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = 13

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; **H-index** (RSCI) = 21; **H-index** (Scopus) = 4; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 18; **WoS** = 2

Салеева 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; **H-index** (RSCI) = 17; **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; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = 13; **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; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = 10; **H-index** (Scopus) = 2; **WoS** = 1

Соловьев Андрей Горгоньевич, 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; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Researcher ID: O-8644-2016; **H-index** = 1; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = 37; **H-index** (SCOPUS) = 6; **WoS** = 3; E-library Author ID: 635504

Доступен на сайтах: web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; 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 2024 = 0,876

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 № ФЦ 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; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjournal>

Head of the Editorial Office:

Suriya V. Amirkhanova,
+7-937-520-99-90 (tel.),
e-mail: 17suria@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. Shaymurov,
+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

Editor of International Section:

Central Asian and Asian-Pacific Countries
Lalita R. Yunusova
Tel.: +998 99 877 35 89;
e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

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

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2025
© Kazan SMU, 2025

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 18, issue 1 2025

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of policlinical 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; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 18 ; 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; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID:195447; **H-index (RSCI) = 27; 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 Privoljjsky Federal District (**Kazan, Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 59; 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; RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 23; H-index (SCOPUS) = 22; 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; **H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

Responsible Secretary

Daminova Maria A., C.Med.Sci., associate professor the Department of pediatrics and neonatology n.a. E.M. Lepsky of KSMA – Branch of RMACPE (Kazan, Russia), e-mail: damanova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; H-index (RSCI) = 9

Editorial Board Members

Avdeev Sergey N., D.Med.Sci., Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Leading Researcher, Pulmonology Research Institute (**Moscow, Russia**), e-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-5999-2150; RSCI SPIN: 1645-5524; **H-index (RSCI) = 59; H-index (SCOPUS) = 26; H-index (Google Scholar) = 34; WoS = 16**

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; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 38**

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; 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; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 19**

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 (**Moskow, Russia**), e-mail: maleeyev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN PVIHL: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (RSCI) = 42**

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; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 39; 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; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 38**

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Academician of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 14**

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; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN ПИИЛ: 4570-6612; **H-index** (PIIHL, RSCI) = **29**

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; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **22**

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; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **25**; **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; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **16**; **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; **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; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **14**; **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; **H-index** (RSCI) = **20**; **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; **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; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Litvinov Rustem I., D. Med. Sci., Prof., Senior Research Investigator, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania (**Philadelphia, USA**), e-mail: rustempa@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-0643-1496; SCOPUS Author ID: 3556537800; Researcher ID: E-5291-2011; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **43**

Majid Sadigh, Prof., University of Vermont (Burlington); Danbury Hospital (**Burlington, Connecticut, USA**), e-mail: 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; 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; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Tilly Tansley, 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.tansley@gmul.ac.uk; e-mail: t.tansley@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; **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; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

Admakin 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; **H-index** (RSCI) = **23**; **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; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **13**; **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; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = **16**; **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; **H-index** (RSCI) = **18**; **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: vrg@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; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN-ПИИЛ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **26**; **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@yandex.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; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **17**

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.ichitovkina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **22**; **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; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **39**; **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; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **15**

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; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **16**

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; **H-index** (RSCI) = **21**; **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; **H-index** (RSCI) = **17**; **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; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (Scopus) = **2**

Sigitova Olga N., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of policlinical 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; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **10**; **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; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library AuthorID: 635504

Available on the websites: web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; 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

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Профессор Амиров Наиль Багавич: жизненный путь и вклад в развитие современной клинической медицины (к 75-летию со дня рождения)
Визель А.А. (Россия, Казань), **Даминова М.А.** (Россия, Казань), **Сунцова М.С.** (Россия, Казань),
Юнусова Л.Р. (Узбекистан, Ташкент),
Амирханова С.В. (Россия, Казань),
Шаймуратов Р.И. (Россия, Казань),
Амирова Р.Н. (Россия, Казань)7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Социологическое исследование: проблемы безрецептурного отпуска лекарственных препаратов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
Бирюкова К.С. (Россия, Казань), **Шакирова Д.Х.** (Россия, Казань), **Абдулхаков С.Р.** (Россия, Казань) 14

Распространенность и причины ложноположительных результатов неонатального скрининга
Гераскин А.И. (Россия, Москва),
Коновалов О.Е. (Россия, Москва),
Витковская И.П. (Россия, Москва),
Шулаев А.В. (Россия, Казань), **Потехин О.Е.** (Россия, Москва), **Кекеева Т.Н.** (Россия, Москва)23

Прогнозирование вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией через 12 месяцев
Живчикова Е.В. (Россия, Астрахань),
Полунина Е.А. (Россия, Астрахань),
Прокофьева Т.В. (Россия, Астрахань),
Полунина О.С. (Россия, Астрахань)30

Исследование эффективности методов обучения гигиене полости рта детей с синдромом Дауна
Казакова Л.Н. (Россия, Саратов), **Терещук О.С.** (Россия, Саратов), **Коннов В.В.** (Россия, Саратов),
Кулигин А.В. (Россия, Саратов), **Махонина Е.В.** (Россия, Саратов), **Егорова А.В.** (Россия, Саратов),
Давыдова Н.В. (Россия, Саратов)37

Прогностическое значение определения уровня белка теплового шока 70 при артериальной гипертензии у пациентов, перенесших Астраханскую риккетсиозную лихорадку
Котралева К.В. (Россия, Астрахань), **Попов Е.А.** (Россия, Астрахань),
Полунина О.С. (Россия, Астрахань),
Полунина Е.А. (Россия, Астрахань) 42

Показатели клинического анализа крови в прогнозировании фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства
Пак Р.Л. (Россия, Владивосток), **Гельцер Б.И.** (Россия, Владивосток), **Шахгельдян К.И.** (Россия, Владивосток),
Куксин Н.С. (Россия, Владивосток),
Домжалов И.Г. (Россия, Владивосток),
Кокарев Е.А. (Россия, Владивосток)48

Прогностическая значимость уровня белка Клото при эссенциальной артериальной гипертензии
Полунина О.С. (Россия, Астрахань),
Живчикова Е.В. (Россия, Астрахань),
Прокофьева Т.В. (Россия, Астрахань),
Полунина Е.А. (Россия, Астрахань)57

Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с метаболическими нарушениями и стадией артериальной гипертензии у детей
Ревенко Н.А. (Россия, Симферополь),
Каладзе Н.Н. (Россия, Симферополь),
Ревенко О.А. (Россия, Симферополь),
Полоневич Т.В. (Россия, Симферополь),
Корниенко А.А. (Россия, Симферополь),
Биганова С.В. (Россия, Симферополь)63

Мультиморбидный больной: связь туберкулеза, соматических заболеваний и некоторых психических расстройств
Серов О.А. (Россия, Новосибирск),
Турсунова Н.В. (Россия, Новосибирск),
Жукова Е.М. (Россия, Новосибирск)71

Эффективность химиотерапии и отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с преждевременной отменой химиотерапии
Тихонов А.М. (Россия, Москва), **Захаров А.В.** (Россия, Москва), **Буракова М.В.** (Россия, Москва),
Гордеева О.М. (Россия, Москва),
Красникова Е.В. (Россия, Москва),
Романов В.В. (Россия, Москва) 81

Анализ потенциала и перспектив реализации товаров аптечного ассортимента через сеть Интернет
Ульянова И.Е. (Россия, Казань),
Егорова С.Н. (Россия, Казань)90

Интерпретируемые модели машинного обучения как инструмент объяснения прогнозных оценок в кардиологии
Шахгельдян К.И. (Россия, Владивосток),
Рублев В.Ю. (Россия, Владивосток),
Куксин Н.С. (Россия, Владивосток), **Пак Р.Л.** (Россия, Владивосток), **Гельцер Б.И.** (Россия, Владивосток),98

ОБЗОРЫ

Роль эпигенетических факторов в развитии кардиомиопатий
М.А. Макаров (Россия, Казань), **А.Р. Садыкова** (Россия, Казань), **А.А. Сулейманова** (Россия, Казань),
А.И. Шакирова (Россия, Казань), **А.М. Козлова** (Россия, Казань), **Т.С. Зимица** (Россия, Казань), 107

Взаимосвязь когнитивных нарушений и ожирения
Мугалова Э.Г. (Россия, Уфа), **Нафикова А.И.** (Россия, Уфа), **Нигматуллина А.Э.** (Россия, Уфа),
Галляутдинова В.Р. (Россия, Уфа),
Камалтдинова Г.Я. (Россия, Уфа),
Асадуллина Г.В. (Россия, Уфа),
Самигуллина Л.И. (Россия, Уфа),
Рустямова З.Я. (Россия, Уфа), **Садыкова Р.И.** (Россия, Уфа), **Фрид С.А.** (Россия, Уфа), **Мусина Ф.С.** (Россия, Уфа), **Жуманиязова А.А.** (Россия, Уфа) 115

Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии фибрилляции предсердий
Садыкова А.Р. (Россия, Казань), **Раков К.А.** (Россия, Казань), **Храмов М.Е.** (Россия, Казань),
Макаров М.А. (Россия, Казань), **Садыкова А.М.** (Россия, Казань), **Кривоносова С.Ш.** (Россия, Казань) 124

Факторы, влияющие на возникновение и развитие стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста (обзор литературы)
Хадыева М.Н. (Россия, Казань) 132

ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА

Лайм-боррелиоз у коморбидного пациента: клиническая мозаика, вопросы диагностики и терапии
Толмачева А.И. (Россия, Москва), **Новикова А.В.** (Россия, Москва), **Андряшкина Д.Ю.** (Россия, Москва),
Клименко А.А. (Россия, Москва),
Разитдинов А.И. (Россия, Калуга), 142

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Медико-социальная характеристика пациентов с дентальной имплантацией в стоматологических медицинских организациях различных форм собственности
Астафьев А.А. (Россия, Москва),
Коновалов О.Е. (Россия, Москва), **Копецкий И.С.** (Россия, Москва), **Шулаев А.В.** (Россия, Казань),
Гусева О.Ю. (Россия, Москва),
Копецкий А.И. (Россия, Москва) 153

Приверженность к лечению как компонент профессиональной грамотности студентов медицинского ВУЗа
Бреусов А.В. (Россия, Курск), **Солянина В.А.** (Россия, Курск), **Рындина В.В.** (Россия, Курск),
Шулаев А.В. (Россия, Казань), **Овод А.И.** (Россия, Курск),
Миненок В.А. (Россия, Курск) 160

CONTENTS

ANNIVERSARIES

Professor Nail B. Amirov: Life journey and contribution to the development of contemporary clinical medicine (in honor of the 75th anniversary of his birth)
Vizel A. A. (Russia, Kazan),
Daminova M.A. (Russia, Kazan),
Suntsova M.S. (Russia, Kazan),
Yunusova L.R. (Uzbekistan, Tashkent),
Amirkhanova S.V. (Russia, Kazan),
Shaymuratov R.I. (Russia, Kazan),
Amirova R.N. (Russia, Kazan)..... 7

ORIGINAL RESEARCH

Sociological study: Issues related to over-the-counter drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease
Biryukova K.S. (Russia, Kazan),
Shakirova D.Kh. (Russia, Kazan),
Abdulkhakov S.R. (Russia, Kazan)..... 14

Prevalence and causes of false positive results in neonatal screening
Geraskin A.I. (Russia, Moscow), **Kononov O.E.** (Russia, Moscow), **Vitkovskaya I.P.** (Russia, Moscow),
Shulaev A.V. (Russia, Kazan), **Potekhin O.E.** (Russia, Moscow), **Kekeeva T.N.** (Russia, Moscow)..... 23

Predicting the likelihood of an increase in cardiovascular risk in patients with essential arterial hypertension after 12-month follow-up
Zhivchikova E.V. (Russia, Astrakhan), **Polunina E.A.** (Russia, Astrakhan), **Prokofyeva T.V.** (Russia, Astrakhan),
Polunina O.S. (Russia, Astrakhan)..... 30

Research in the effectiveness of oral hygiene training methods for children with Down syndrome
Kazakova L.N. (Russia, Saratov), **Tereshchuk O.S.** (Russia, Saratov), **Konov V.V.** (Russia, Saratov),
Kuligin A.V. (Russia, Saratov), **Mahonova E.V.** (Russia, Saratov), **Egorova A.V.** (Russia, Saratov),
Davydova N.V. (Russia, Saratov)..... 37

Prognostic significance of determining the heat shock protein 70 levels in arterial hypertension in patients after Astrakhan rickettsial fever
Kotraleva K.V. (Russia, Astrakhan), **Popov E.A.** (Russia, Astrakhan), **Polunina O.S.** (Russia, Astrakhan),
Polunina E.A. (Russia, Astrakhan)..... 42

Complete blood count parameters as prognostic factor of new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention
Pak R.L. (Russia, Vladivostok), **Geltser B.I.** (Russia, Vladivostok), **Shakhgeldyan K.I.** (Russia, Vladivostok),
Kuksin N.S. (Russia, Vladivostok), **Domzhalov I.G.** (Russia, Vladivostok), **Kokarev E.A.** (Russia, Vladivostok)..... 48

Prognostic significance of Klotho protein level in essential arterial hypertension
Polunina O.S. (Russia, Astrakhan),
Zhivchikova E.V. (Russia, Astrakhan),
Prokofyeva T.V. (Russia, Astrakhan),
Polunina E.A. (Russia, Astrakhan)..... 57

Relationship of asymmetric dimethylarginine level with metabolic disorders and arterial hypertension stages in children
Revenko N.A. (Russia, Simferopol), **Kaladze N.N.** (Russia, Simferopol), **Revenko O.A.** (Russia, Simferopol),
Polonevich T.V. (Russia, Simferopol),
Kornienko A.A. (Russia, Simferopol),
Biganova S.V. (Russia, Simferopol)..... 63

A multimorbid patient: Relationship between tuberculosis, somatic diseases, and some mental disorders
Serov O.A. (Russia, Novosibirsk),
Tursunova N.V. (Russia, Novosibirsk),
Zhukova E.M. (Russia, Novosibirsk)..... 71

Efficacy of chemotherapy and long-term treatment outcomes in patients with multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis with premature withdrawal of chemotherapy
Tikhonov A.M. (Russia, Moscow), **Zakharov A.V.** (Russia, Moscow), **Burakova M.V.** (Russia, Moscow),
Gordeeva O.M. (Russia, Moscow),
Krasnikova E.V. (Russia, Moscow),
Romanov V.V. (Russia, Moscow)..... 81

Analysis of the potential and prospects for selling pharmacy products via the Internet
Ulianova I.E. (Russia, Kazan),
Egorova S.N. (Russia, Kazan)..... 90

Interpretable machine learning models as an instrument for explaining predictive assessments in cardiology
Shakhgeldyan K.I. (Russia, Vladivostok),
Rublev V.U. (Russia, Vladivostok), **Kuksin N.S.** (Russia, Vladivostok), **Pak R.L.** (Russia, Vladivostok),
Geltser B.I. (Russia, Vladivostok)..... 98

REVIEWS

Role of epigenetic factors in the development of cardiomyopathies
Makarov M.A. (Russia, Kazan), **Sadykova A.R.** (Russia, Kazan), **Suleymanova A.A.** (Russia, Kazan),
Shakirova A.I. (Russia, Kazan), **Kozlova A.M.** (Russia, Kazan), **Zimina T.S.** (Russia, Kazan)..... 107

Relationship between cognitive impairment and obesity
Mutalova E.G. (Russia, Ufa), **Nafikova A.I.** (Russia, Ufa),
Nigmatullina A.E. (Russia, Ufa),
Galyautdinova V.R. (Russia, Ufa),
Kamaltidinova G.J. (Russia, Ufa), **Asadullina G.V.** (Russia, Ufa), **Samigullina L.I.** (Russia, Ufa),
Rustiyamova Z.Ya. (Russia, Ufa), **Sadikova R.I.** (Russia, Ufa), **Frid S.A.** (Russia, Ufa), **Musina F.S.** (Russia, Ufa),
Zhumaniyazova A.A. (Russia, Ufa)..... 115

Role of the genetic and epigenetic factors in the development of atrial fibrillation
Sadykova A.R. (Russia, Kazan), **Rakov K.A.** (Russia, Kazan), **Khramov M.E.** (Russia, Kazan),
Makarov M.A. (Russia, Kazan), **Sadykova A.M.** (Russia, Kazan), **Krivososova S.Sh.** (Russia, Kazan)..... 124

Factors affecting occurrence and development of dental diseases in preschool children (literature review)
Khadyeva M.N. (Russia, Kazan)..... 132

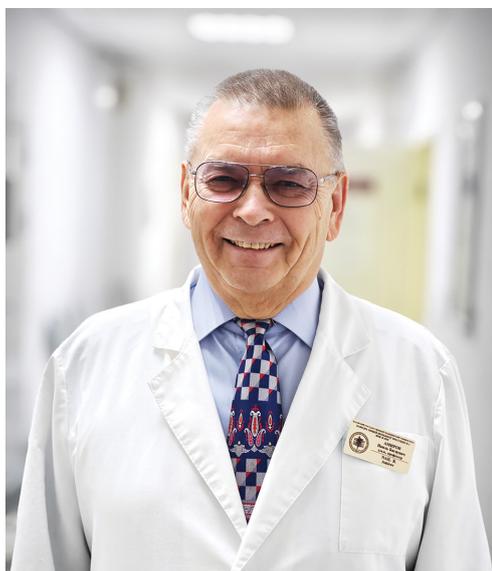
PRACTICAL EXPERIENCE

Lyme borreliosis in a comorbid patient: Clinical mosaic, diagnostic and therapeutic issues
Tolmacheva A.I. (Russia, Moscow),
Novikova A.V. (Russia, Moscow),
Andriyashkina D.Yu. (Russia, Moscow),
Klimenko A.A. (Russia, Moscow),
Razitdinov A.I. (Russia, Kaluga)..... 142

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

Medical and social characteristics of patients with dental implantation in dental healthcare providers of various forms of ownership
Astafiev A.A. (Russia, Moscow), **Kononov O.E.** (Russia, Moscow), **Kopetsky I.S.** (Russia, Moscow),
Shulaev A.V. (Russia, Kazan), **Guseva O.Yu.** (Russia, Moscow), **Kopetsky A.I.** (Russia, Moscow)..... 153

Treatment adherence as a component of professional competence of medical university students
Breusov A.V. (Russia, Kursk), **Solyanina V.A.** (Russia, Kursk), **Ryndina V.V.** (Russia, Kursk),
Shulaev A.V. (Russia, Kazan),
Ovod A.I. (Russia, Kursk),
Minenok V.A. (Russia, Kursk)..... 160



Профессор Амиров Наиль Багаувич: жизненный путь и вклад в развитие современной клинической медицины (к 75-летию со дня рождения)

А.А. Визель¹, М.А. Даминова², М.С. Сунцова³, Л.Р. Юнусова⁴, С.В. Амирханова⁵, Р.И. Шаймуратов¹, Р.Н. Амирова⁵

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, 49

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 36

³ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Россия, 420015, Казань, ул. К. Маркса, 68

⁴Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, 103

⁵Редакция журнала «Вестник современной клинической медицины», Россия, 420043, Казань, ул. Вишневого, 57-83

Реферат. Введение. 4 марта 2025 года исполняется 75 лет выдающемуся деятелю медицины – доктору медицинских наук, профессору кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Казанского государственного медицинского университета Наилу Багаувичу Амирову. Его знания и опыт востребованы не только в академической среде, но и в практическом здравоохранении, где он выполняет функции главного внештатного специалиста-терапевта. Кроме того, профессор Амиров Н.Б. занимает должность заместителя начальника Клинического госпиталя по научной работе Медико-санитарной части МВД России по Республике Татарстан, что подчеркивает его активное участие в развитии ведомственной медицины. Особого внимания заслуживает его роль как главного редактора научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины», который под его руководством стал площадкой для обмена передовым опытом и результатами исследований в различных областях медицины. Научные заслуги, педагогический талант и вклад в развитие здравоохранения Н.Б. Амирова отмечены высокими званиями и наградами, среди которых звание Заслуженного деятеля науки и образования, академика Российской академии естествознания, Заслуженного врача Республики Татарстан и лауреата Государственной премии Республики Татарстан в области науки и техники. **Цель данной публикации** – проинформировать научно-медицинскую общественность о значимом событии в жизни журнала «Вестник современной клинической медицины» – юбилее его главного редактора Амирова Наила Багаувича, предоставив развернутую информацию о его жизненном пути, многогранной профессиональной деятельности и значительных достижениях. **Материалы и методы.** В работе использованы сведения из официальных источников, посвященных жизни и деятельности Н.Б. Амирова, а также результаты опроса его коллег и пациентов. **Результаты и обсуждение.** В статье представлена исчерпывающая информация о научной, педагогической и общественной деятельности профессора Н.Б. Амирова, а также подробно освещены основные этапы его биографии, начиная

с ранних лет и заканчивая сегодняшним днем. Особое внимание уделено вкладу Н.Б. Амирова в развитие поликлинической терапии, общей врачебной практики и ведомственной медицины. Подробно описаны его научные достижения, педагогические методы и вклад в подготовку медицинских кадров. **Выводы.** Многолетний и плодотворный труд профессора Н.Б. Амирова, его выдающиеся научные достижения, педагогический талант и высокие моральные качества являются ценным примером для формирования трудовой этики и нравственных принципов у молодых врачей и исследователей.

Ключевые слова: юбилей, Амиров Наиль Багаувич, главный редактор, Вестник современной клинической медицины.

Для цитирования: Визель А.А., Даминова М.А., Сунцова М.С., [и др.]. Профессор Амиров Наиль Багаувич: жизненный путь и вклад в развитие современной клинической медицины (к 75-летию со дня рождения) // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.7–13. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).7-13.

Professor Nail B. Amirov: Life journey and contribution to the development of contemporary clinical medicine (in honor of the 75th anniversary of his birth)

Alexander A. Vizel¹, Maria A. Daminova², Maria S. Suntsova³, Lalita R. Yunusova⁴, Suriya V. Amirhanova⁵, Rustem I. Shaymuratov¹, Renata N. Amirova⁵

¹ Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

² Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

³ Kazan National Research Technological University, 68 K. Marx str., 420015 Kazan, Russia

⁴ Tashkent State Dental Institute, 103 Makhtumkuli str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan

⁵ Editorial Office of the Bulletin of Contemporary Clinical Medicine Journal, 57 Vishnevsky str., Apt. 83, 420043 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Кроме того, профессор Амиров Н.Б. занимает должность заместителя начальника Клинического госпиталя по научной работе Медико-санитарной части МВД России по Республике Татарстан, что подчеркивает его активное участие в развитии ведомственной медицины. March 4, 2025 marks 75 years since the birth of Nail B. Amirov, a medical luminary, Doctor of Science in Medicine, Professor at the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice of Kazan State Medical University. His knowledge and experience are in demand in both academic community and practical healthcare, where he serves as the Chief Visiting Therapist. In addition, Professor N.B. Amirov holds the position of Deputy Head for Research at the Clinical Hospital of the Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, which emphasizes his active involvement in the development of departmental medicine. Of particular note is his role as the Editor-in-Chief of the scientific and practical journal, *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, which under his leadership has become a successful platform for exchanging best practices and research results in various areas of medicine. N.B. Amirov's scientific achievements, teaching talent, and contribution to the development of healthcare have been recognized with high titles and awards, including those of the Honored Scientist and Educator, Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, and Laureate of the State Prize of the Republic of Tatarstan in Science and Technology. **The aim** of this publication is to inform the scientific and medical community about a significant event in the life of the *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*: The 75th anniversary of the birth of Professor Nail B. Amirov, our Editor-in-Chief, providing detailed information about his life journey, multifaceted professional activity, and significant achievements. **Materials and Methods.** This study used information from official sources dealing with describing N. B. Amirov's life and activities, as well as the data reported by his colleagues and patients in a poll. **Results and Discussion.** The article provides comprehensive information about Professor N.B. Amirov's research, educational and social activities, as well as detailed coverage of the main stages of his biography, from his early years to the present day. Particular attention is paid to N.B. Amirov's contribution to the development of outpatient therapy, general medical practice, and departmental medicine. His scientific achievements, pedagogical methods, and contribution to the training of medical personnel are described in detail. **Conclusions.** Professor N. B. Amirov's long and fruitful work, his outstanding scientific achievements, his teaching talent, and his high moral qualities serve as a valuable model for developing professional ethics and moral principles in young doctors and researchers.

Keywords: anniversary, Nail B. Amirov, Editor-in-Chief, Bulletin of Contemporary Clinical Medicine

For citation: Vizel, A.A.; Daminova, M.A.; Suntsova, M.S.; et al. Professor Nail B. Amirov: Life journey and contribution to the development of contemporary clinical medicine (in honor of the 75th anniversary of his birth). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 7–13. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).7-13.

Введение. История медицины включает в себя значимые юбилейные и исторические даты, которые отражают развитие науки, вклад выдающихся ученых и учреждений в улучшение здоровья населения в мире. Одним из таких ученых является Наиль Багаувич Амиров, чей вклад в развитие медицинской науки сложно переоценить. 4 марта

2025 года он отмечает свой юбилей – 75 лет! Наиль Багаувич Амиров - доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Казанского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист-терапевт, заместитель начальника Клинического госпиталя по научной работе МСЧ МВД

России по Республике Татарстан, главный редактор журнала «Вестник современной клинической медицины», Заслуженный деятель науки и образования, академик Российской академии естественных наук, Заслуженный врач Республики Татарстан, лауреат Государственной премии Республики Татарстан в области науки и техники.

Благодаря своему богатейшему клиническому опыту, глубокой научной деятельности и неустанной преданности делу, Наиль Багаувич продолжает вносить значительный вклад в развитие медицины и образования. В год его 75-летнего юбилея мы вновь вспоминаем его заслуги перед Отечеством, подчеркивая неразрывную связь между современностью и историей российской медицины. Этот выдающийся ученый и человек продолжает вдохновлять на дальнейшее развитие науки и медицины, оставаясь важной частью их истории.

Цель данной публикации – проинформировать научно-медицинскую общественность о значимом событии в жизни журнала «Вестник современной клинической медицины» – юбилее его главного редактора, профессора Амирова Наиля Багаувича, предоставив развернутую информацию о его жизненном пути, многогранной профессиональной деятельности и значительных достижениях.

Материал и методы. В рамках настоящего исследования был проведен анализ научного и профессионального вклада Н.Б. Амирова в развитие медицины. Исследование включало сбор и анализ публикаций, биографических данных, а также материалов о его деятельности в качестве ученого, преподавателя и редактора, результаты опроса его коллег и пациентов.

Результаты и их обсуждение. Наиль Багаувич Амиров родился в семье, где ключевыми фигурами были педагог и врач, что несомненно оказало глубокое влияние на его формирование как личности. Воспитание было в таком окружении: отец - Амиров Багау Мифтахович, педагог, герой Великой Отечественной войны, орденноносец и самобытный музыкант, мать - Амирханова Сания Хатыповна, была врачом, отчим – Кондратьев Лев Павлович, врач, человеком с энциклопедическими знаниями. Это окружение создало прочную основу для становления Н.Б.Амирова как выдающегося человека и ученого. На формирование его личности и профессионального пути оказали влияние не только семья, но и воспитатели, учителя, спортивные тренеры, а также научные наставники, в частности, профессор Раиса Шарафутдиновна Абдрахманова и доцент Сайяр Фазылович Ахмеров, которые направляли его научные поиски и исследования [1].

Не менее важную роль в его жизни сыграли друзья и коллеги, среди которых особое место занимает профессор Визель Александр Андреевич. Более чем 40 лет дружбы и совместной профессиональной работы стали для Н.Б. Амирова важным источником вдохновения и поддержки в его научной и редакционной деятельности.

Трудовая биография Н.Б. Амирова началась в 1967 году на Киевской станции скорой медицинской помощи, где, сразу после окончания средней школы

№ 175, он работал санитаром. Это стало важным этапом, определившим его дальнейший выбор профессии. В 1970 году он поступил на лечебный факультет Казанского государственного медицинского института, который окончил с отличием в 1976 году, получив возможность реализовать себя в практической медицине. После завершения интернатуры по терапии он начал работать врачом-терапевтом в Республиканской клинической больнице № 1 города Казани, приступив к непосредственной помощи пациентам [2].

В дальнейшем его профессиональная деятельность стала неотъемлемой частью его научной и клинической карьеры. С 1979 по 1981 год Н.Б. Амиров обучался в клинической ординатуре на кафедре факультетской терапии Казанского государственного медицинского института, где углубленно изучал английский язык и тропические болезни. Эти знания стали важной основой для его дальнейших достижений [2].

Значительным событием в биографии Н.Б. Амирова стала длительная командировка во Вьетнам (1982-1987), где он служил старшим врачом аппарата советника Посольства СССР. Эта работа, отмеченная Почетной грамотой ГКЭС СССР, не только обогатила его профессиональный опыт, но и оказала существенное влияние на дальнейший научный и медицинский путь, открыв новые перспективы и горизонты.

Вернувшись в Казань, Н.Б. Амиров продолжил свою деятельность в качестве ассистента кафедры терапии № 2 Казанского ГИДУВа, а в 1988 году начал работать в Республиканском медицинском диагностическом центре, где его заслуги были отмечены благодарностью Минздрава ТАССР. Этот период стал важной ступенью в его карьере, подготовив почву для будущих научных достижений, которыми он продолжает делиться на протяжении всей своей научной и врачебной деятельности [3].

После успешной защиты кандидатской диссертации в 1991 году на тему «Отдельные показатели гуморального и клеточного иммунитета и микроциркуляция у больных хроническим необструктивным бронхитом и системной склеродермией» [4], Н.Б. Амиров продолжил свое профессиональное развитие, что позволило ему занять должность ассистента кафедры внутренних болезней № 4 Казанского государственного медицинского института. Уже в 1993 году, благодаря своим выдающимся достижениям в научной и педагогической деятельности, он был переведен на должность доцента той же кафедры, которая в 1994 году была преобразована в кафедру внутренних болезней № 3. В этом же году ему было присвоено ученое звание доцента.

Следующим значимым этапом в карьере Н.Б. Амирова стала длительная заграничная командировка в Социалистическую Республику Вьетнам с 1994 по 1997 год. В этом периоде он работал старшим (главным) врачом Торгового представительства Российской Федерации в СРВ, где приобрел ценный опыт международной практики и успешно решал вопросы медицинского обеспечения граждан России за рубежом. Эта работа не только

расширила его горизонты, но и значительно повлияла на дальнейший карьерный рост [3].

После возвращения из командировки Н.Б. Амиров вернулся к преподавательской и научной деятельности в Казанском государственном медицинском университете. За свои достижения в области науки он был удостоен Почетной грамоты МКДЦ и Почетной грамоты Министерства здравоохранения Республики Татарстан в 2000 году.

В декабре 2001 г. успешно защитил докторскую диссертацию «Клинические и патогенетические аспекты лазерной терапии в клинике внутренних болезней» [5], и продолжил свою работу на кафедре внутренних болезней № 3 (позже кафедра факультетской терапии), а с 2003 года был переведен на кафедру последипломного образования общей врачебной практики (семейной медицины), где продолжил активно развивать научное направление и обучение специалистов.

Н.Б. Амиров всегда стремился к расширению научных горизонтов, активно занимаясь научно-исследовательской деятельностью. На его счету более 440 опубликованных научных работ, включая 7 монографий и 35 учебно-методических пособий, что свидетельствует о его вкладе в развитие медицины. Его научный подход и глубокие знания привели к тому, что он стал руководителем четырех поисковых научно-исследовательских работ врачей-соискателей и двух запланированных диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также одной докторской диссертации. Под его руководством и консультированием успешно защищены четыре кандидатские диссертации, что еще раз подчеркивает его научный авторитет и вклад в подготовку новых специалистов.

Непрерывное образование и постоянное стремление к самосовершенствованию – отличительные черты профессионального пути Н.Б. Амирова. Он активно следит за новейшими достижениями медицинской науки, регулярно повышает квалификацию, посещая циклы усовершенствования для врачей и преподавателей. Важным этапом в его профессиональном развитии стало обучение в учебно-научном центре Медицинского центра УД Президента РФ по курсу «Актуальные вопросы клинической кардиологии, пульмонологии и эндокринологии», а также стажировка и обмен опытом в системе Kaleida Health в Центральной больнице города Буффало (США) [6].

Такой многогранный подход к обучению и повышению квалификации позволил Н.Б. Амирову заслуженно получить высшую квалификационную категорию врача-терапевта, а также пройти подготовку по нескольким медицинским направлениям. Он имеет сертификаты врача-терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, пульмонолога, врача ультразвуковой диагностики и врача общей практики.

Н.Б. Амиров активно участвует в научных мероприятиях, представляя результаты своей работы на международных, всероссийских и республиканских конференциях и съездах, где регулярно выступает с докладами. Эти достижения подтверждают его высокую репутацию в научном сообществе и непре-

рывное стремление к совершенствованию науки и образования в области медицины.

В 2002 году Н.Б. Амиров продолжил укрепление своей научной репутации, избравшись профессором и членом-корреспондентом Российской академии естествознания. Этот успех стал еще одной вехой в его профессиональной карьере, а в том же году он взял на себя роль главного редактора и организатора журнала «Вестник МКДЦ», который получил международную регистрацию (ISSN 1726-6149), и стал важным научным изданием. Под его руководством журнал продолжает расти, укрепляя позиции на международной арене.

Этот период стал временем активного расширения его профессиональной деятельности: с 2002 года он также генеральный директор программы «Отель-Клиника» (с 2009 г. — Многопрофильный медицинский центр). В 2004 г. за заслуги в деле охраны здоровья населения Н.Б. Амирову присвоено почетное звание заслуженного врача Республики Татарстан.

После успешной работы заведующим диагностическим отделением Межрегионального клиничко-диагностического центра (МКДЦ) с 1999 по 2006 годы, Н.Б. Амиров продолжил свой путь в академической сфере, став профессором кафедры общей врачебной практики Казанского государственного медицинского университета (с 2019 года кафедра была переименована в кафедру поликлинической терапии и общей врачебной практики), что позволило Н.Б. Амирову продолжить работу на новом уровне, внедряя инновационные методики и подходы в обучение будущих специалистов.

В 2006–2007 годах география профессиональной деятельности Н.Б. Амирова вновь вышла за пределы России: он возглавил медсанчасть предприятия «Алскон» в Нигерии. Этот опыт работы в Африке стал значимым этапом в его международной карьере и позволил ему приобрести ценные навыки в условиях другой культуры и системы здравоохранения.

Его научная деятельность продолжала процветать и после возвращения в Россию: в мае 2007 г. Наиль Багаувич был утвержден комиссией ВАК РФ в звании профессора, а в 2008 году он стал академиком Российской академии естествознания. В этом же году он основал и возглавил новый научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины», который впоследствии был включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, что закрепило его значимость в научном сообществе. Читательская аудитория журнала – практикующие врачи разных специальностей, сотрудники кафедр медицинских и фармацевтических вузов, деятели медицинской науки, руководители и специалисты органов управления системы здравоохранения, ординаторы, аспиранты и студенты медицинских вузов [7].

Кроме этого, с 2008 года Н.Б. Амиров стал организатором и председателем Всероссийской научно-практической конференции врачей медико-санитарных частей МВД РФ, которая проводится с международным участием. С тех пор его вклад в медицинское сообщество распространился и на

сферу общественной работы. Также с 2008 года Наиль Багаувич является заместителем руководителя Общества российско-вьетнамской дружбы, где ведет большую общественную работу по стратегическому партнерству и всестороннему сотрудничеству между Российской Федерацией и Социалистической Республикой Вьетнам. В июне 2010 года решением президиума Общества российско-вьетнамской дружбы награжден «Почетным Знаком» общества и медалью «50 лет Обществу российско-вьетнамской дружбы» [6].

С 2012 года Н.Б. Амиров продолжает развивать современную клиническую медицину, став Генеральным директором ООО ММЦ «Современная клиническая медицина», где он продолжает внедрять инновационные подходы и повышать качество медицинского обслуживания.

В течение своей многолетней профессиональной карьеры Н.Б. Амиров не только активно занимался научной и образовательной деятельностью, но и заслужил серьезное признание своего вклада в медицинскую практику и организацию здравоохранения. Его награды являются не только результатом его труда, но и свидетельством того, как его работа влияла на развитие медицины на различных уровнях.

В 2010 году за значительный вклад в медицинское обслуживание он был награжден Почетными грамотами Казанского государственного медицинского университета и Министерства внутренних дел Республики Татарстан, что стало лишь началом череды высоких наград. Его профессионализм и преданность делу были также оценены Российской академией естествознания, присвоившей ему звание «Заслуженный деятель науки и образования» в 2011 году. В 2012 году его работы и достижения были отмечены Государственной премией Республики Татарстан в области науки и техники [3].

За свой выдающийся вклад в науку и медицину Н.Б. Амиров был отмечен и другими наградами. В рамках национальной программы «Золотой фонд отечественной науки» решением комиссии по наградам «Европейского научно-промышленного консорциума» (протокол 29/04.06.2013) награжден орденом LABORE ET SCIENTIA – ТРУДОМ И ЗНАНИЕМ, символизирующий его заслуги перед отечественной наукой, а также дипломы и медали Российской академии естествознания, подтверждающие его высокий профессиональный уровень и лидерство в своей области. Признанием его значимости в российской научной среде стало включение его биографии в общероссийскую энциклопедию «Ученые России» [6].

Награды продолжали поступать и в более поздние годы. В 2014 году он был удостоен Почетной грамоты Министерства здравоохранения Республики Татарстан, а в 2015 году – Почетных грамот и нагрудных знаков за многолетний труд и заслуги в области здравоохранения. Письма благодарности и награды, полученные в 2017 и 2020 годах, стали подтверждением не только его профессионализма, но и активного участия в жизни общества и медицины на региональном и международном уровнях.

Эти награды и признания, безусловно, являются результатом не только профессионализма Н.Б. Амирова, но и его стремления к совершенствованию медицинской науки и практики, что, в свою очередь, делает его деятельность важной частью истории современной медицины.

Журнал «Вестник современной клинической медицины», возглавляемый Наилем Багаувичем, прошел большой путь становления как на российском, так и на международном уровне. С апреля 2021 г. журнал включен и индексируется в международной базе SCOPUS [8]. С 2022 года журнал «Вестник современной клинической медицины» активно развивает международное научное сотрудничество, укрепляя взаимодействие с исследовательскими и клиническими учреждениями за рубежом. Особое внимание уделяется партнерству с коллегами из Узбекистана, что способствует обмену научными знаниями, совместным исследованиям и повышению качества публикаций. Данный подход не только расширяет географию научных контактов, но и укрепляет интеграцию отечественных исследований в мировое научное сообщество [8].

Благодаря своему профессионализму, педагогическому таланту, научным достижениям и активной общественной деятельности, Наиль Багаувич Амиров снискал заслуженное уважение и авторитет среди коллег и пациентов. На всех этапах своей карьеры он демонстрировал высокие профессиональные качества, неукоснительно соблюдая этические нормы и профессиональные стандарты, проявляя корректность и чуткость в общении, а также сохраняя выдержку и уверенность в сложных ситуациях. Его высокая работоспособность, строгая дисциплина и ответственное отношение к работе сделали его ценным сотрудником и мудрым наставником.

Гармония сопровождает Н.Б. Амирова не только в профессиональной деятельности, но и в личной жизни. Честность, порядочность и трудолюбие – основа его отношений с семьей и коллегами, подчеркивающие его искренность и открытость. Стремясь к самосовершенствованию, он не только постоянно повышает квалификацию, но и активно занимается спортом, увлекаясь волейболом, теннисом, шахматами и лыжами. Эти качества, в сочетании с доброжелательностью и вниманием к окружающим, делают его примером для подражания и укрепляют его связь с коллегами и пациентами. Именно целеустремленность и креативность позволили ему стать выдающимся специалистом и лидером в своей области.

Выводы. В статье раскрыта важная роль личности Наиля Багаувича Амирова в развитии медицины и науки, а также в воспитании нового поколения врачей. Он является примером высокой профессиональной подготовки, целеустремленности и преданности своему делу. Благодаря его многолетнему труду и научным достижениям, он заслужил признание не только в научных кругах, но и среди коллег, пациентов и общественности. Вклад Наиля Багаувича в развитие клинической медицины, организацию научных исследований и педагогическую деятельность оказывает значительное влияние на

медицинскую практику, образование и общественное здоровье. Его пример служит вдохновением для коллег и будущих поколений врачей, а также подчеркивает важность упорного труда, непрерывного самосовершенствования и честности в профессиональной деятельности.

Поздравления. В этот знаменательный день от всей души поздравляем дорогого Наиля Багаувича с 75-летним юбилеем! Мы желаем ему крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, новых творческих успехов, вдохновения и всего самого доброго! Его научный и педагогический потенциал, его многолетний и плодотворный труд, его личные качества служат для нас бесценным примером. Мы уверены, что его знания, опыт и мудрость всегда будут востребованы и принесут огромную пользу отечественной медицине!

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. На публикацию биографии и использование личных данных было получено письменное согласие от профессора Амирова Наиля Багаувича.

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. Мангушева М.М., Шамсутдинова Н.Г., Абдулганиева Д.И., [и др.]. Ученики профессора Раисы Шарафутдиновны Абдрахмановой (К 100-летию со дня рождения Р.Ш. Абдрахмановой) // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 4. – С.142–148. [Mangusheva MM, Shamsutdinova NG, Abdulganiyeva DI, et al. Ucheniki professora Raisy Sharafutdinovny Abdrakhmanovoy (K 100–letiyu so dnya rozhdeniya RSh Abdrakhmanovoy) [Students of Professor Raisa Sharafutdinovna Abdrakhmanova (On the 100th Anniversary of RSh Abdrakhmanova's Birthday)]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2024; 17 (4): 142–148. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(4).142-148
2. Профессор Наиль Багаувич Амиров // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т.91, №3. – С.427. [Professor Nail' Bagauvich Amirov [Professor Nail Bagauvich Amirov]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2010; 91 (3): 427. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://cyberleninka.ru/article/n/professor-nail-bagauvich-amirov/viewer>
3. К 70-летию со дня рождения главного редактора журнала профессора Амирова Наиля Багаувича // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.13, № 1. – С.7-9. [K 70-letiyu so dnya rozhdeniya glavnogo redaktora zhurnala professora Amirova Nailiya Bagauvicha [On the 70th anniversary of the birth of the editor-in-chief of the journal, Professor Amirov Nail Bagauvich.]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2022; 13 (1): 7-9. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).7-9
4. Амиров Н.Б. Отдельные показатели гуморального и клеточного иммунитета и микроциркуляция у больных хроническим необструктивным бронхитом и системной склеродермией : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.05, 14.00.39 / Казан. гос. мед. ин-т им. С. В. Курашова. — Казань, 1990. — 15 с. [Amirov NB. Otdel'nyye pokazateli gumoral'nogo i kletochnogo immuniteta i mikrotsirkulyatsiya u bol'nykh khronicheskim neobstruktivnym bronkhitom i sistemnoy sklerodermiyey : avtoreferat disertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Selected indicators of humoral and cellular immunity and microcirculation in patients with chronic non-obstructive bronchitis and systemic scleroderma: abstract of the dissertation of a candidate of medical sciences]. Kazan': Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy institut imeni SV Kurashova [Kazan: Kazan State Medical Institute named after SV Kurashov]. 1990; 15 p. (In Russ.)].
5. Амиров Н.Б. Клинические и патогенетические аспекты лазерной терапии в клинике внутренних болезней: автореф. дис. на ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Н. Б. Амиров; [Казан. гос. мед. ун-т]. – Казань: 2001. – 38 с. [Amirov NB. Klinicheskiye i patogeneticheskiye aspekty lazernoy terapii v klinike vnutrennikh bolezney: avtoreferat disertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinical and pathogenetic aspects of laser therapy in the clinic of internal diseases: abstract of the dissertation of a doctor of medical sciences.]. Kazan': Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy institut [Kazan: Kazan State Medical Institute]. 2001; 38 p. (In Russ.)].
6. Наиль Багаувич Амиров. Энциклопедия «Учёные России». [Nail' Bagauvich Amirov [Nail Bagauvich Amirov]. Entsiklopediya «Uchonyye Rossii» [Encyclopedia "Scientists of Russia"] (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://famous-scientists.ru/anketa/amirov-nail-bagauvich-48?ysclid=m7jfc4t9l963516879>
7. Визель А.А., Даминова М.А., Амирова Р.Н., [и др.]. Анализ деятельности и развития медицинского научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины» за 10 лет (с 2008 по 2018 год) // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11. № 1. – С.7-16. [Vizel' AA, Daminova MA, Amirova RN, et al. Analiz deyatel'nosti i razvitiya meditsinskogo nauchno-prakticheskogo zhurnala "Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny" za 10 let (s 2008 po 2018 god) [Analysis of the activities and development of the medical scientific and practical journal "Bulletin of Contemporary Clinical Medicine" for 10 years (from 2008 to 2018)]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2018; 11 (1): 7-16. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).7-16
8. Амиров Н.Б., Визель А.А., Ким З.Ф., [и др.]. Динамика и показатели развития медицинского научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины» за 5 лет (с 2018 по 2022 год) // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. № 6. – С.7-16. [Amirov NB, Vizel' AA, Kim ZF, et al. Dinamika i pokazateli razvitiya meditsinskogo nauchno-prakticheskogo zhurnala "Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny" za 5 let (s 2018 po 2022 god) [Dynamics and indicators of development of the medical scientific and practical journal "Bulletin of Contemporary Clinical Medicine" for 5 years (from 2018 to 2022)]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2022; 15 (6): 7-16. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6).7-16

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276, докт. мед. наук, профессор, e-mail: lordara@inbox.ru; заместитель главного редактора журнала «Вестник современной клинической медицины», зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49

ДАМИНОВА МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6445-0893, Scopus Author ID: 57193907707, канд. мед. наук, e-mail: daminova-maria@yandex.ru;

ответственный секретарь журнала «Вестник современной клинической медицины», доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, тел. +7-917-262-47-79

СУНЦОВА МАРИЯ СТАНИСЛАВОВНА, ORCID: 0000-0002-4288-6677, Scopus Author ID: 57196024599, канд. пед. наук, доцент, e-mail: emci2008@gmail.com;

руководитель международного отдела и отдела переводов журнала «Вестник современной клинической медицины», член Союза переводчиков России, доцент кафедры «Иностранные языки и профессиональной коммуникации» Казанского национального исследовательского технологического университета, 420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68

ЮНУСОВА ЛАЛИТА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, Scopus Author ID: 57220785382, PhD, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru;

доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, 103; ALFRAGANUS UNIVERSITY, Узбекистан, 100190, г. Ташкент, Юнусабдский район, ул. Юкори Каракамыш, 2а

АМИРХАНОВА СУРИЯ ВИКТОРОВНА, ORCID: 0000-0003-4524-3850, канд. социол. наук, e-mail: 17suria@gmail.com;

редактор журнала «Вестник современной клинической медицины», 420043, Россия, Казань, ул. Вишневого, 57–83

ШАЙМУРАТОВ РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5940-1656, канд. мед. наук, e-mail: russtem@gmail.com;

руководитель отдела компьютерного сопровождения и версии в Интернете журнала «Вестник современной клинической медицины», ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49

АМИРОВА РЕНАТА НАИЛЕВНА, e-mail: renata1980@mail.ru; руководитель отдела договоров и рекламы журнала «Вестник современной клинической медицины», врач-эксперт, начальница отдела развития продаж личного страхования АО «СОГАЗ», 420043, Россия, Казань, ул. Вишневого, 57–83, тел. +7 (903) 307-99-47

ABOUT THE AUTHORS:

ALEXANDER A. VIZEL, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276, Dr. sc. med., Professor, e-mail: lordara@inbox.ru;

Deputy Editor-in-Chief of the Bulletin of Contemporary Clinical Medicine, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, 49 Butlerov str., Kazan, 420012, Russia

MARIA A. DAMINOVA, ORCID ID: 0000-0001-6445-0893, Scopus Author ID: 57193907707, Cand. sc. med., e-mail: daminova-maria@yandex.ru;

Executive Secretary of the Bulletin of Contemporary Clinical Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, tel. +7-917-262-47-79

MARIA S. SUNTSOVA, ORCID: 0000-0002-4288-6677, Scopus Author ID: 57196024599, Cand. sc. ped.,

Associate Professor, e-mail: emci2008@gmail.com; Head of the International Department & Translation Department of the Bulletin of Contemporary Clinical Medicine, Member of the Union of Translators of Russia, Associate Professor at the Department of Foreign Languages in Professional Communication, Kazan National Research Technological University, 68 Karl Marx str., 420015 Kazan, Russia

LALITA R. YUNUSOVA, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, Scopus Author ID: 57220785382; PhD,

e-mail: lolita_yunusova@mail.ru; Associate Professor at the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtunkuli str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan.; ALFRAGANUS UNIVERSITY, 2A Yukori Karakamish str., Yunusabad District, 100190 Tashkent, Uzbekistan

SURIYA V. AMIRKHANOVA, ORCID: 0000-0003-4524-3850, Cand. sc. sociol., e-mail: 17suria@gmail.com;

Editor of the Bulletin of Contemporary Clinical Medicine, Kazan, Russia

RUSTEM I. SHAYMURATOV, ORCID ID: 0000-0002-5940-1656, Cand. Med. Sci., e-mail: russtem@gmail.com;

Head of the Computer Support and Internet Version Department of the Bulletin of Contemporary Clinical Medicine, Assistant Professor at the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

RENATA N. AMIROVA, e-mail: renata1980@mail.ru;

Head of Contracts and Advertising Department of the Bulletin of Contemporary Clinical Medicine, Medical Expert, Head of Personal Insurance Sales Development Department at SOGAZ JSC, Kazan, Russia, tel. +7 (903) 307-99-47

Социологическое исследование: проблемы безрецептурного отпуска лекарственных препаратов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

К.С. Бирюкова¹, Д.Х. Шакирова¹, С.Р. Абдулхаков¹

¹Институт фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань,
ул. Карла Маркса, д.76, корпус 2

Реферат. Введение. Фармацевтическое консультирование играет важную роль и является приоритетной функцией фармацевтических специалистов. Пациенты нуждаются в четкой информации о лекарствах, их применении, возможных побочных эффектах, взаимодействиях с другими препаратами и прочих вопросах, связанных с их здоровьем. В современном мире все больше людей предпочитают самостоятельно диагностировать и лечить собственные заболевания, обращаясь к интернету или знакомым, т.е. заниматься самолечением. **Цель исследования.** Изучение ситуации в современной аптеке на предмет информационных потребностей врачей, сотрудников аптечных организаций и посетителей при безрецептурном отпуске лекарственных препаратов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. **Материалы и методы.** В период с февраля по апрель 2024 года было проведено добровольное, анонимное анкетирование в аптечных организациях сети «Таттехмедфарм» и медицинских учреждениях в городе Казань. В рамках этого исследования были опрошены 47 фармацевтических работников, 29 врачей и 228 посетителя. Собранные данные были обработаны с использованием программы Microsoft Excel. **Результаты и их обсуждение.** Исследование показывает, что значительная часть потребителей с симптомами изжоги обращается в аптеку, минуя врача, что отражает пассивное отношение к данному состоянию. Выбор лекарственных средств чаще всего определяется их эффективностью, безопасностью и ценой. Пациенты доверяют фармацевтическим работникам и, в большинстве случаев, следуют их рекомендациям. Врачи также отмечают увеличение обращений пациентов с жалобами на изжогу и регургитацию, а также проблему нерационального самолечения. Некоторые врачи не знакомы с концепцией ответственного самолечения, что указывает на необходимость повышения осведомленности врачей в этом вопросе. **Выводы.** Исходя из результатов исследования, можно предположить, что имеются неудовлетворённые потребности в информации у пациентов, а также присутствует недостаточное взаимопонимание между ними и фармацевтическими специалистами, и медицинскими работниками. Это подчёркивает важность продолжения исследований в этой области и необходимость разработки новых стратегий для улучшения процесса консультаций с пациентами, с целью повышения эффективности лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, анкетирование, фармацевтическое консультирование.

Для цитирования: Бирюкова К.С., Шакирова Д.Х., Абдулхаков С.Р. Социологическое исследование: проблемы безрецептурного отпуска лекарственных препаратов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.14–22. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).14-22.

Sociological study: Issues related to over-the-counter drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease

Kseniya S. Biryukova¹, Dilyara Kh. Shakirova¹, Sayar R. Abdulkhakov¹

¹Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 76 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Pharmaceutical consulting is essential and represents a priority function of pharmaceutical professionals. Patients need clear information about medications, their uses, possible side effects, interactions with other medications, and other issues related to their health. In the modern world, an increasing number of people prefer to independently diagnose and treat their own diseases, turning to the Internet or friends, i. e., self-medicate. **Aim.** Studying the situation in modern pharmacy regarding the informational needs of physicians, pharmacy employees, and visitors in the over-the-counter dispensing of drugs for the gastroesophageal reflux disease treatment. **Materials and Methods.** During the period from February to April 2024, a voluntary and anonymous survey was conducted in pharmaceutical organizations under the Tattekhmedpharm network and medical organizations in Kazan. For this study, 47 pharmacists, 29 physicians, and 228 visitors were interviewed. The data collected was processed using Microsoft

Excel. **Results and Discussion.** The study shows that a significant proportion of consumers with heartburn symptoms go to the pharmacy without visiting a doctor, which reflects a passive attitude towards this condition. The choice of drugs is most often determined by their effectiveness, safety, and price. Patients trust pharmacists and, in most cases, follow their recommendations. Doctors also note an increase in the number of patients complaining of heartburn and regurgitation, as well as the problem of irrational self-medication. Some physicians are unfamiliar with the concept of responsible self-medication, indicating a need for increasing physicians' awareness on this issue. **Conclusions.** Based on the results of the study, it can be assumed that there are unsatisfied informational needs among patients, as well as insufficient mutual understanding between them and pharmaceutical specialists and medical professionals. This highlights the importance of continued research in this sector and the need for developing new strategies to improve consulting the patients so as to improve the treatment efficacy for patients with gastroesophageal reflux disease.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, heartburn, questionnaire, pharmaceutical consultation.

For citation: Biryukova, K.S.; Shakirova, D.Kh.; Abdulkhakov, S.R. Sociological study: Issues related to over-the-counter drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 14-22. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).14-22.

Введение. Фармацевтическое консультирование пациентов играет важную роль и является приоритетной задачей фармацевтических специалистов. Пациенты нуждаются в четкой информации о лекарствах, их применении, возможных побочных эффектах, взаимодействиях с другими препаратами и прочих вопросах, связанных с их здоровьем [1]. В современном мире все больше людей предпочитают самостоятельно диагностировать и лечить собственные заболевания, обращаясь к интернету или знакомым, т.е. заниматься самолечением. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), самолечение означает использование лекарственных средств, доступных в свободной продаже, для лечения симптомов, выявленных самим потребителем [2]. Провизоры и фармацевты обязаны предоставлять компетентное и понятное консультирование, помогающее пациентам принимать осознанные решения относительно их лекарственной терапии.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое состояние, характеризующееся обратным забросом содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки в пищевод, что приводит к повреждению слизистой оболочки пищевода и существенно ухудшает качество жизни пациента [3]. В настоящее время ГЭРБ широко распространена по всему миру, с постоянным увеличением частоты во многих развивающихся странах. Изжога — самый распространенный симптом ГЭРБ, который ощущается как жжение за грудиной и распространяется от эпигастральной области к шее [4]. Симптомы рефлюксной болезни, по своему негативному влиянию, сравнимы с воздействием некоторых онкологических заболеваний и ишемической болезни сердца, но, тем не менее, многие пациенты привыкают к сильной изжоге и считают ее нормальным явлением, предпочитая обращаться за помощью не к врачам, а в аптеку [5].

Цель исследования. Изучение информационных потребностей врачей, сотрудников аптечных организаций (АО) и посетителей аптек при безрецептурном отпуске лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ГЭРБ.

Материалы и методы.

Для оценивания осведомленности посетителей АО, медицинских и фармацевтических специалистов об основных аспектах фармацевтического консультирования и предоставления информации

пациентам о ЛП безрецептурного отпуска для лечения ГЭРБ было использовано добровольное, анонимное анкетирование, которое является наиболее распространенным методом опроса в социологических исследованиях [6]. В рамках данного исследования были разработаны авторские анкеты, включающие вопросы приобретения и/или применения ЛП для лечения ГЭРБ. Анкета для работников аптеки включала 13 вопросов, для врачей – 14, для посетителей – 15. В период с февраля по апрель 2024 года было проведено добровольное, анонимное анкетирование в аптечных организациях ГУП «Таттехмедфарм» и медицинских учреждениях в городе Казань. В рамках этого исследования были опрошены 47 фармацевтических работников, 29 врачей и 228 посетителей. Полученные результаты были обработаны с помощью программы Microsoft Excel. Для описания параметрических (категориальных) данных применялись абсолютные значения (количество человек) и относительное значение (частота встречаемости, %).

Результаты и их обсуждение.

Результаты проведенного исследования социально-демографических характеристик продемонстрировали, что чаще всего обращались к фармацевтическому работнику по вопросам приобретения и/или применения ЛП для лечения ГЭРБ женщины в возрасте от 41 до 50 лет – 39,5% от общего числа опрошенных посетителей АО. Также было выявлено, что более половины респондентов (55,3%) имеют высшее образование.

Нами было установлено, что у 115 респондентов – посетителей аптек (50,4%) изжога встречалась счастотой 1 раз в неделю и чаще, что является критерием наличия ГЭРБ, в т.ч. у 16 человек (7,01%) – ежедневно. 65 пациентов (28,5%) жаловались на изжогу реже 1 раза в неделю, 48 респондентов (18,4%) изжога не беспокоила.

Согласно проведенному исследованию, 71 человек (39,1%) обращались с наличием изжоги и/или регургитации в аптеку, минуя врача.

Выбор ЛП определяется не только назначением врачей и советами фармацевтов и провизоров, но и воздействием информационных систем, формирующих поведение потребителей на фармацевтическом рынке. Приобретая ЛП для лечения ГЭРБ, большинство посетителей АО (29,6%) ориентировались на назначение врача, а 8,0% опрошенных полагались на отзывы в интернете. По собственному усмотрению

нию, имея положительный опыт, совершали выбор ЛП для лечения изжоги 21,2% респондентов; на совет фармацевтического работника опирались 22,3% посетителя; по совету родственников и друзей ЛП приобрели 19,0% респондентов.

По результатам исследования, при выборе ЛП наиболее важными критериями для посетителей АО оказались эффективность (78 респондентов, 34,1%) и безопасность (45 респондентов, 19,8%). Цена лекарственного средства стала определяющим фактором для 48 человек (21,1%), для 34 респондентов (14,8%) важным является удобство применения ЛП, тогда как 19 посетителей АО (8,3%) учитывают доверие к производителю. Только 4 (1,8%) посетителя аптеки называют красивый дизайн упаковки лекарства в качестве значимого фактора при выборе лекарственного препарата (рис. 1).

Опрос респондентов показал высокий уровень доверия к фармацевтическим работникам: если в случае отсутствия необходимого препарата для купирования изжоги и регургитации (срыгивания) провизор/фармацевт порекомендовал замену, то 39,1% респондентов следовали рекомендациям работника аптеки.

Примечательным оказалось то, что 69 человек (38,3% от всех опрошенных посетителей АО с изжогой и/или регургитацией) соблюдают рекомендации врача, 61 респондент (33,7%) самостоятельно уменьшают приём лекарственных препаратов по мере улучшения самочувствия. 39 посетителей АО (21,7%) изначально соблюдают назначенную терапию, но потом забывают принимать ЛП, а 12 человек (6,3%) вовсе не придерживаются рекомендациям врача. Приверженность лечению может помочь избежать необоснованной эскалации терапии и предотвратить развитие осложнений.

Существует множество причин, которые приводят к самолечению. Некоторые из них включают экономию времени или денег на консультацию вра-

ча, предшествующий положительный опыт самолечения, доступность лекарств без рецепта, желание быстро избавиться от симптомов, влияние советов родственников, рекомендации друзей и достаточные, по мнению респондентов, знания о лекарствах [7]. Широкая распространенность изжоги среди населения и пассивное отношение к этому симптому приводят к тому, что большинство пациентов прибегают к самостоятельному лечению, приобретая препараты в аптеках. На вопрос «Занимаетесь ли Вы самолечением изжоги и ощущения отрыжки кислым, горьким или пищей?» почти половина респондентов (48,1%) дали положительный ответ.

В нашем социологическом опросе приняли участие 47 сотрудников ГУП «Таттехмедфарм». На основании проведенного анкетирования был составлен социально-демографический портрет фармацевтического работника: подавляющее большинство участников – это молодые (в возрасте от 21 до 29 лет (51,1%)) женщины (97,6%) со средним фармацевтическим образованием (61,7%) и опытом работы менее трех лет (34%).

Исследование показало, что наиболее популярным источником информации о ЛП среди фармацевтических специалистов является Государственный реестр лекарственных средств, на который ссылается 41 работник (31,1%). При этом 31 специалист (23,5%) обращается к ресурсам интернета, а 14,4% и 13,6% получают информацию о ЛП на курсах повышения квалификации и от медицинских представителей соответственно (рис. 2).

Фармацевтическое консультирование является одной из ключевых задач современной фармацевтической деятельности, обеспечивая безопасность и эффективность лекарственной терапии. Необходимость совершенствования знаний и навыков консультирования для фармацевтических работников является актуальной задачей с целью повышения уровня информированности

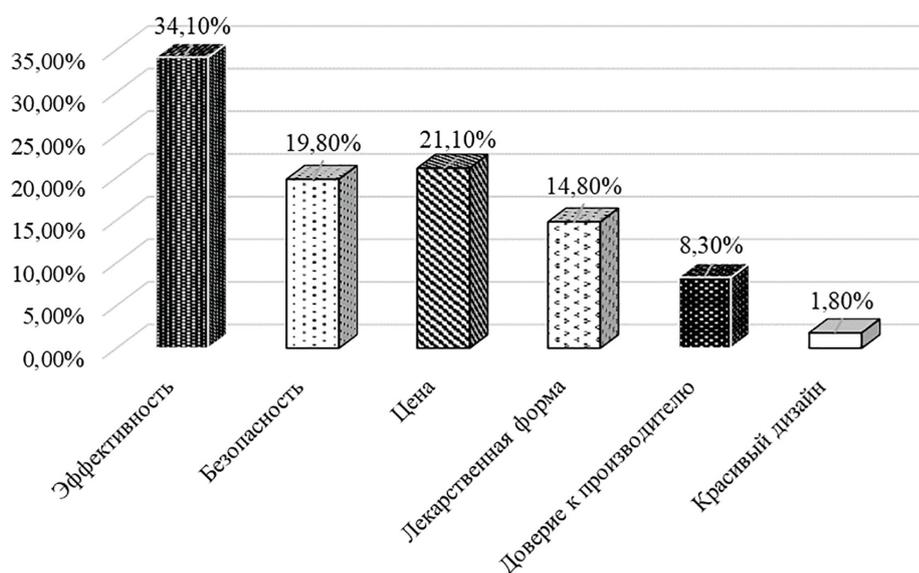


Рисунок 1. Критерии выбора лекарственного препарата для лечения симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Figure 1. Criteria for selecting a drug to treat the symptoms of gastroesophageal reflux disease.

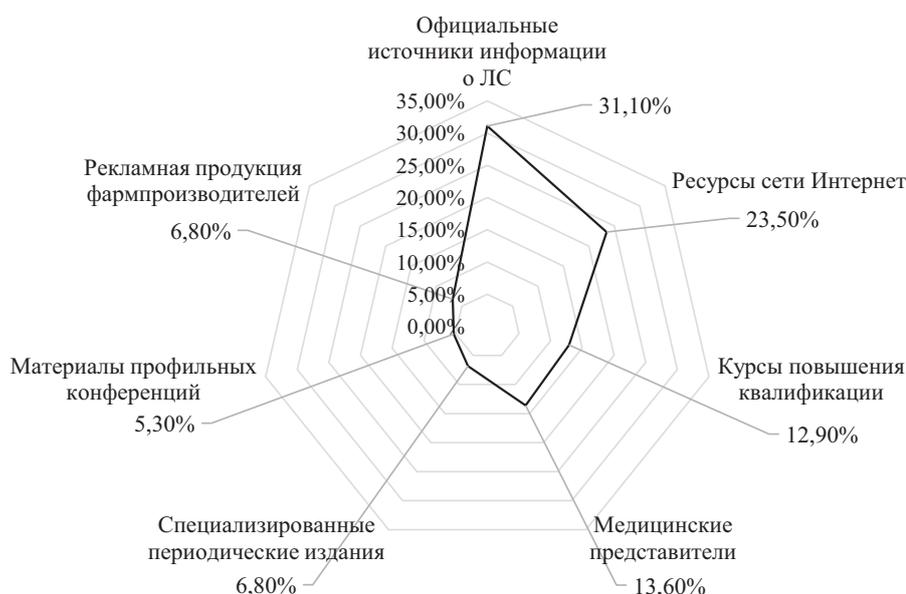


Рисунок 2. Основные источники информации о лекарственных препаратах (ЛП), используемые фармацевтическими работниками.
Figure 2. Main sources of drug information used by pharmacists.

населения в вопросах разумного и эффективного применения ЛП [8].

Все специалисты, участвовавшие в опросе (100%), считают, что грамотная консультация фармацевтического работника является ключевым моментом, повышающим вероятность повторного визита посетителей в аптеку. Вместе с тем 28 опрошенных (59,6%) консультируют каждого клиента при приобретении лекарственного препарата, в то время как 13 фармацевтических специалистов (27,7%) делают это только по просьбе самого посетителя, а 6 респондентов (12,8%) – только в случаях, когда знают о заболевании.

Изжога – это основной симптом ГЭРБ, возникающий при продолжительном контакте содержимого желудка со слизистой оболочкой пищевода [9]. 46,8% фармацевтических работников АО) часто (в 51-80% случаев) и 29,8% очень часто (в 81-100% случаев) сталкиваются с ситуацией, когда пациент с изжогой приходит за первичной консультацией именно в аптеку. Фармацевтические работники должны быть проинформированы об основных клинических рекомендациях по лечению ГЭРБ, как одного из самых часто встречающихся заболеваний, и стараться их соблюдать в отношении безрецептурного отпуска препаратов, учитывая, что большинство людей доверяет фармацевтическим работникам в вопросах выбора препарата.

Согласно существующим стандартам лечения, основу фармакотерапии ГЭРБ составляют антисекреторные препараты, при этом предпочтение отдается ингибиторам протонной помпы (ИПП). По результатам нашего анкетирования выявлено, что фармацевтические работники советуют в основном омепразол (53,6%), входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП) [10]. Значимые доли в рекомендациях провизоров и фармацевтов занимают и другие ИПП: эзомепразол (11,6%), рабепразол (17,4%), пантопразол (15,1%), которые

являются в Российской Федерации препаратами рецептурного отпуска и, соответственно, не должны быть рекомендованы в аптечных организациях в качестве безрецептурной альтернативы омепразолу, согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №647н [11]. В основном посетители аптеки покупали ИПП по рекомендации врача, однако 30% респондентов приобретали данную группу ЛП по рекомендации фармацевтического работника.

Фармакологическую группу «антацидные средства» подразделяют на две подгруппы: всасывающиеся и невсасывающиеся антациды. Наиболее часто рекомендуемым фармацевтическими работниками всасывающимся антацидом, согласно проведенному опросу, был «Ренни». Его рекомендовали 48,6% фармацевтических специалистов и приобретали 63,9% пациентов по рекомендации работника аптеки для устранения изжоги и/или регургитации (рис. 3).

Препарат «Алмагель» является наиболее популярным среди невсасывающихся антацидов: 27,1% фармацевтов и провизоров предпочитают именно его, и 36,4% посетителей выбирали данный препарат среди всех невсасывающихся антацидов по рекомендации работника аптеки, согласно проведенному опросу среди посетителей аптек г. Казани (рис. 4).

Альгинаты образуют вязкий барьер, который временно предотвращает прямое забрасывание содержимого желудка в пищевод, и считаются эффективными в отношении нейтрализации постпрандиального кислотного кармана [12]. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни описывают альгинаты в качестве препарата, способного уменьшать количество гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов, и таким образом приводить к облегчению симптомов

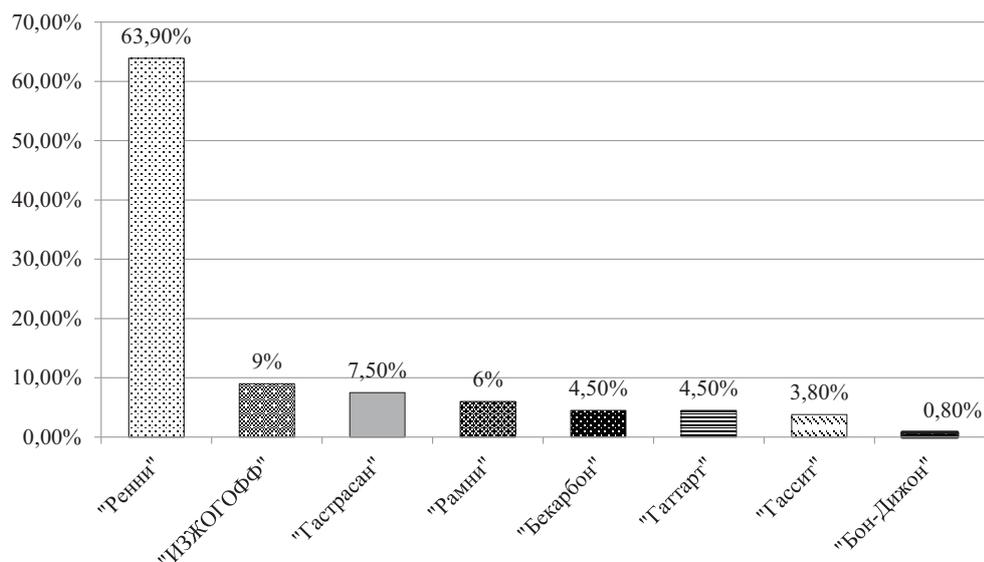


Рисунок 3. Предпочтения в выборе всасывающихся антацидов у посетителей аптек г. Казани.
Figure 3. Preferences in choosing absorbable antacids among pharmacy visitors in Kazan.

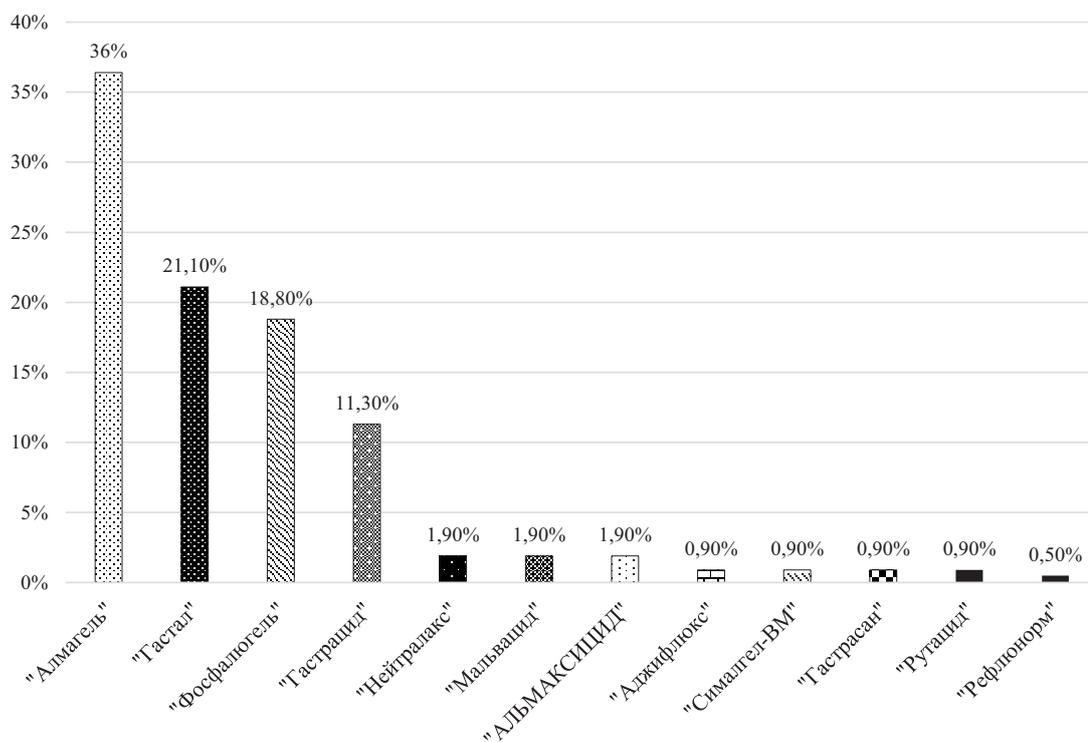


Рисунок 4. Предпочтения в выборе невсасывающихся антацидов у посетителей аптек г. Казани.
Figure 4. Preferences in choosing non-absorbable antacids among pharmacy visitors in Kazan.

ГЭРБ. На фармацевтическом рынке Российской Федерации линейка препаратов «Гевискон» широко представлена, и более 50% фармацевтических специалистов рекомендуют эти препараты к отпуску. Согласно проведенному опросу среди посетителей, по рекомендации работников аптеки более 62% посетителей приобрели данный препарат.

Блокаторы H₂-рецепторов гистамина по эффективности уступают ИПП, поэтому не должны рассматриваться в качестве терапии первой линии при наличии симптомов ГЭРБ. В социологическом

исследовании было представлено два препарата этой группы: фамотидин и ранитидин. Последний был снят с производства в России еще в 2022 году. Несмотря на это, именно этот препарат был частым выбором фармацевтов и провизоров в группе блокаторов H₂-рецепторов гистамина (51,9%), что указывает на неосведомленность фармацевтических работников о последних изменениях рынка. Ранитидин также был нередким выбором у посетителей АО по рекомендации врача (45,3%) и фармацевтических работников (33,3%).

Препараты висмута, домперидон, ребамипид являются нередким выбором фармацевтов и провизоров при консультировании пациентов с изжогой и занимают 33,3%, 23,3% и 12,2% соответственно, несмотря на то что домперидон и ребамипид относятся к препаратам рецептурного отпуска.

Таким образом, фармацевтический работник, как представитель системы здравоохранения, пользуется высоким авторитетом среди посетителей АО. Поэтому очень важно, чтобы фармацевты и провизоры постоянно совершенствовали свои консультационные навыки и повышали уровень профессиональных знаний для обеспечения качественной лекарственной помощи [13].

В процессе исследования нами также были проведены социологический опрос врачей по специально разработанной нами анкете, в которой приняли участие 69% гастроэнтерологов и 31% терапевтов. Среди опрошенных врачей большинство были в возрасте от 30 до 39 лет (44,8% опрошенных врачей) (рис 5).

Подавляющее большинство опрошенных – женщины (86,2%) с общим стажем работы 5–10 лет и 11–20 лет (по 27,6% анкетированных).

В соответствии с положениями Лионского Консенсуса 2.0, рекомендуется назначение эмпирической антисекреторной терапии при наличии типичных симптомов ГЭРБ – изжоги, боли в груди, регургитации/срыгивания [14]. По результатам проведенного опроса, 31,6% пациентов обращаются к врачу с жалобами на изжогу и/или регургитацию чаще одного раза в неделю, что соответствует критериями ГЭРБ. Кроме того, согласно проведенному исследованию, 22 опрошенных врача (75,9%) отмечают рост обращений пациентов с жалобами на изжогу и/или регургитацию за последние 3-5 лет.

По результатам анкетирования, среди антацидных лекарственных препаратов для лечения изжоги врачи чаще всего рекомендуют «Ренни» (65,4%) и «Гастрасан» (19,2%), что совпадает с мнением

фармацевтических работников, консультирующих посетителей аптеки с этими симптомами. 22,8% респондентов отдают предпочтение невоскисляющим антацидам, таким как «Маалокс» и «Фосфалюгель»; 21,5% врачей рекомендуют «Алмагель».

Результаты анкетирования врачей показали, что среди ИПП лидирующую позицию занимает рабепразол (30% назначений). Омепразол, так часто рекомендуемый в аптечных организациях, назначают только 14,3% опрошенных специалистов.

Среди блокаторов H₂-рецепторов гистамина 60% врачей предпочитают назначать фамотидин, что не совпадает с рекомендациями фармацевтов и провизоров в аптеке, которые чаще рекомендуют ранитидин.

Итоприда гидрохлорид, ребамипид, и эзофагопротекторы являются нередким выбором врачей при лечении пациентов с изжогой; эти препараты назначают 24,4%, 18,9% и 17,8% врачей соответственно.

Эффективность лечения в значительной степени определяется тем, примет ли пациент назначенные ему лекарственные препараты после получения рецепта или рекомендации врача. Проведенное исследование демонстрирует невысокую приверженность терапии: только 16 опрошенных врачей (53,6%) утверждают, что пациенты часто (более чем в 75% случаев) следуют назначенной схеме лечения, в то время как 32,1% специалистов отмечают, что только половина пациентов соблюдает назначенную лекарственную терапию. На вопрос «Каковы, на Ваш взгляд, основные причины пропусков приема или неприменения пациентами лекарственных препаратов?» 18,4% врачей указывают на страх развития побочных эффектов или нежелательных реакций, 15,5% объясняют низкую приверженность забывчивостью пациентов, 13,6% врачей связывают это с большим количеством принимаемых препаратов, а 11,7% респондентов считают, что проблемы возникают из-за высокой стоимости препаратов и частоты их приема (рис 6.).

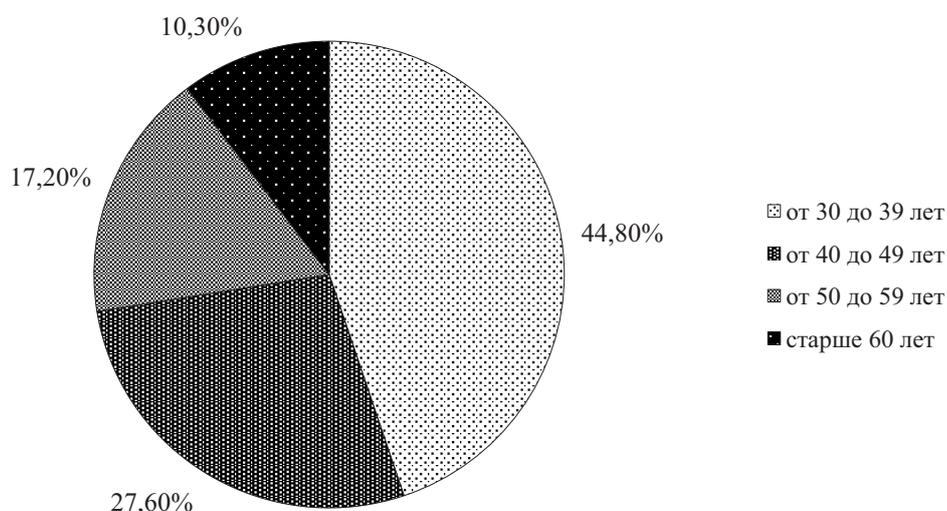


Рисунок 5. Возрастные группы врачей-специалистов, прошедших опрос.
Figure 5. Age groups of medical specialists who completed the survey.

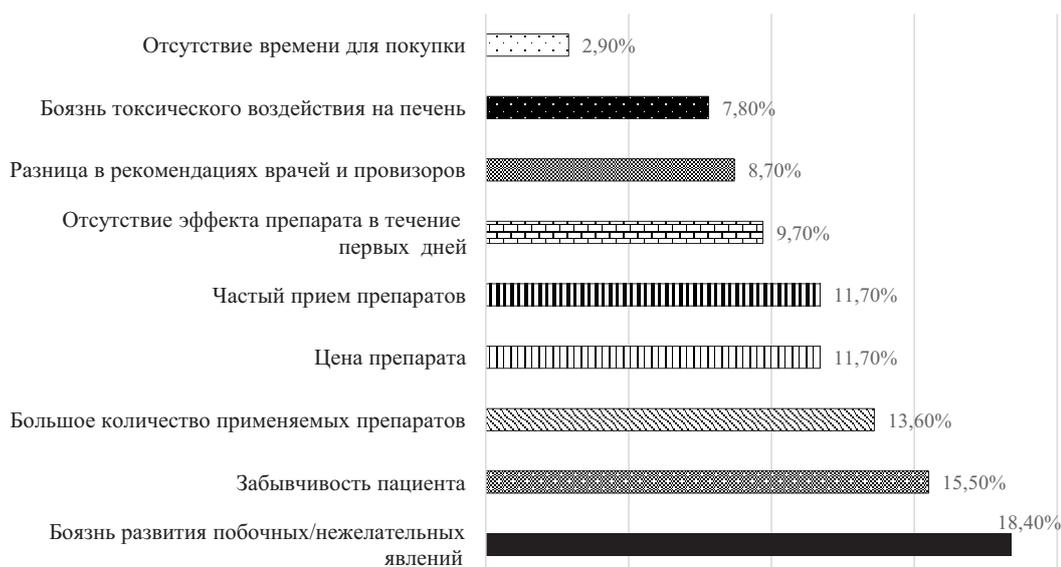


Рисунок 6. Основные причины пропуска приёма лекарственных препаратов (ЛП) (по мнению врачей).
Figure 6. Main reasons for skipping medication doses (according to doctors).

Проблема нерационального самолечения приобретает все большую актуальность. По результатам проведенного опроса, 28 врачей (97,1%) отмечают проблему бесконтрольного применения безрецептурных лекарственных средств. Самолечение, которое широко распространено в странах с низким и средним уровнем дохода, в России также является довольно распространенной практикой. Частота случаев самолечения обусловлена различными социально-экономическими факторами и поведенческими моделями потребителей ЛП [15].

Примечательно, что 13 опрошенных врачей (44,1%) на вопрос «Знаете ли вы, что фармацевтические работники могут рекомендовать безрецептурные лекарственные препараты в рамках концепции ответственного самолечения?» ответили, что не знают о концепции ответственного самолечения. Фармацевты и провизоры часто становятся первым контактным лицом для пациентов и могут оказывать существенное влияние на потребление безрецептурных лекарственных препаратов [16]. Они играют важную роль в информировании пациентов о правильном использовании лекарств, предоставлении консультаций и помощи в выборе подходящих препаратов.

Выводы. Опрос позволил выявить типичные характеристики посетителей аптек: это, как правило, женщины среднего возраста с высшим образованием; у 50,4% посетителей АО наблюдались симптомы изжоги и/или регургитация чаще одного раза в неделю. Что касается фармацевтических работников в аптеках г. Казани, то это молодые женщины со средним фармацевтическим образованием, имеющие до трёх лет опыта работы в сетевых аптеках.

Социологический опрос посетителей аптек указал на проблему бесконтрольного самолечения ГЭРБ. Почти 40% всех опрошенных посетителей аптек обращались с наличием изжоги и/или регургитации, минуя врача.

Все фармацевтические специалисты, участвовавшие в опросе, считают, что грамотная консультация фармацевтического работника является ключевым моментом, повышающим вероятность повторного визита посетителей в аптеку. Из каждой фармакотерапевтической группы, рекомендованной российскими клиническими рекомендациями, были выделены лидеры, которым фармацевтические работники отдают предпочтение при отпуске посетителям с изжогой. В результате проведенного исследования выявлены недостатки в существующей практике отпуска безрецептурных ЛП для лечения ГЭРБ, что обуславливает необходимость разработки нового стандартизированного алгоритма фармацевтического консультирования.

Исходя из результатов исследования, можно предположить, что имеются неудовлетворённые потребности в информации у пациентов, а также присутствует недостаточное взаимопонимание между пациентами и фармацевтическими специалистами, пациентами и медицинскими работниками, а также между фармацевтическими и медицинскими специалистами. Это подчёркивает важность продолжения исследований в этой области и необходимость разработки новых стратегий консультирования для повышения эффективности лечения пациентов с ГЭРБ.

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. Прокопенко В.В., Кабакова Т.И. Анализ мнений фармацевтических работников аптечных организаций кавказских минеральных вод по безрецептурному отпуску антигистаминных лекарственных препаратов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 9. – №63. – С. 47-49. [Prokopenko VV, Kabakova TI. Analiz mnenij farmacevticheskikh rabotnikov aptechnykh organizacij kavkazskih mineral'nykh vod po bezrecepturnomu otpusku antigistaminnykh lekarstvennykh preparatov [Analysis of opinions of the workers of pharmaceutical organizations of Caucasian mineral waters for over-the-counter release of antihistamine medical drugs]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal [International Research Journal]*. 2017; 9 (63): 47-49. (In Russ.). DOI:10.23670/IRJ.2017.63.074
2. Жаркова Л.П., Андреева И.В., Пасечник Е.С., Козлов С.Н. Практика самолечения в городах России // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, вып. 2. – С.9–13. [Zharkova LP, Andreeva IV, Pasechnik ES, Kozlov SN. Praktika samolecheniya v gorodakh Rossii [The practice of self-medication in Russian cities]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*. 2016; 25(2): 9–13 (In Russ.). DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.8
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., [и др.]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2020. – Т. 30, вып. 4. – С. 70–97. [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2020; 30 (4): 70-97. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
4. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов // Доктор. Ру. – 2022. – № 21(6). – С.29–34. [Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL. Novyye mezhdunarodnyye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s gastroezofageal'noy refluksnoy boleznyu: diagnostika i lecheniye tipichnykh sindromov [Current International Guidelines for the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management of Typical Syndromes]. *Doktor Ru [Doctor Ru]*. 2022; 21(6): 29–34. (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-29-34
5. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20 (5):984-994.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025
6. Датхаев У.М., Шопабаяева А.Р., Умурзахова Г.Ж., [и др.]. Вид социологического опроса – анкетирование // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 3. – С. 322-323. [Dathaev UM, Shopabaeva AR, Umurzahova GJ, et al. Vid sociologicheskogo oprosa – anketirovanie [View of social interview – surveys]. *Vestnik KazGMU [Bulletin of KazSMU]*. 2015; 3: 322-323. (In Russ.).
7. Князева Ю.С. Осведомленность фармацевтических специалистов Волгоградского региона о гиполлипидемических лекарственных препаратах // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 25. – вып. 8. – С.36-40. [Knyazeva Yu S. Osvedomlennost' farmacevticheskikh specialistov Volgogradskogo regiona o gipolipidicheskikh lekarstvennykh preparatah [Pharmacist awareness of hypolipidemic drugs in the Volgograd region]. *Vestnik Volgogradskogo gosudrastrostvennogo medicinskogo universiteta [Bulletin of Volgograd State Medical University]*. 2016; 2 (58): 36-40. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-65-73
8. Антропова Г.А., Оконенко Т.И., Прошина Л.Г. Необходимость проведения фармацевтического консультирования в системе обращения лекарственных средств // Вестник Новгородского государственного университета. – 2022. – Т. 126, вып. 1. – С.75–80. [Antropova GA, Okonenko TI, Proshina LG. Neobhodimost' provedeniya farmacevticheskogo konsul'tirovaniya v sisteme obrashcheniya lekarstvennykh sredstv [The need for carrying out pharmaceutical counselling in the drugs circulation system]. *Vestnik Novgorodskogo gosudrastrostvennogo universiteta [Bulletin of Novgorod State University]*. 2022; 126 (1): 75-80. (In Russ.). DOI: 10.34680/2076-8052.2022.1(126).75-80
9. Vakil N, van Zanzen SV, Kabrilas P, et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1900-1920. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
10. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи : распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023) [Ob utverzhdenii perechnya zhiznenno neobhodimyykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov, a takzhe perechnej lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyykh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi : rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 12/10/2019 № 2406-r (redakciya ot 09/06/2023) [On approval of the list of vital and essential medicines, as well as lists of medicines needed for medical use and the minimum range of medicines needed for medical care: Order of the Government of the Russian Federation of 12/10/2019 № 2406-r (edition of 09/06/2023)]. 2023. (In Russ.). Режим доступа [URL]: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/
11. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647n «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» [Prikaz Minzdrava Rossii ot 31/08/2016 N 647n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej aptechnoj praktiki lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya» [Order of the Ministry of Health of Russia N 647n of 08/31/2016 «On approval of the Rules for Good Pharmacy Practice of Medicines for Medical Use»]. 2016. (In Russ.). Режим доступа [URL]: <https://base.garant.ru/71582810/>
12. Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Эмбутниекс Ю.В. [и др.]. Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. № 1. – С.12–18. [Bordin DS, Valitova ER, Embutnieks YuV, et al. Al'ginaty v lechenii gastroezofageal'noj refluksnoy bolezni [Alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]*. 2020; 16 (1): 12-18. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-12-18
13. Ягудина Р.И., Комиссинская И.Г., Аринина Е.Е., [и др.]. Лекарственная информация: результаты социологи-

- ческого опроса потребностей пациентов и позиции врачей и провизоров // Ремедиум. – 2015. – №3. – С.6-10. [Yagudina RI, Komissinskaya IG, Arinina EE, et al. Lekarstvennaya informaciya: rezul'taty sociologicheskogo oprosa potrebnostej pacientov i pozicii vrachej i provizorov [Medicinal information: the results of a sociological survey of patients' needs and the position of doctors and pharmacists]. Remedium [Remedium]. 2015; 3: 6-10. (In Russ.)].
14. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. Gut. 2024; 73 (2): 361-371. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616
15. Покида А.Н., Зыбуновская Н.В. Практика самолечения российского населения в современных условиях // Здоровье населения и среда обитания. – 2023. – № 31 (2). – С.15-26. [Pokida AN, Zygunovskaya NV. Praktika samolecheniya rossiyskogo naseleniya v sovremennykh usloviyakh [Current Self-Medication Practices among the Russian Population]. Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya [Public Health and Life Environment]. 2023; 31 (2): 15-26. (In Russ.)]. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-2-15-26
16. Климова Т.М., Кузьмина А.А., Малогулова И.Ш. Роль фармацевтических работников в правильном использовании антибиотиков // Социальные аспекты здоровья населения. – 2017. – Т. 55, №3. – С.5. [Klimova TM, Kuz'mina AA, Malogulova ISh. Rol' farmacevticheskikh rabotnikov v pravil'nom ispol'zovanii antibiotikov [The role of pharmaceutical workers in the proper use of antibiotics]. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of public health]. 2017; 55 (3): 5 (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-55-3-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

БИРЮКОВА КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8374-5256, e-mail: bir-ksyusha@yandex.ru;

ассистент кафедры фармации, Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карла Маркса, д.76, корпус 2. Тел +7(843)236-65-47.

ШАКИРОВА ДИЛЯРА ХАБИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7840-1985, докт. фарм. наук, профессор, e-mail: dhabilevna@mail.ru; заведующий кафедрой фармации, Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карла Маркса, д.76, корпус 2. Тел +7(903)341-14-38.

АБДУЛХАКОВ САЙЯР РУСТАМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9542-3580; канд. мед. наук, доцент, e-mail: sayarabdul@yandex.ru; заведующий кафедрой внутренних болезней, Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карла Маркса, д.76, корпус 2. Тел +7(917)934-21-92.

ABOUT THE AUTHORS:

KSENIYA S. BIRYUKOVA, ORCID ID: 0000-0002-8374-5256, e-mail: bir-ksyusha@yandex.ru;

Assistant Professor at the Department of Pharmacy, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 76 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(917)887-59-91.

DILYARA KH. SHAKIROVA, ORCID ID: 0000-0002-7840-1985, Dr. sc. pharm., Professor, e-mail: dhabilevna@mail.ru; Head of the Department of Pharmacy at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 76 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(903)341-14-38.

SAYAR R. ABDULKHAKOV, ORCID ID: 0000-0001-9542-3580, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: sayarabdul@yandex.ru; Head of the Department of Internal Diseases at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 76 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(917)934-21-92.

Распространенность и причины ложноположительных результатов неонатального скрининга

А.И. Гераскин^{1,2}, О. Е. Коновалов¹, И.П. Витковская^{3,4}, А.В. Шулаев⁵, О.Е. Потехин², Т.Н. Кекеева²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9

³ФГБУ «Центральный институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1 стр. 7

⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Буллера, 49

Реферат. Введение. В статье рассмотрены актуальные организационные вопросы программы неонатального скрининга и расширенного неонатального скрининга. **Цель исследования** – оценить распространенность ложноположительных результатов неонатального скрининга и расширенного неонатального скрининга среди новорожденных, отнесенных к группе риска по различным наследственным заболеваниям, а также выявить ключевые факторы, способствующие их появлению. **Материалы и методы.** Исследование включало анализ данных 116 584 новорожденных, прошедших скрининг в 2023 году. По итогам первичного скрининга в группу риска по наследственным заболеваниям были включены 5996 новорожденных (5,14% от общего числа обследованных), однако после ретеста количество детей в группе риска сократилось до 1062, а подтвержденный диагноз наследственного заболевания был у 107 детей. **Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным результатам, распространенность ложноположительных случаев в группе риска составила 98,2%, что оказывает значительное влияние на нагрузку системы здравоохранения. При этом основные организационные проблемы включают в себя недооценку риска ложноположительных результатов у недоношенных детей и новорожденных с низкой массой тела, раннее взятие крови и ошибки при транспортировке биоматериалов. **Выводы.** Введение более строгих протоколов взятия и обработки образцов, а также улучшение информирования родителей о возможных исходах, могут снизить количество ложноположительных случаев и таким образом уменьшить стресс в семьях. Подчеркивается необходимость пересмотра организационных процессов в проведении неонатального скрининга и расширенного неонатального скрининга для повышения их эффективности, минимизации затрат и улучшения коммуникации между медицинскими организациями и семьями пациентов.

Ключевые слова: ложноположительные результаты, неонатальный скрининг, расширенный неонатальный скрининг, этические проблемы.

Для цитирования: Гераскин А.И., Коновалов О. Е., Витковская И.П., [и др.]. Распространенность и причины ложноположительных результатов неонатального скрининга // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.23–29. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).23-29.

Prevalence and causes of false positive results in neonatal screening

Alexey I. Geraskin^{1,2}, Oleg E. Konovalov¹, Irina P. Vitkovskaya^{3,4}, Alexey V. Shulaev⁵, Oleg E. Potekhin², Tatiana N. Kekeeva²

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 10 Miklukho-Maklaya str, Bldg. 2, 117198 Moscow, Russia

²Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, 1/9 4th Dobryninskiy Pereulok str., 119049 Moscow, Russia

³Russian Research Institute of Health, 11 Dobrolyubova str., 127254 Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia

⁵Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. The article reviews the current organizational issues of the neonatal and extended neonatal screening program. **Aim.** The aim of the study was to assess the prevalence of false positive results of neonatal and extended neonatal screening program among newborns classified as at risk for various hereditary diseases, and to identify key factors contributing to their occurrence. **Materials and Methods.** The study included data analysis of 116,584 newborns screened in 2023. At the end of the initial screening, 5,996 infants (5.14% of the total number of those screened) were included in the risk group for hereditary diseases, but after retesting, the number of children in the risk group decreased to 1,062, while 107 children had a confirmed hereditary disease. **Results and Discussion.** According to the results, the prevalence of false positive cases in the at-risk group was 98.2%, which has a significant impact on the burden on the health care system. Major organizational problems include underestimation of the risk of false positives in premature and low birth weight infants, early blood collection, and biomaterial transport errors. **Conclusions.** Introducing stricter protocols for specimen collection and processing, as well as better informing parents

about possible outcomes, may reduce false positive cases and, therefore, stress in families. This study underscores the need for revising organizational processes in implementing the neonatal and extended neonatal screening program to increase its efficiency, minimize costs, and improve communication between health care providers and patients' families.

Keywords: false positive results, neonatal screening, extended neonatal screening, ethical issues.

For citation: Geraskin, A.I.; Konovalov, O.E.; Vitkovskaya, I.P.; et al. Prevalence and causes of false positive results in neonatal screening. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 23-29.

DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).23-29.

Введение. Государственные программы скрининга новорождённых помогают выявить редкие врождённые и наследственные заболевания на ранней стадии, чтобы вовремя начать лечение [1,2]. В России неонатальный скрининг (НС) был введен в 1993 году и первоначально охватывал только фенилкетонурию (ФКУ) и врожденный гипотиреоз (ВГ), что позволило снизить показатели инвалидности среди детей, у которых были своевременно выявлены эти заболевания [3,4]. Со временем программа расширялась, что позволило включить в нее такие заболевания, как адреногенитальный синдром (АГС), муковисцидоз (МКВ) и галактоземию (ГАЛ). Введение приказа Минздравсоцразвития № 185 в 2006 году обеспечило основу для стандартизации и расширения скрининга, что значительно улучшило охват населения и повысило качество диагностики [5].

С 2023 года в Российской Федерации (РФ) расширилась программа массового скрининга новорождённых, теперь доступно исследование на 36 нозологий. Группа из 5 заболеваний, выполняемых в рамках НС, пополнилась 31 заболеванием благодаря внедрению молекулярно-генетических методов, таких как ПЦР для диагностики первичных иммунодефицитов (ПИД) и спинальной мышечной атрофии (СМА) и тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) для выявления наследственных болезней обмена веществ (НБО), определяемых по программе расширенного неонатального скрининга (РНС) [6].

Помимо положительных моментов, связанных с возможностью диагностировать заболевания до появления клинических симптомов, что способствует снижению детской смертности и инвалидизации, существуют также проблемы, связанные с увеличением частоты ложноположительных результатов НС и РНС [7].

В нашем исследовании, ложноположительным результатом считались случаи, когда первичный скрининг показывает аномалию, но дальнейшее обследование исключает заболевание. Проблема ложноположительных результатов приводит к тому, что после углублённой диагностики из группы риска исключается большее количество новорождённых. По разным данным число истинно положительных результатов может варьироваться от 1% до 6,0% [2,8].

Важно также отметить, что существует группа родителей, которые могут отказаться как от первичного скрининга, так и от повторного тестирования, что ограничивает возможности диагностики и своевременного лечения. Ложноположительные результаты могут привести к длительным переживаниям, когда родители продолжают беспокоиться о здоровье ребенка, даже если дальнейшие тесты показали,

что заболевание отсутствует. Это вызывает долгосрочный стресс у семьи, что требует от медицинских работников более внимательного подхода в коммуникации с родителями [9].

Еще одной важной проблемой является недостаточная информированность родителей о процессе скрининга и о том, что может привести к ложноположительным результатам [10]. В связи с этим важна качественная коммуникация с родителями, начиная с момента первого скрининга. Рекомендуется предоставлять полную и доступную информацию о скрининге, возможных результатах и их интерпретации, чтобы уменьшить стресс и предотвратить долгосрочные негативные последствия для семьи [2,9,11].

Цель исследования. Оценить распространенность ложноположительных результатов НС и РНС среди новорожденных, отнесенных к группе риска по различным наследственным заболеваниям, а также выявить ключевые факторы, способствующие их появлению.

Материалы и методы.

Исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов НС и РНС, среди новорожденных Москвы за период с 1 января по 31 декабря 2023 года. Лабораторное исследование проводилось на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница». Подтверждающая диагностика молекулярно-генетическими методами выполнялась в референс-центре ФГБНУ МГНЦ им. академика Бочкова.

В исследование были включены новорожденные, у которых результаты НС или РНС превышали пороговые значения («cut-off»). Эти дети были отнесены в группу риска с подозрением на наследственные заболевания, выполняемые по программе НС: ФКУ, ВГ, АГС, МКВ и ГАЛ. И группу заболеваний, выполняемых по программе РНС: СМА, ПИД и НБО.

Данные были получены из отчетных документов лаборатории клинико-диагностических и генетических исследований ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» и Медико-генетического отделения (Московский центра неонатального скрининга). Для анализа частоты ложноположительных результатов были использованы методы описательной статистики, в том числе расчет процентного соотношения ложноположительных и подтвержденных случаев.

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Результаты.

Маршрут новорожденных детей после первичного НС и РНС предполагает несколько возможных сценариев в зависимости от результатов исследования. Все новорожденные проходят скрининг, за

исключением случаев отказа родителей или отсутствия скрининга по различным причинам. Дети из группы риска, определенной по результатам первичных тестов или другим факторам, проходят повторное взятие крови (ретест). Если результаты ретеста показывают изменения, требуется проведение подтверждающей диагностики для установления наличия или отсутствия патологии [6,12]. В случае подтверждения диагноза ребенок направляется на лечение или мониторинг состояния в зависимости от обнаруженной патологии. Если же заболевание не подтверждается, ребенок возвращается в категорию здоровых детей (рисунк 1).

В рамках программы НС и РНС в Москве за период с 1 января по 31 декабря 2023 года обследовали 116 584 новорожденных. По итогам первичного скрининга в группу риска по наследственным заболеваниям попали 5996 родившихся, что составляет 5,14% от общего числа новорожденных детей. После повторного взятия крови и проведения ретеста, количество новорожденных в группе риска уменьшилось до 1062, что позволило исключить 82,3% детей с первоначально выявленными изменениями. В итоге диагноз был подтвержден у 107 детей, что составляет 1,8% от общей группы риска (таблица 1).

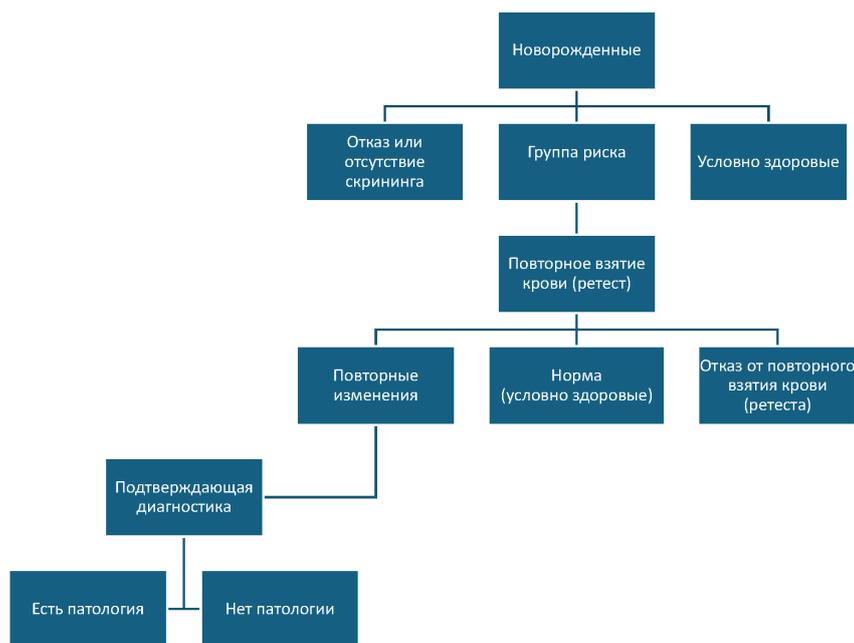


Рисунок 1. Схема процедуры выявления наследственных заболеваний посредством неонатального скрининга и расширенного неонатального скрининга.

Figure 1. Scheme of the procedure for detecting hereditary diseases by means of the neonatal and extended neonatal screening program.

Таблица 1

Результаты неонатального скрининга и расширенного неонатального скрининга по выявлению наследственных заболеваний у новорожденных в Москве за 2023 год

Table 1

Results of neonatal and extended neonatal screening program on detection of hereditary diseases in newborns in Moscow for the year 2023

Нозологии	Группа риска		Положительный ретест			Подтверждено			
	число чел.	%	число чел.	%	% от группы риска	число чел.	%	% от группы риска	% от ретеста
ФКУ	120	2,0%	39	3,7%	32,5%	12	11,2%	10,0%	30,8%
ВГ	1180	19,7%	104	9,8%	8,8%	45	42,1%	3,8%	43,3%
АГС	1794	29,9%	286	26,9%	15,9%	9	8,4%	0,5%	3,1%
МКВ	1564	26,1%	388	36,5%	24,8%	14	13,1%	0,9%	3,6%
ГАЛ	153	2,6%	26	2,4%	17,0%	4	3,7%	2,6%	15,4%
СМА	38	0,6%	Не проводилось	-	-	3	2,8%	7,9%	-
ПВД	457	7,6%	74	7,0%	16,2%	10	9,3%	2,2%	13,5%
НБО	690	11,5%	145	13,7%	21,0%	10	9,3%	1,4%	6,9%
Всего	5996	-	1062	-	17,7%	107	-	1,8%	10,1%

Наиболее многочисленной группой новорожденных, у которых было заподозрено наличие врожденной патологии, оказался АГС, также известный как врожденная дисфункция или гиперплазия коры надпочечников. В группе риска находилось 1794 ребенка (29,9% от всех в группе риска), и после проведения диагностического поиска диагноз был подтвержден у 9 новорожденных (8,4%), что составляет 0,5% от всей группы риска и 3,1% среди тех, кто прошел ретест с положительным результатом.

Диагностический маркер иммунореактивного трипсина (ИРТ) также продемонстрировал низкий уровень специфичности для скрининговой диагностики муковисцидоза. Из 1564 новорожденных (26,1%), включенных в группу риска, 388 детей прошли дальнейший диагностический поиск после ретеста, проведенного на 21–28 день жизни. В результате патология была подтверждена у 14 детей (13,1%), что составляет 3,6% от числа тех, кто прошел дальнейшую диагностику, и 0,9% от группы риска.

Высокая частота подтверждения патологии была замечена у новорожденных с подозрением на ВГ. Из 1180 детей (19,7%), первоначально отнесенных к группе риска, положительные результаты ретеста были выявлены у 104 новорожденных (8,8% от группы риска). Впоследствии диагноз был подтвержден у 45 детей (42,1% среди всех подтвержденных патологий), что составляет 3,8% от группы риска и 43,27% от числа детей с положительным результатом ретеста.

Ситуация с ФКУ также демонстрирует высокую частоту подтверждения диагноза. Из 120 детей в группе риска (2,0%) 39 новорожденных были направлены на подтверждающую диагностику после ретеста (32,5%). Диагноз классической ФКУ подтвердился у 12 детей, что составляет 10% от группы риска и 30,8% среди прошедших ретест.

Диагностический поиск на СМА отличается отсутствием повторного взятия крови; вместо этого сразу проводилась подтверждающая диагностика молекулярно-генетическим методом. Заболевание подтвердилось у 3 из 38 новорожденных (7,9% от группы риска), что подчеркивает низкую частоту этого заболевания среди исследованных.

В группе новорожденных с риском галактоземии также была зафиксирована низкая частота выявления заболевания. Из 153 детей (2,6%), лишь у 26 (17%) были выявлены повторные изменения и проводилась подтверждающая диагностика. Диагноз был подтвержден у 4 детей, что составляет 15,4% после подтверждающей диагностики и 2,6% от всей группы риска.

При диагностике ПИД за годовой период в группе риска было 457 новорожденных (7,6%), имеющих уровни TREC/KREC менее 100 копий/10⁵ при первичном скрининге. После проведения ретеста у 74 детей (16,2%) аномальные результаты остались прежними. При подтверждающей диагностике врожденные дефекты иммунитета подтвердились у 10 новорожденных (13,5%), что составляет 2,2% от группы риска, соответственно.

В группу риска по НБО вошли патологии, определяемые по уровням аминокислот и ацилкарнитинов, за исключением аминокислоты фенилаланина, который рассматривался отдельно как маркер для ФКУ. Всего в группу риска НБО были включены 690 новорожденных (11,5%). После ретеста для подтверждающей диагностики направлено 145 детей (21%), и диагноз был подтвержден у 10 из них, что составляет 6,9% от числа прошедших ретест и 1,4% от всей группы риска.

Визуализировать данные можно на линейной диаграмме с соответствующей группировкой (рисунк 2).

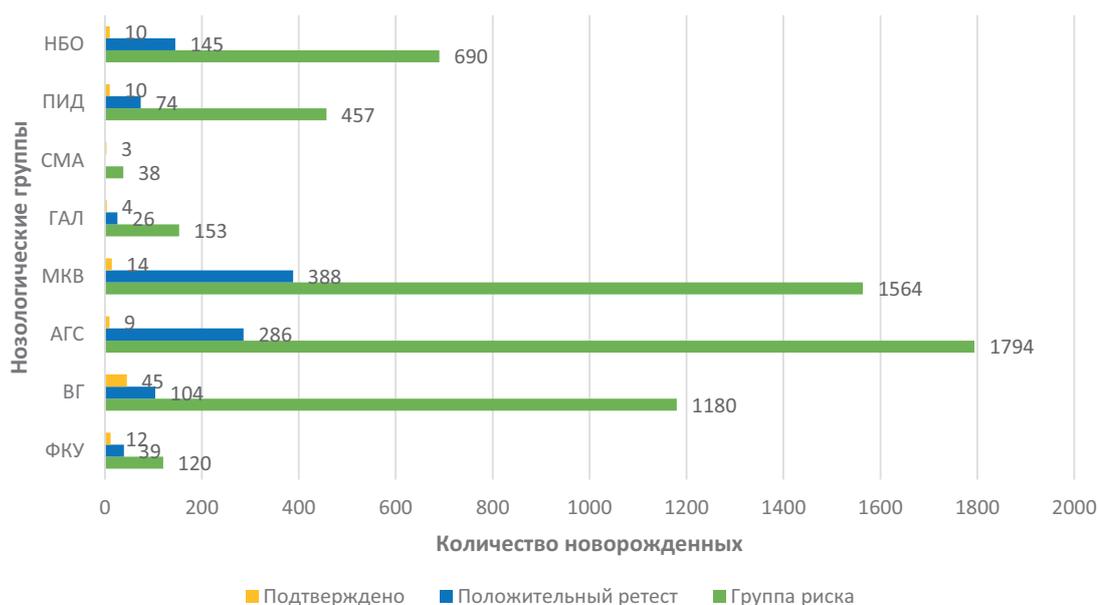


Рисунок 2. Распределение новорожденных по группам риска, положительным результатам ретеста и подтвержденным диагнозам в рамках неонатального скрининга и расширенного неонатального скрининга.
Figure 2. Distribution of newborns by risk group, positive retest results, and confirmed diagnoses within the neonatal and extended neonatal screening program.

Обсуждение.

Результаты исследования показали, за период 2023 года на повторную диагностику было вызвано 5996 новорожденных детей, при этом лишь у 107 из них был поставлен диагноз наследственного заболевания. Таким образом, распространенность ложноположительных случаев составила 98,2%. Это означает, что 98 из 100 новорожденных, попавших в группу риска, после дополнительных исследований были признаны здоровыми, что создает значительную нагрузку на систему здравоохранения. Такой высокий уровень ложноположительных результатов требует анализа причин и последствий этого явления для медицинской практики, а также его влияния на психоэмоциональное состояние родителей.

Кроме того, наши данные показывают, что ложноположительные результаты по таким нозологиям, как адреногенитальный синдром и муковисцидоз, остаются на высоком уровне и указывают на низкую специфичность скрининговых тестов для отдельных заболеваний. Из 1794 детей, отнесенных к группе риска по АГС, диагноз был подтвержден лишь у 9 новорожденных (0,5% от группы риска), а по муковисцидозу из 1564 новорожденных диагноз подтвердился у 14 (0,9% от группы риска). Это подчеркивает необходимость улучшения диагностических критериев и повышения специфичности тестов для этих заболеваний.

Ложноположительные результаты неонатального скрининга могут возникать по ряду причин, связанных с техническими, биологическими, организационными и другими факторами.

Большинство ложноположительных результатов НС и РНС приходится на недоношенных новорожденных, при множественных изменениях в первичных результатах в повторных исследованиях суммарно около 5% выявляются истинно больные дети [13]. У недоношенных детей и детей с низкой массой тела часто наблюдаются аномальные результаты из-за физиологических особенностей их обмена веществ, недоразвития органов и незрелостью ферментных систем, что сопровождается наличием аномальных уровней биохимических маркеров. Эти дети находятся в группе риска по ложноположительным результатам, особенно для таких заболеваний, как НБО и эндокринные нарушения. Например, у детей с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) ложноположительные результаты по метаболическим нарушениям и эндокринным заболеваниям, таким как врожденный гипотиреоз и врожденная гиперплазия надпочечников, наблюдаются в 77% в одном исследовании [14] и 62% в другом [15].

Для снижения частоты ложноположительных результатов в группах риска, таких как недоношенные и дети с низкой массой тела, внедряются специальные протоколы взятия крови, например, временное прекращение парентерального питания от трех часов перед взятием образцов [16,17]. Хотя такие результаты редко подтверждаются при повторных тестах, они требуют тщательной оценки, чтобы не пропустить истинно положительные случаи.

Согласно данным литературы, слишком раннее взятие крови является одним из важных факторов,

повышающих вероятность ложноположительных результатов. Если анализ крови берется слишком рано (до 24 часов после рождения), метаболические процессы в организме новорожденного могут еще не стабилизироваться, что приводит к аномальным уровням показателей, таких как аминокислоты, ацилкарнитины или гормоны. Это особенно характерно для скрининга на ВГ и НБО, где уровень метаболитов не установлен должным образом. При взятии образцов крови ≥ 48 часов после родов у младенцев, со сроком гестации ≤ 32 недель, было обнаружено относительное снижение ложноположительных результатов на 17-ОН прогестерон на 44%.

Для снижения риска ложноположительных результатов рекомендуется взятие крови в установленный временной промежуток, через 24–48 часов после рождения для доношенных детей, и на 7 суток (144–168 часов) для недоношенных.

Ошибки в методах сбора, хранения и транспортировки образцов крови являются важными факторами, которые могут привести к ложноположительным результатам НС. Воздействие высоких температур, загрязнение или контаминация образцов, недостаточная пропитка фильтровальной бумаги могут привести к искажению данных анализа.

Для снижения частоты подобных ошибок важно соблюдать четкие протоколы хранения и транспортировки, а также правильно обучать медицинский персонал, ответственный за сбор и обработку образцов [8,18].

Наше исследование подтверждает, что для повышения эффективности НС и РНС необходимо учитывать указанные факторы риска. Оптимизация протоколов забора крови и методов обработки образцов, а также повышение информированности медицинского персонала и родителей о возможных исходах скрининга, помогут уменьшить количество ложноположительных случаев и улучшить качество диагностики. Все эти факторы значительно увеличивают нагрузку на систему здравоохранения, и приводят к лишним экономическим затратам.

Заключение.

Как показали результаты исследования высокий уровень ложноположительных результатов в НС и РНС требует пересмотра организационных и диагностических подходов. Возникают значительные организационные и этические вызовы для системы здравоохранения. Несмотря на очевидные преимущества раннего выявления редких наследственных заболеваний, необходимо учитывать влияние ложноположительных результатов на родителей и медицинский персонал.

Для эффективного управления данными случаями требуется пересмотр организационных подходов к проведению скрининга, особенно в отношении детей с низкой массой тела и недоношенных. Важно повышать специфичность диагностических тестов для заболеваний, улучшать качество взятия и транспортировки биоматериала, а также оптимизировать протоколы времени взятия образцов, что снизит вероятность ложноположительных результатов. Повышение информированности родителей о процессе повторных исследований и возможных исходах

может существенно уменьшить их стресс и повысить доверие к медицинскому персоналу.

Кроме того, рост ложноположительных результатов приводит к увеличению нагрузки на лабораторные и клинические службы, что требует дополнительных ресурсов и времени для проведения повторных тестов, и консультаций. Таким образом, повышение качества организационных процессов в рамках программы НС и РНС способствует улучшению его эффективности и минимизации негативного влияния на пациентов и их семьи.

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 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. van den Heuvel LM, van der Pal SM, Verschoof-Puite RK, et al. Psychosocial Impact of a True-Positive, False-Positive, or Inconclusive Newborn Bloodspot Screening Result: A Questionnaire Study among Parents. *Int J Neonatal Screen.* 2024; 10(1): 18. DOI: 10.3390/IJNS10010018/S1
2. Menni F, Furlan F, Gasperini S, Chudleigh J, Holder P. Psychosocial Impact of False-Positive Newborn Screening Results: A Scoping Review. *Children.* 2024; 11(5):507. DOI: 10.3390/CHILDREN11050507
3. Тебиева И.С., Лагуева Ф.К., Логачев М.Ф., [и др.]. Опыт мировой и отечественной практики неонатального скрининга на наследственные заболевания // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – № 91 (1). – С. 128-132. [Tebieva IS, Lagkueva FK, Logachev MF, et al. Opyt mirovoj i otechestvennoj praktiki neonatal'nogo skrininga na nasledstvennyye zabolevaniya [Experience of world and domestic practice of neonatal screening for hereditary diseases]. *Pediatriya imeni GN Speranskogo [Pediatrics named after GN Speransky].* 2012; 91 (1): 128-132. (In Russ.)].
4. Воронин С.В., Куцев С.И. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: вчера, сегодня, завтра // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, вып. 4. – С. 34–39. [Voronin SV, Kucev SI. Neonatal'nyj skrining na nasledstvennyye zabolevaniya v Rossii: vchera, segodnya, zavtra [Neonatal screening for hereditary diseases in Russia: yesterday, today, tomorrow]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: news, opinions, training].* 2022; 10 (4): 34–39. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-34-39
5. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 N 185 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания." [Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22/03/2006 N 185 "O massovom obsledovanii novorozhdennyh detej na nasledstvennyye zabolevaniya" [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 22/03/2006 N 185 "On mass examination of newborn children for hereditary diseases"]. 2006. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103237/
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». [Приказ Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 21/04/2022 № 274n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi pacientam s vrozhdennymi i (ili) nasledstvennymi zabolevanijami" [Order of the Health Department of the Russian Federation No 274n of April 21, 2022 "On Approval of the Procedure for Providing Medical Care to Patients with Congenital and (or) Hereditary Diseases"]. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023>
7. Алиева К.А., Гусейнова Н.Т., Мамедова Р.Ф. Актуальные вопросы массового скрининга на наследственные болезни // *Universum: химия и биология: электронный научный журнал.* – 2022. – Т. 4, вып. 94. – С.40-44. [Alieva KA, Gusejnova NT, Mamedova RF. Aktual'nye voprosy massovogo skrininga na nasledstvennyye bolezni [Topical issues of mass screening for hereditary diseases]. *Universum: himiya i biologiya [Universum: chemistry and biology].* 2022; 4 (94): 40-44. (In Russ.)].
8. Kwon C, Farrell PM. The Magnitude and Challenge of False-Positive Newborn Screening Test Results. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154 (7): 714-718. DOI: 10.1001/ARCHPEDI.154.7.714
9. Waisbren SE. Expanded Newborn Screening: Information and Resources for the Family Physician. *Am Fam Physician.* 2008; 77 (7): 987–994.
10. Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics.* 2006; 117 (6): 1915-1921. DOI: 10.1542/PEDS.2005-2294
11. Bush LW, Levy HL. Past as Prologue: Predicting Potential Psychosocial–Ethical Burdens of Positive Newborn Screens as Conditions Propagate. *International Journal of Neonatal Screening.* 2024; 10(1): 12. DOI: 10.3390/IJNS10010012
12. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30.12.2022 № 1260 "О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12 марта 2015 г. № 183" [Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30/12/2022 № 1260 "O vnesenii izmenenij v prikaz Departamenta zdravoohraneniya goroda Moskvy ot 12 marta 2015 goda № 183" [Order of the Department of Healthcare of the Moscow City dated 30/12/2022 No 1260 "On Amendments to the Order of the Department of Healthcare of the Moscow City dated March 12, 2015 No 183"]. 2022. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207>
13. Zaffanello M, Maffei C, Zamboni G. Multiple positive results during a neonatal screening program: a retrospective analysis of incidence, clinical implications and outcomes. *J Perinat Med.* 2005; 33(3): 246-251. DOI: 10.1515/JPM.2005.045
14. Asghar A, Shabanova V, Mercurio MR, et al. A high rate of false positive newborn screening results in the neonatal intensive care unit. *Journal of Child and Adolescent Health.* 2012; 3 (2): 7-11.
15. Slaughter JL, Meinzen-Derr J, Rose SR, et al. The Effects of Gestational Age and Birth Weight on False-Positive Newborn-Screening Rates. *Pediatrics.* 2010; 126(5): 910-916. DOI: 10.1542/PEDS.2010-0943
16. Kamleh M, Williamson JM, Casas K, Mohamed M. Reduction in Newborn Screening False Positive Results Following a New Collection Protocol: a Quality Improvement Project. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics.* 2021; 26(7): 723-727. DOI: 10.5863/1551-6776-26.7.723

17. Morris M, Fischer K, Leydiker K, et al. Reduction in newborn screening metabolic false-positive results following a new collection protocol. *Genet Med.* 2014;16(6):477-483. DOI: 10.1038/GIM.2013.171

18. Poggiali S, Ombrone D, Forni G, et al. Development of Strategies to Decrease False Positive Results in Newborn Screening. *International Journal of Neonatal Screening.* 2020; 6(4): 84. DOI: 10.3390/IJNS6040084

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГЕРАСКИН АЛЕКСЕЙ ИГОРЕВИЧ, ORCID: 0000-0003-1589-4564, e-mail: alexey-geraskin@mail.ru;
аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2;
врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулоч, дом 1/9.
КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0003-1974-9882, SCOPUS Author ID: 7006781195; докт. мед. наук., e-mail: konovalov_oe@mail.ru;
профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2.
ВИТКОВСКАЯ ИРИНА ПЕТРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0740-1558; канд. мед. наук, e-mail: vip-dzm@mail.ru;
ведущий научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения ФГБУ «Центральный институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11; доцент кафедры Управления, экономики здравоохранения и медицинского страхования ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1 стр. 7.
ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538, SCOPUS Author ID: 57204471176, докт. мед. наук, профессор, e-mail: alexs_shu@mail.ru;
заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; тел. +7(987)213-67-12, (Автор, ответственный за переписку).
ПОТЕХИН ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6399-3247; канд. мед. наук, e-mail: potehino@yandex.ru;
врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулоч, дом 1/9.
КЕКЕЕВА ТАНЬЯНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-4986-5748, e-mail: kekeeva.genetic@gmail.com;
врач-генетик, заведующая медико-генетическим отделением ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулоч, дом 1/9.

ABOUT THE AUTHORS:

ALEXEY I. GERASKIN, ORCID: 0000-0003-1589-4564, e-mail: alexey-geraskin@mail.ru;
Postgraduate Student at the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 10 Miklukho-Maklaya str, Bldg. 2, 117198 Moscow, Russia; Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, 1/9 4th Dobryninskiy Pereulok str., 119049 Moscow, Russia.
OLEG Y. KONOVALOV, ORCID: 0000-0003-1974-9882, SCOPUS Author ID: 7006781195 Dr. sc. med., Professor, e-mail: konovalov_oe@mail.ru;
Professor at the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 10 Miklukho-Maklaya str, Bldg. 2, 117198 Moscow, Russia.
IRINA P. VITKOVSKAYA, ORCID ID: 0000-0002-0740-1558 Cand. sc. med., e-mail: vip-dzm@mail.ru;
Leading Researcher, Department of Scientific Bases of Health Care Organization, Russian Research Institute of Health, 11 Dobrolyubova str., 127254 Moscow, Russia; Associate Professor at the Department of Management, Healthcare Economics and Health Insurance, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia.
ALEXEY V. SHULAEV, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538, SCOPUS AUTHOR ID: 57204471176, Dr. sc. med., Professor, e-mail: alexs_shu@mail.ru;
Head of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, tel. +7(987)213-67-12 (Corresponding Author).
OLEG Y. POTEKHIN, ORCID ID: 0000-0001-6399-3247; Cand. sc. med., e-mail: potehino@yandex.ru;
Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, 1/9 4th Dobryninskiy Pereulok str., 119049 Moscow, Russia.
TANYANA N. KEKEYEVA, ORCID ID: 0000-0002-4986-5748, e-mail: kekeeva.genetic@gmail.com;
Geneticist, Head of the Medical and Genetics Department, Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, 1/9 4th Dobryninskiy Pereulok str., 119049 Moscow, Russia.

Прогнозирование вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией через 12 месяцев

Е.В. Живчикова¹, Е.А. Полунина², Т.В. Прокофьева², О.С. Полунина²

¹«Астраханская клиническая больница» ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России», 414000, Россия, Астрахань, ул. М. Горького 13/14

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Реферат. Введение. Доказано, что участие белка Клото в регуляции клеточного метаболизма может быть решающим фактором в вопросах защиты сердца и сосудов. Белок Клото может стать потенциальным маркером сосудистых катастроф при артериальной гипертензии. **Цель исследования:** спрогнозировать вероятность увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией через 12 месяцев с помощью метода дерева решений. **Материал и методы:** В исследование было включено – 90 пациентов с артериальной гипертензией, I стадия гипертонической болезни. У всех пациентов была неконтролируемая артериальная гипертензия. Кардиоваскулярный риск и уровень белка Клото оценивались – при включении пациентов в исследование и через 12 месяцев. Определение белка Клото в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее значимыми факторами, влияющими на увеличение кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией через 12 месяцев (метод дерева решений), оказались – наличие коморбидной патологии (хроническая болезнь почек II стадии, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких) и уровень белка Клото. В полученном дереве решений наблюдалось 3 уровня, 10 узлов, из которых 6 – терминальных. Вероятность увеличения кардиоваскулярного риска была в 2,7 раза выше, чем в общей выборке у пациентов, попадающих в дереве решений на 3 и 5 узлы. Это были пациенты с наличием коморбидной патологии и уровнем белка Клото $\leq 0,39$ нг/мл (узел 3), а также пациенты с отсутствием коморбидной патологии и уровнем белка Клото $\leq 0,19$ нг/мл (узел 5). Общая доля верных прогнозов среди исследуемых нами пациентов составила 97,8%. **Выводы.** Полученная модель прогнозирования вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией с I стадией гипертонической болезни через 12 месяцев на основе построения дерева решений обладает высокой чувствительностью – 93,3% и специфичностью – 100,0%.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, белок Клото

Для цитирования: Живчикова Е.В., Полунина Е.А., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. Прогнозирование вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией через 12 месяцев наблюдения // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.30–36. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).30-36.

Predicting the likelihood of an increase in cardiovascular risk in patients with essential arterial hypertension after 12-month follow-up

Ekaterina V. Zhivchikova¹, Ekaterina A. Polunina², Tatiana V. Prokofyeva², Olga S. Polunina²

¹Astrakhan Clinical Hospital, Southern District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, M. Gor'kogo str. 13/14, 414000, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Bakinskaya str. 121, 414000, Astrakhan, Russia

Abstract. Introduction. It has been proven that the involvement of the Klotho protein in the regulation of cellular metabolism can be a decisive factor in protecting the heart and blood vessels. Klotho protein may become a potential marker of vascular catastrophes in arterial hypertension. **Aim.** To predict the probability of an increase in cardiovascular risk in patients with essential arterial hypertension after 12-month follow-up, using the decision tree method. **Material and Methods.** The study included 90 patients with arterial hypertension, stage I. All patients had uncontrolled arterial hypertension. Changes in cardiovascular risk and Klotho protein levels were assessed as of the patients' enrollment in the study and after 12 months. Determination of Klotho protein in blood serum was carried out by enzyme immunoassay. **Results and discussion.** The most significant factors influencing the increase in cardiovascular risk in patients with arterial hypertension over a 12-month-long follow-up period (decision tree method) were the presence of a comorbid pathology (chronic kidney disease II, obesity, and chronic obstructive pulmonary disease) and Klotho protein levels. In the resulting decision tree, there were 3 levels with 10 nodes, of which 6 were terminal. The probability of an increase in cardiovascular risk was 2.7 times higher than in the general sample in patients who fell into the decision tree at nodes 3 and 5. These were patients with comorbid pathology and Klotho protein level <0.39 ng/ml (node 3), as well as patients with no comorbid pathology and Klotho protein level <0.19 ng/ml (node 5). The total proportion of correct predictions among the patients we studied was 97.8%. **Conclusions:** The model obtained for predicting the probability of an

increase in cardiovascular risk in patients with arterial hypertension, I stage after 12 months, based on the construction of a decision tree, has a high sensitivity of 93,3% and specificity of 100,0%.

Keywords: arterial hypertension, cardiovascular risk, Klotho protein

For citation: Zhivchikova, E.V.; Polunina, E.A.; Prokofieva, T.V.; Polunina, O.S. Predicting the likelihood of an increase in cardiovascular risk in patients with essential arterial hypertension after 12-month follow-up. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 30-36. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).30-36.

Введение: Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой глобальную клиническую и социально-экономическую проблему, которая затрагивает более 1 миллиарда человек. АГ является причиной более 10 миллионов смертей ежегодно. Эссенциальная, или первичная, АГ является, безусловно, наиболее распространенной формой АГ [1, 2].

Причина первичной АГ в настоящее время до конца неизвестна. Однако известны ее факторы риска, такие как возраст, мужской пол, курение, высокое потребление соли, ожирение, отягощенный наследственный анамнез, что делает эссенциальную АГ многофакторным заболеванием с генетическим компонентом [3, 4, 5].

Для стратификации риска развития сердечно – сосудистых осложнений при АГ необходимо правильно оценивать функциональное состояние различных органов и систем, так как поражение органов-мишеней (сердце, сосуды, почки) определяет прогноз [6, 7].

Безусловно, дальнейшее совершенствование стратификации кардиоваскулярного риска при АГ на основе анализа анамнестических, инструментальных, лабораторных данных пациентов и поиск высокочувствительных биомаркеров является важной частью проводимых исследований в области сердечно-сосудистых заболеваний.

Белок Клото может стать потенциальным маркером сосудистых катастроф при АГ. Существует множество научных исследований, доказывающих, что дефицит белка Клото коррелирует с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и гипертрофии левого желудочка [8, 9].

Участие белка Клото в регуляции клеточного метаболизма может быть решающим фактором в вопросах защиты сердца и сосудов. Белок Клото функционирует как ко-рецептор фактора роста фибробластов-23 [10]. Также в ряде исследований активно обсуждается связь между Клото, кальцификацией сосудов и их жесткостью. Артериальная жесткость является независимым предиктором различных сердечно-сосудистых исходов и представляет собой процесс, связанный с заменой эластиновых волокон более жесткими коллагеновыми [11, 12, 13, 14].

Цель исследования – спрогнозировать вероятность увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с эссенциальной АГ через 12 месяцев с помощью метода дерева решений.

Материал и методы. В исследование было включено – 90 пациентов с эссенциальной АГ. Верификация диагноза и лечение пациентов проводилось на основе современных клинических реко-

мендаций: «Артериальная гипертензия у взрослых» (2022 г.).

Продолжительность АГ составила 4 [3-5] лет. Возраст начала заболевания составил 35±4 лет (min 27, max 43). Возраст обследуемых пациентов составил 39,9±4,0 лет (min 30, max 45). Среди лиц, включенных в исследование, было 50 (55,6%) мужчин и 40 чел. (44,4%) женщин. Для верификации наличия избыточной массы тела, в частности ожирения, у пациентов определялся индекс массы тела (ИМТ), значение которого составило - 24,8 [23,5; 29,8]. Дислипидемия выявлялась у 44 человек (48,9%).

У 30 человек (33,3 %) имелась коморбидная патология. Ожирение – у 20 пациентов (22,2%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 9 пациентов (10%) и хроническая болезнь почек (ХБП) – у 15 (16,7%). По одной коморбидной патологии наблюдалось у 19 (21,1%) человек, по две – у 8 (8,9%). Наличие трех патологических состояний – у 3-х человек (3,3%).

Количество пациентов, страдающих табакозависимостью, составило 64 чел. (71,1%). Стаж курения составил – 16 [12; 20] лет. Наличие факторов риска (ожирение, курение, наследственность, ранний климакс, гиподинамия) наблюдалось у 80 пациентов (88,9%). Значение систолического артериального давления (АД) в исследуемой когорте составило 150 [140; 160] мм рт.ст., диастолического АД – 90 [80; 90] мм рт. ст.

В зависимости от степени кардиоваскулярного риска при включении пациентов в исследование было следующее распределение: 9 чел. (10%) – с низким риском (риск 1), 65 чел. (72,2%) – с умеренным риском (риск 2) и 16 чел. (17,8%) – с высоким риском (риск 3).

Критериями включения для группы сравнения были: наличие у пациента АГ, I стадия ГБ, неконтролируемое течение АГ. Критериями невключения для основной группы и группы сравнения служили: контролируемое течение АГ, ГБ II – III стадий, наличие иных заболеваний сердечно-сосудистой системы (стенокардия напряжения, перенесенный ранее инфаркт миокарда, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность).

Кардиоваскулярный риск оценивался по совокупности следующих показателей: среднесуточных цифр артериального давления (АД), наличия факторов риска и их количества, поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний: сердечно-сосудистых заболеваний, наличие ХБП и ее стадии.

Исследование было динамическим – через 12 месяцев пациентов обследовали повторно и делили на две подгруппы в зависимости от наличия динамики кардиоваскулярного риска: первая – с

увеличением кардиоваскулярного риска и вторая – с неизменным кардиоваскулярным риском.

Увеличение кардиоваскулярного риска определялось на основании увеличения среднесуточного АД по данным суточного мониторирования АД, т.е. сохранения неконтролируемой АГ, и/или появления поражения органов-мишеней (появление гипертонической ретинопатии и/или появление протеинурии и/или появление гипертрофии левого желудочка) и/или прогрессирования стадии ГБ за счет появления ассоциированных клинических состояний (ХСН, фибрилляция предсердий (ФП)).

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом (от 27.12.2023 г., протокол №8). Всеми включенными в исследование пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Уровень белка Клото определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике, рекомендованной производителем коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (нг/мл) (UscnLifeScienceInc. Wuhan. Каталожный номер № E97757Hu). Минимальная определяемая концентрация KL 0,058 нг/мл. Его уровень определяли дважды – при включении пациентов в исследование и через 12 месяцев наблюдения.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Все количественные признаки проверялись на нормальность распределения с использованием частотных гистограмм, критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q1-Q3)$, категориальные данные – в виде абсолютных значений и процентных долей. Построение дерева решений осуществлялось с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection). В качестве исхода прогностической модели было обозначено – увеличение кардиоваскулярного риска.

Результаты исследования. Через 12 месяцев было выявлено увеличение кардиоваскулярного риска у 33 чел. (33,3%) пациентов (табл. 1).

У 12 чел. наблюдалось увеличение кардиоваскулярного риска с умеренного (риск 2) до высокого (риск 3), у 5 чел. – с умеренного (риск 2) до высокого и у 16 чел. – с высокого (риск 3) до очень высокого (риск 4).

Уровень белка Клото в обследуемой когорте пациентов при включении в исследование составил

0,33 [0,24; 0,42] нг/мл. Через 12 месяцев было установлено статистически значимое снижение уровня ($p=0,002$) изучаемого белка до 0,31 [0,17; 0,42] нг/мл.

Анализ уровня белка Клото через 12 месяцев в зависимости от наличия динамики кардиоваскулярного риска показал статистически значимые различия ($p < 0,001$). Так у пациентов, у которых наблюдалось увеличение кардиоваскулярного риска уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов без увеличения кардиоваскулярного риска, и составил 0,14 [0,11; 0,19] нг/мл против 0,4 [0,32; 0,45] нг/мл.

Далее была предпринята попытка рассчитать вероятность увеличения кардиоваскулярного риска у обследуемой группы пациентов через 12 месяцев в зависимости от ряда клинико-анамнестических данных и лабораторных показателей с использованием метода дерева решений.

В качестве независимых переменных (возможных предикторов) рассматривались следующие показатели: факторы риска АГ, клинико-анамнестические характеристики (наличие и количество коморбидной патологии (ХОБЛ, ХБП, ИМТ), лабораторные показатели (наличие дислипидемии, уровень белка Клото).

В дерево решений вошли следующие предикторы: наличие коморбидности, ИМТ и уровень белка Клото. Минимальное количество наблюдений в родительском узле составило 6 человек, в дочернем узле – 3 человека.

Полученная модель была статистически значимой ($p=0,016$). Она представлена на рисунке 1. В полученном дереве решений наблюдалось 3 уровня, 10 узлов, из которых 6 – терминальных. Характеристики терминальных узлов представлены в таблице 2.

Наиболее значимыми факторами, влияющими на увеличение кардиоваскулярного риска у больных АГ через 12 месяцев наблюдения, оказались: наличие коморбидной патологии (ХБП II, ожирение, ХОБЛ) и уровень белка Клото. Согласно представленным данным, при наличии коморбидной патологии и уровне белка Клото $\leq 0,39$ нг/мл вероятность увеличения кардиоваскулярного риска превышала таковую в общей выборке в 2,7 раза (индекс 272,7%) (узел 3), при отсутствии коморбидной патологии и уровне белка Клото $\leq 0,19$ нг/мл – в 2,7 раза (индекс 272,7%) (узел 5). Увеличение кардиоваскулярного риска в обеих вышеуказанных подгруппах наблюдалось в 100% случаев.

При отсутствии коморбидной патологии и уровне белка Клото 0,19-0,26 нг/мл увеличение кардиоваскулярного риска наблюдалось в 33,3% случаев. При отсутствии коморбидной патологии, уровне белка Клото $> 0,26$ нг/мл и ИМТ > 29 кг/м² увеличение кардиоваскулярного риска наблюдалось в 25% случаев.

У пациентов без коморбидной патологии, с уровнем белка Клото $> 0,26$ нг/мл и ИМТ < 29 кг/м², а также с коморбидной патологией и уровнем белка Клото $> 0,39$ нг/мл летальности на наблюдалось.

Чувствительность полученной модели составила 93,3%, специфичность – 100,0%. Общая доля вер-

Таблица 1

Динамика кардиоваскулярного риска через 12 месяцев

Table 1

Changes in cardiovascular risk after 12 months

Кардиоваскулярный риск	При включении в исследование	Через 12 месяцев	p
Низкий (риск 1)	9 (10)	9 (10)	<0,001
Умеренный (риск 2)	65 (72,2)	48 (53,3)	
Высокий (риск 3)	16 (17,8)	12 (13,3)	
Очень высокий (риск 4)	0	21 (23,3)	

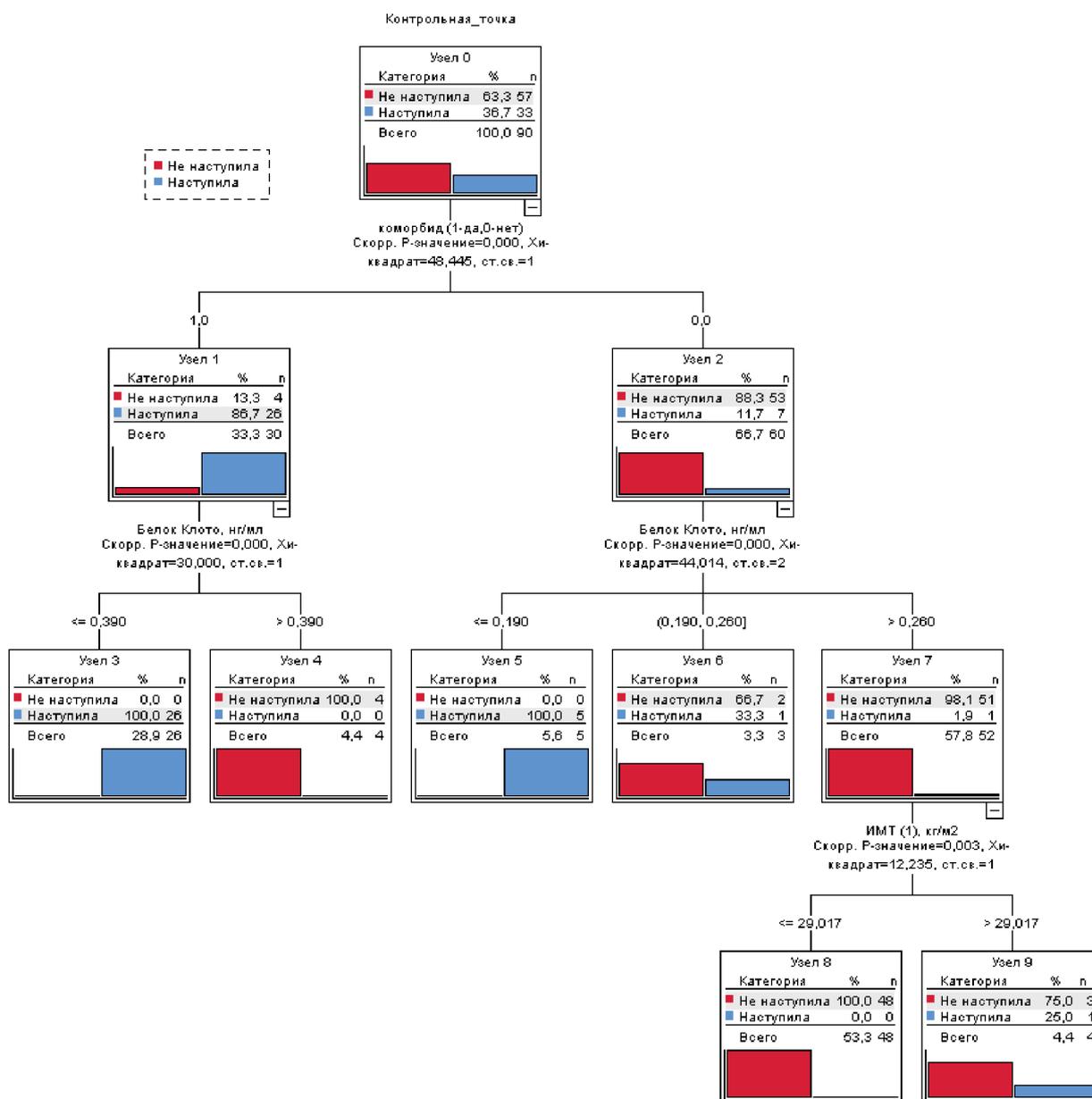


Рис.1 Дерево классификации, определяющее вероятность увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ (с I стадией ГБ) через 12 месяцев.

Fig. 1. A classification tree that determines the probability of an increase in cardiovascular risk in patients with AH (stage I) after 12 months.

ных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 97,8%.

Обсуждение. По результатам исследования было установлено, что у пациентов с АГ с I стадией ГБ уровень белка Клото и клинико – анамнестические показатели имеют совместную прогностическую значимость для определения персонализированной вероятности увеличения кардиоваскулярного риска через 12 месяцев. Наиболее значимыми факторами, влияющими на увеличение кардиоваскулярного риска у больных АГ через 12 месяцев наблюдения в нашем исследовании, оказались: наличие коморбидной патологии (ХБП II, ожирение, ХОБЛ) и уровень белка Клото.

В доступной литературе представлены исследования по изучению совместной прогностической

значимости биохимических показателей с клинико-анамнестическими и инструментальными данными в стратификации риска сердечно-сосудистых событий (прогрессирования ФП, развития ХСН) при АГ [15] и посвященные определению факторов (предикторов) риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий, гипертрофии левого желудочка при АГ [16, 17, 18]. Также ведется активное изучение уровня белка Клото в качестве прогностического маркера, как развития, так и прогрессирования АГ через различные патогенетические звенья. И к настоящему времени в большинстве исследований подтверждается перспективность изучения белка Клото у пациентов с АГ [19, 20, 21, 22]. Стоит отметить, что имеются исследования, в которых не была подтверждена прогностическая роль белка Клото в

Характеристика терминальных узлов дерева решений

Table 2

Characteristics of the terminal nodes in the decision tree

№ узла	Характеристики	Число пациентов		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	С увеличением кардиоваскулярного риска		
3	Имеется коморбидная патология, уровень белка Клото $\leq 0,39$ нг/мл	26	26	100	272,7
5	Отсутствует коморбидная патология, уровень белка Клото $\leq 0,19$ нг/мл	5	5	100	272,7
6	Отсутствует коморбидная патология, уровень белка Клото $0,19-0-0,26$ нг/мл	3	1	33,3	90,9
9	Отсутствует коморбидная патология, уровень белка Клото $>0,26$ нг/мл, ИМТ >29 кг/м ²	4	1	25,0	68,2
8	Отсутствует коморбидная патология, уровень белка Клото $>0,26$ нг/мл, ИМТ <29 кг/м ²	48	0	0	0
4	Имеется коморбидная патология, уровень белка Клото $>0,39$ нг/мл	4	0	0	0

аспекте пациентов с АГ. Так, исследование, проведенное Wan-Ying Liang, показало, что концентрация Клото в сыворотке крови существенно не отличалась между пациентами с гипертензией и без нее, а также между пациентами с артериальной жесткостью и без нее [23].

Выявление вклада различных предикторов прогрессирования АГ, развития осложнений при АГ и предикторов, влияющих на течение, развитие сосудистых катастроф, безусловно, является актуальным направлением и может быть полезным как при выборе тактики лечения, так и при определении целевого уровня АД.

Заключение. Полученная модель прогнозирования вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ с I стадией ГБ через 12 месяцев на основе построения дерева решений обладает высокой чувствительностью – 93,3% и специфичностью – 100,0%. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о совместной прогностической ценности исследования белка Клото и показателей клинико-анамнестических данных (наличие коморбидной патологии (ХБП II, ожирение, ХОБЛ)) при поступлении в стационар.

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

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task

Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *JHypertens.* 2018; 36(10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD–RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population–representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021; 398(10304): 957–980. DOI: 10.1016/S0140–6736(21)01330–1
- Бунова С.С., Жернакова Н.И., Федорин М.М., [и др.]. Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С.259–266. [Bunova SS, Zhernakova NI, Fedorin MM, et al. Effektivnaya antigipertenzivnaya terapiya: focus na upravleniye priverzhennost'yu [Effective antihypertensive therapy: focus on adherence management]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention].* 2020; 19 (5): 259–266. (In Russ.). DOI: 10.15829/17288800–2020–2663
- Singh M, Singh AK, Pandey P, et al. Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2016; 38(3): 268–77. DOI: 10.3109/10641963.2015.1116543
- Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину–II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S1. – С. 35–40. [Elkina AYU, Akimova NS, Shvarts YuG. Polimorfnyye varianty genov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta, angiotenzinogena, gena retseptora 1 tipa k angiotenzinu–II kak geneticheskiye prediktory razvitiya arterial'noy gipertonii [Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2021; 26(S1): 4143. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560–4071–2021–4143
- Михин В.П., Осипова О.А., Воротынцева В.В., [и др.]. Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно–сосудистым риском на фоне терапии статинами // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 10. – С. 3422. [Mikhin VP, Osipova

- OA, Vorotyntseva VV, et al. Soderzhaniye matriksnykh metalloproteinaz v krovi bol'nykh arterial'noy gipertoniiyey s vysokim serdechno-sosudistym riskom na fone terapii statinami [Content of matrix metalloproteinases in the blood of hypertensive patients with a high cardiovascular risk receiving statin therapy]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2022; 21(10): 3422. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3422
7. Вялова М.О., Шварц Ю.Г. Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. – 2019. – Т. 7. № 2 (21). – С. 36–44. [Vyalova MO, Shvarts YuG. Arterial'naya gipertenziya i pokazateli kardiovaskulyarnogo riska u lits srednego i pozhilogo vozrasta, zanimayushchikhsya sportom [Arterial hypertension and cardiovascular risk score in people in their middle and late adulthood during sports and physical training]. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 36–44. (In Russ.). DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12004
8. Olejnik A, Franczak A, Krzywonos-Zawadzka A, et al. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 5171945. DOI: 10.1155/2018/5171945
9. Кесплери Э.В., Полунина О.С., Ахминеева А.Х., [и др.]. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями // *Туберкулез и болезни легких*. – 2021. – Т. 99, № 8. – С.27–32. [Akhmineeva AKh, Kespleri EV, Polunina OS, et al. Analiz urovnya belka Klotho u patsiyentov s infarktom miokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v zavisimosti ot stepeni bronkhoobstruktsii i dlitel'nosti khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Analysis of Klotho protein level in patients with myocardial infarction and concurrent chronic obstructive pulmonary disease with different manifestations]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and Lung Disease]. 2021; 99(8): 27–32. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-8-27-32
10. Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and Klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024; 21(1): 11–24. DOI: 10.1038/s41569-023-00903-0
11. Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(1): 27–44. DOI: 10.1038/s41581-018-0078-3
12. Tyurenkov IN, Perfilova VN, Nesterova AA, et al. Klotho Protein and Cardio-Vascular System. *Biochemistry (Mosc)*. 2021; 86(2): 132–145. DOI: 10.1134/S0006297921020024
13. Lin Y, Sun Z. Klotho deficiency-induced arterial calcification involves osteoblastic transition of VSMCs and activation of BMP signaling. *J Cell Physiol*. 2022; 237(1): 720–729. DOI: 10.1002/jcp.30541
14. Заклякова Л.В., Овсянникова Е.Г., Левитан Б.Н., [и др.] Белок Klotho в клинической практике // *Астраханский медицинский журнал*. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 26–36. [Zaklyakova LV, Ovsiyannikova EG, Levitan BN, et al. Belok Klotho v klinicheskoy praktike [Klotho protein in clinical practice]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal]. 2021; 16(2): 26–36. (In Russ.). DOI:10.17021/2021.16.2.26.36
15. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Роль биохимических показателей в стратификации риска прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ХСН у пациентов с артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 6. – С.125. [Khidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA. Rol' biokhimicheskikh pokazateley v stratifikatsii riska progressirovaniya fibrillyatsii predserdiy i razvitiya KHSN u patsiyentov s arterial'noy gipertoniiyey i ekstrakardial'noy komorbidnoy patologiiyey [Role fibrosis markers to stratify risk of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and ekstrakardialnoy pathology]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2018; 6: 125. (In Russ.).]
16. Павлова О.С., Коробко И.Ю., Нечесова Т.А., и др. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией // *Системные гипертензии*. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 32–38. [Pavlova OS, Karabko IYu, Netchessova TA, et al. Faktory riska progressirovaniya sosudistogo remodelirovaniya sonnykh arteriy u patsiyentov s arterial'noy gipertenziyey [The progression of carotid vascular remodeling risk factors in patients with arterial hypertension]. *Sistemnyye gipertenzii* [Systemic Hypertension]. 2018; 15 (3): 32–38. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.32-38
17. Павлова О.С. Роль поведенческих факторов сердечнососудистого риска в развитии и прогрессировании гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии // *Кардиология в Беларуси*. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 789–798. [Pavlova OS. Rol' povedencheskikh faktorov serdechnososudistogo riska v razviti i progressirovanii gipertrofii levogo zheludochka pri arterial'noy gipertenzii [The role of behavioral factors of cardiovascular risk in development and progression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension]. *Kardiologiya v Belarusi* [Kardiologija v Belarusi]. 2018; 10 (6): 789–798. (In Russ.)]
18. Жлоба А.А., Субботина Т.Ф. Оценка гомоаргинаина и фолиевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2020. – Т. 65, № 8. – С. 474–481. [Zhloba AA, Subbotina TF. Otsenka gomoarginina i foliyevooy kisloty u patsiyentov s arterial'noy gipertenziyey [The evaluation of homoarginine and folic acid in patients with arterial hypertension]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 2020; 65 (8): 474–481. (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-8-474-481
19. Freundlich M, Gamba G, Rodriguez-Iturbe B. Fibroblast growth factor 23-Klotho and hypertension: experimental and clinical mechanisms. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(10): 3007–3022. DOI: 10.1007/s00467-020-04843-6
20. Kanbay M, Demiray A, Afsar B, et al. Role of Klotho in the Development of Essential Hypertension. *Hypertension*. 2021; 77(3): 740–750. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16635
21. Su XM, Yang W. Klotho protein lowered in elderly hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(8): 2347–50.
22. Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, et al. Soluble Klotho and Incident Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(10): 1502–1511. DOI: 10.2215/CJN.05020421
23. Liang WY, Wang LH, Wei JH, et al. No significant association of serum Klotho concentration with blood pressure and pulse wave velocity in a Chinese population. *Sci Rep*. 2021; 11(1) :2374. DOI: 10.1038/s41598-021-82258-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ЖИВЧИКОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-0005-9318-4164, e-mail: katena1977@mail.ru;

заведующая терапевтическим отделением «Астраханская клиническая больница» ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России, 414000, Россия, Астрахань, ул. М. Горького 13/14.

ПОЛУНИНА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, докт. мед. наук, e-mail: giliti2@yandex.ru;

профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677, докт. мед. наук, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru;

доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

ПОЛУНИНА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, докт. мед. наук, профессор, e-mail: admed@yandex.ru;

заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

ABOUT THE AUTHORS:

EKATERINA V. ZHIVCHIKOVA, ORCID ID: 0009-0005-9318-4164, e-mail: katena1977@mail.ru;

Head of the Therapeutic Department, Astrakhan Clinical Hospital, 13/14 Gorkogo str., 414000 Astrakhan, Russia.

EKATERINA A. POLUNINA, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, Dr. sc. med., e-mail: giliti2@yandex.ru;

Associate Professor at the Department of Internal Diseases, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

TATIANA V. PROKOFYEVA, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; Dr. sc. med., e-mail: prokofeva-73@inbox.ru;

Associate Professor at the Department of Internal Diseases, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

OLGA S. POLUNINA, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, Dr. sc. med., Professor, e-mail: admed@yandex.ru;

Head of the Department of Internal Diseases, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

Research in the effectiveness of oral hygiene training methods for children with Down syndrome

Larisa N. Kazakova¹, Oksana S. Tereshchuk¹, Valery V. Konnov^{1,2}, Alexander V. Kuligin¹, Ekaterina V. Mahonova¹, Anastasiya V. Egorova¹, Natalya V. Davydova¹

¹Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia

²Consultative Dental Clinic, S.R. Mirovtortsev Clinical Hospital, Saratov State Medical University, 137 Bolshaya Sadovaya str., 410054 Saratov, Russia

Abstract. Introduction. The number of children diagnosed with genetic diseases that manifest by disorders of various severity degrees and complicate the child's social adaptation, steadily increases with each passing year. Limited communication abilities make it difficult to provide high-quality medical care using invasive treatment methods for dental pathology in these children. Therefore, the properly organized primary prevention of dental diseases in children with Down syndrome (DS) will reduce the patients' need for treatment. However, the specificity of cognitive activity, motor functions, and emotional development in children with DS determine the search for new techniques of training hygienic skills as the main method of preventing dental diseases starting from an early age. **Aim:** To analyze the effectiveness of training methods for children with Down syndrome in mastering the standard tooth-brushing technique. **Materials and Methods:** Oral hygiene training methods were approbated in 2 groups of children with Down syndrome, 10 children in each, under the control of the Green-Vermillion index. The course included 9 sessions of 30 minutes each. Training involved two forms, specifically, business "interpersonal" game and multimedia training. **Results and Discussion.** In the first group of Down syndrome patients, the sequence of movements completely matched the standard on the seventh day of training for 7 out of 10 patients. By the ninth day of training, 9 out of 10 patients could repeat the sequence independently, with minimal errors. The hygiene level, on average, in the first group of children corresponded to a satisfactory value already on the seventh day of training. On the ninth day of training, a satisfactory average value of the Green-Vermillion Index was maintained in the first group. In the second group of Down syndrome patients, the sequence of movements matched the standard for 3 out of 10 patients on the seventh day of training. By the ninth day of training, the sequence of movements by the standard tooth-brushing method corresponded to the standard for 5 out of 10 children, the Green-Vermillion Index being characterized as satisfactory only in 3 out of 10 patients; on average the second group demonstrated a poor hygiene level. **Conclusions.** Based on the results of training in the standard tooth-brushing method to patients with DS, the most effective appeared to be the "interpersonal" business game with repeated practice of hand-to-hand movements and actions comments in combination with the praise to the imitating child. To create a dynamic stereotype, the training course should include at least nine sessions.

Keywords: children, Down syndrome, hygiene, oral cavity.

For citation: Kazakova, L.N.; Tereshchuk, O.S.; Konnov, V.V.; et al. Research in the effectiveness of oral hygiene training methods for children with Down syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1),37–41. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).37-41.

Исследование эффективности методов обучения гигиене полости рта детей с синдромом Дауна

Л.Н. Казакова¹, О.С. Терещук¹, В.В. Коннов^{1,2}, А.В. Кулигин¹, Е.В. Махонова¹, А.В. Егорова¹, Н.В. Давыдова¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

²Консультативная стоматологическая поликлиника клинической больницы им. С.П. Миротворцева Саратовского ГМУ, Россия, 410054, ул. Большая Садовая, 137

Реферат. Введение. Количество детей с генетическими заболеваниями различной степени тяжести и выраженности нарушений, осложняющие адаптацию ребенка в обществе, неуклонно растет с каждым годом. Ограниченные возможности общения затрудняют оказание качественной медицинской помощи с использованием инвазивных методов лечения стоматологической патологии у таких детей. Таким образом, правильно организованная первичная профилактика стоматологических заболеваний у детей с синдромом Дауна позволит снизить потребность пациентов в лечении. Однако специфика познавательной деятельности, двигательных функций и эмоционального развития детей с синдромом Дауна определяет поиск новых методов обучения гигиеническим навыкам, как основному методу профилактики стоматологических заболеваний, начиная с раннего возраста. **Цель исследования:** проанализировать эффективность методов обучения детей с синдромом Дауна стандартной технике чистки зубов. **Материалы и методы исследования:** апробация методов обучения гигиене полости рта проводилась в 2-х группах детей с синдромом Дауна по 10 человек под контролем индекса Грина-Вермиллиона. Курс включал в себя 9 занятий по 30 минут. Обучение проводилось в двух формах: деловая «межличностная» игра и мультимедийное обучение. **Результаты и их обсуждение.** В первой группе пациентов с синдромом Дауна последовательность движений полностью соответствовала стандартной на седьмой день обучения у 7 из 10 пациентов. К девятому дню обучения 9 из 10 пациентов могли самостоятельно повторять последовательность с минимальными ошибками. Уровень гигиены в среднем в первой группе детей соответствовал удовлетворительному значению уже на седьмой день обучения. На девятый день обучения в первой группе сохранялось удовлетворительное среднее значение индекса Грина-Вермиллиона. Во второй группе пациентов

с синдромом Дауна на седьмой день тренировок последовательность движений соответствовала стандартной у 3 из 10 пациентов. К девятому дню обучения последовательность движений при выполнении стандартного метода чистки зубов соответствовала норме у 5 из 10 детей, индекс Грина-Вермиллиона характеризовался как удовлетворительный только у 3 из 10 пациентов; в среднем во второй группе отмечался неудовлетворительный уровень гигиены. **Выводы.** По результатам обучения пациентов с синдромом Дауна стандартному методу чистки зубов наиболее эффективной оказалась деловая «межличностная» игра с повторной отработкой движений рук и комментариями к действиям в сочетании с похвалой в адрес подражающего ребенка. Для формирования динамического стереотипа учебный курс должен включать не менее девяти занятий.

Ключевые слова: дети, синдром Дауна, гигиена полости рта.

Для цитирования: Казакова Л.Н., Терещук О.С., Коннов В.В., [и др.]. Исследование эффективности методов обучения гигиене полости рта детей с синдромом Дауна // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.37-41. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).37-41.

Introduction. The relevance of the study is determined by the difficulty of providing dental care to children diagnosed with Down syndrome (Q90) [1]. Delayed intellectual and speech development combined with slowed physical development create for these children additional health issues and significant difficulties in acquiring self-care skills, including oral hygiene [2].

According to statistics, 80% of children with Down syndrome (DS) have mild to moderate degree of intellectual disability (intelligence quotient 25-70), and in rare cases, a severe degree (intelligence quotient <25). Regardless of the level of intellectual disability, the maxillofacial region of children with DS has characteristic morpho-functional features. Predictors of poor oral hygiene in these children include bone tissue hypoplasia, arched palate, reduced muscle tone, hypertrophy of the palatine and pharyngeal tonsils contributing to the formation of mouth breathing, leading to dryness of the oral mucosa and impaired self-cleaning processes. In these conditions, the lack of quality oral hygiene care contributes to the development of pathology in the hard tissues of the teeth and periodontal tissues. The application of an effective methodology for teaching oral hygiene to children in this category will help reduce the likelihood of developing mucous membrane diseases, tooth decay, and improve their overall quality of life.

Aim: To assess the quality of teaching the standard tooth-brushing method to children with Down syndrome using advanced case technologies.

Materials and methods: Patients diagnosed with Down syndrome (Q90) with moderate intellectual disability (based on the results of the Wechsler test in medical records) were divided into two groups of 10 individuals each, aged 11-14 years. The initial examination included a survey and examination as the main methods, and the use of the Greene-Vermillion hygiene index as an additional research method. When practicing the skills of the standard tooth brushing technique in both groups of children with Down syndrome, controlled teeth cleaning was conducted to observe the degree of assimilation of step-by-step actions. The results of the training were monitored using the hygiene index. The training course lasted 9 days, each session lasting 30 minutes.

Considering the psychophysiological characteristics of the children, hygiene skills were formed in these patients in two case scenarios: A business-like “interpersonal” game and a multimedia format.

In the first group, the business-like “interpersonal” game took place during the initial appointment involving the patient, one parent, and a dental hygienist. The steps of the standard tooth-brushing method were practiced repeatedly “hand in hand” with the hygienist in one session, maximizing the patient’s attention and coordination. The parent actively participated in the process, encouraging the child. To automate the acquired skills at home, parents of children in the first group were instructed to practice the learned techniques twice a day after meals on the second, fourth, sixth, and eighth days.

In the second group, multimedia equipment was used for visual clarity during the acquisition of standard tooth-brushing skills, creating conditions that allowed combining visual and logical methods of mastering information. A dental hygienist-led video lesson with a well-developed sequence of actions for the standard tooth-brushing method was presented. After the initial appointment at home, parents of children in the second group were also assigned to practice the skills according to the proposed method once a day on the second, fourth, sixth, and eighth days.

The effectiveness of teaching children in both groups was assessed on the third, fifth, seventh, and ninth days in the clinic during controlled tooth brushing, with mandatory visualization of the hygiene status. Passive correction of errors in reproduced movements was employed, emphasizing parents’ attention to the mistakes. Subsequently, all movements of the standard tooth-brushing method were repeated in both groups with the participation of the dental hygienist.

The reproduced algorithm of the standard tooth-brushing method was evaluated using our newly developed methodology, involving the sequential summation of points:

1 point: Sequential, segmental (segment-2-3-adjacent teeth) cleaning of the vestibular surface of the upper and lower dental arches.

2 points: Sequential, segmental cleaning of the oral surface of the upper and lower dental arches.

3 points: Proper cleaning of the occlusal surfaces of the upper and lower dental arches.

4 points: Correct execution (with gum involvement) of the final group of circular movements with closed dental arches.

5 points: Use of correctly performed sweeping movements when cleaning the vestibular and oral surfaces of the upper and lower dental arches.

The evaluation of the correct algorithm in conducting the standard tooth-brushing method implies a maximum score of 5 points.

Results and discussion: During our research, the following was observed. In the first group of Down syndrome patients, the sequence of movements completely matched the standard on the seventh day of training for 7 out of 10 patients. By the ninth day of training, 9 out of 10 patients could repeat the sequence independently, with minimal errors.

In the second group of Down syndrome patients, the sequence of movements matched the standard for 3 out of 10 patients on the seventh day of training. By the ninth day of training, the sequence of movements with the standard tooth-brushing method corresponded to the standard for 5 out of 10 children (Fig. 1).

The development of dynamic stereotypes requires significant effort from individuals with Down syndrome (DS) due to cognitive development characteristics [3]. Children with DS exhibit reduced memory, slower information perception rates, difficulties in action planning, low material generalization levels, and delayed response formation, even when learning simple daily life skills (tying shoelaces, fastening buttons and locks). They require a large number of repetitions to internalize the material. Individual oral hygiene, unlike the aforementioned skills, involves even more steps in the motor chain and greater complexity, associated with the need to control the force and accuracy of movements and one's position in space. Children with DS find it challenging to transfer learned oral hygiene skills from clinical appointments to home conditions [4,5]. Due to their low ability to operate multiple concepts simultaneously (e.g., the correct sequence of movements and the accuracy of the movements during tooth brushing), they need to create patterns instead of flexible behavior that takes circumstances into account. All these characteristics determine the volume of acquired skills during active learning and their retention over a long period [6,7].

Presenting information in a different format to the second group of DS-diagnosed children results

in a lower retention of manual skills over the 9-day interval. This is because the peculiarities of object-practical thinking typical for DS individuals require the use of multiple analyzers simultaneously to create a holistic image, i. e., vision, hearing, tactile sensitivity, and proprioception. Visual-kinesthetic analysis yields the best results. The close connection between cognitive development and the development of other spheres, such as motor, speech, and socioemotional development, may determine the effectiveness or lack thereof (in the case of disturbances in one of the spheres). Multimedia presentation of information does not consider the individual inertia of mental processes and the long latent period between the presented information and the responsive reaction of individuals in this category.

Regarding the dynamics of acquiring manual skills in the conducted study, it was identified that in neither group was there an absolute adherence to the action algorithm when reproducing the standard tooth-brushing method during the first and second clinical appointments (on days 1 and 3 of the study) (Fig. 2).

Despite the lower "chaotic attention" inherent in this age group compared to younger children, 100% survival of manual skills was not observed in any group of DS patients. The choice of the age group in this study is somewhat arbitrary since even within one age group, age norms cannot be used due to the different levels of development in children with DS. This fact justified our chosen form of hygiene education: an individual one. Each child received an individual approach during clinical appointments. Considering it impractical to use large time intervals between repetitions of the developed movement chain, habit formation for daily tooth brushing was essentially conducted twice a day: on the second, fourth, sixth, and eighth days - exclusively at home, on the first, third, fifth, seventh, and ninth days - in clinical and home conditions.

We found that both groups of children faced the greatest difficulty in reproducing sweeping movements of the standard tooth-brushing method. The standard tooth-brushing method, as a whole, and its integral

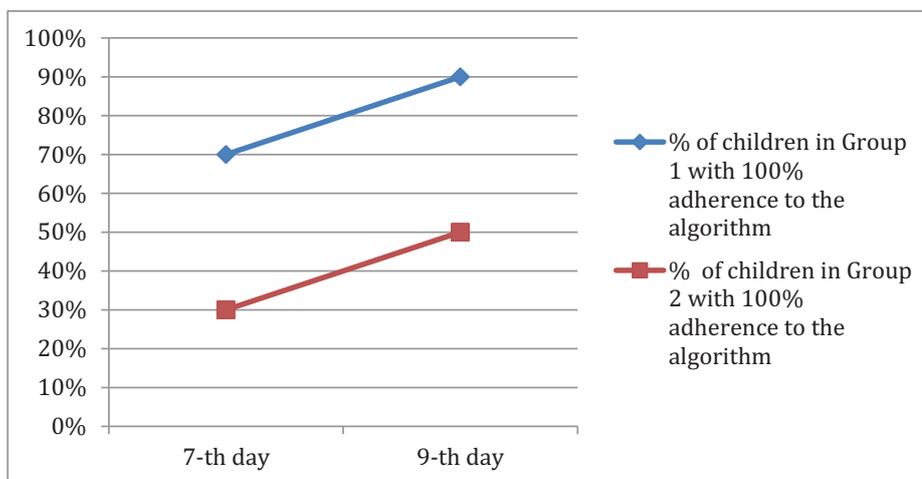


Fig. 1. Dynamics of Action Sequence Acquisition

(Legend: blue line – percentage of children in Group 1 with 100% adherence to the algorithm, red line – percentage of children in Group 2 with 100% adherence to the algorithm; X-axis: 7th day / 9th day, Y-axis: %)

Рис.1. Динамика освоения последовательности действий

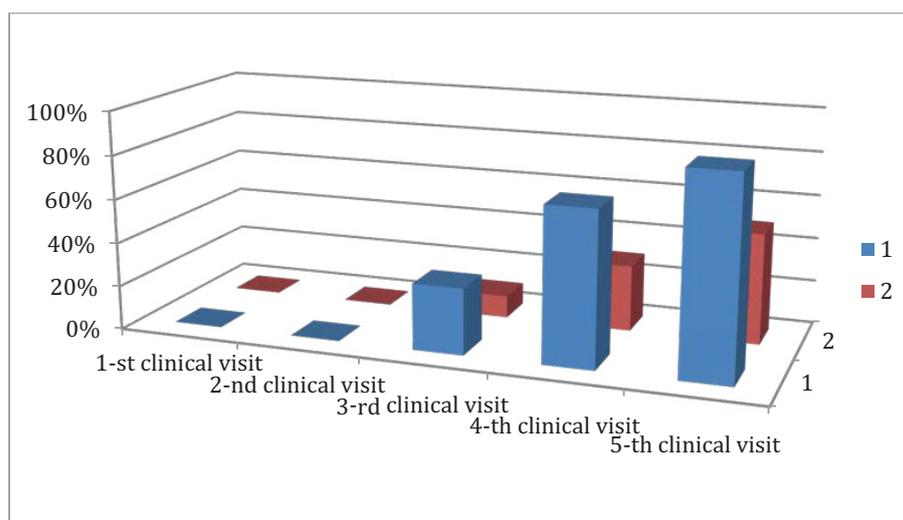


Fig. 2. Degree of Accumulation of Manual Skills in Children Groups 1 and 2 over time (Legend: X-axis: 1st to 5th clinical visits; Y-axis: %; Z-axis: group 1 – blue, group 2 – red)
Рис.2. Степень развития мануальных навыков у детей 1-й и 2-й групп с течением времени

component - sweeping movements during oral care - are vivid examples of fine motor skills, a balanced collaboration of the nervous and muscular systems of the body. It is a result of coordinated tactile sensitivity, a kinesthetic component, and dynamic and reciprocal coordination of movements [8,9]. Considering this, in developing skills for the standard tooth-brushing method, we did not use a staged approach to increase the effectiveness of learning. To avoid the perception by these groups of children of various stages of tooth brushing as separate, unrelated locomotion, we used the holistic exercise learning method [10]. After all, only a complete chain of correctly performed movements will ensure good oral hygiene.

Regarding the level of oral hygiene, we found that the hygiene level, on average, in the first group of children corresponded to a satisfactory value already on the seventh day of training. On the ninth day of training, a satisfactory average value of the Green-Vermillion Index was maintained in the first group.

In the second group of children, the Green-Vermillion Index was characterized as satisfactory only in 3 out of 10 patients on the ninth day of training; on average, a poor level of hygiene was maintained in the second group on the ninth day of training.

Fine motor skill disorders characteristic of patients with this condition (manifesting as difficulties in reproducing sweeping movements when cleaning the vestibular and oral surfaces of dental arches) do not allow achieving good Green-Vermillion Index values, even with adherence to the sequence of actions during the standard tooth-brushing method.

Conclusions: Thus, in training DS patients for the standard tooth-brushing method, the most effective case technology was the business-like “interpersonal” game with repeated practice of “hand in hand” movements and comments on actions combined with praise for the imitating child. To form a stable dynamic stereotype, the training course should consist of at least nine sessions.

Research transparency. The research had no sponsorship support. The authors are solely responsible

for submitting the final version of the manuscript for printing.

Declaration on Financial and Other Relationships.

All authors participated in the development of the concept, design of the research and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive research fees.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА:

1. Tsou AY, Bulova P, Capone G, et al. Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome Workgroup. Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline. JAMA. 2020; 324 (15): 1543-1556. DOI: 10.1001/jama.2020.17024. PMID: 33079159.
2. Bull MJ. Down Syndrome. N Engl J Med. 2020; 382 (24): 2344-2352. DOI: 10.1056/NEJMra1706537.
3. Баранова Ю.А., Кувшинова И.А. Коррекционно-развивающая работа с детьми с синдромом Дауна // Актуальные проблемы современной науки, техники и образования. – 2020. – №2. – С.79-82. [Baranova YuA, Kuvshinova IA. Korrekcionno-razvivayushchaya rabota s det'mi s sindromom Dauna [Remedial and developmental work with children with Down syndrome]. Aktual'nye problemy sovremennoy nauki, tekhniki i obrazovaniya [Actual problems of modern science, technology and education]. 2020; 11 (2): 79-52. (In Russ)].
4. Пестрякова И.Ю., Иванов А.С., Кисельникова Л.П. [и др.]. Состояние гигиены полости рта детей с синдромом Дауна и уровень знаний родителей по сохранению стоматологического здоровья детей // Главный врач Юга России. – 2020. – № 3 (73). – С.21-24. [Pestryakova IYu, Ivanov AS, Kiselnikova LP, et al. Sostojanie gigieny polosti rta detej s sindromom Dauna i uroven' znaniy roditel'ej po sohraneniu stomatologicheskogo zdorov'ja detej [The state of oral hygiene of children with down syndrome and the level of knowledge of parents on preserving the dental health of children with disabilities]. Glavnyj vrach Yuga Rossii [Head physician of the South of Russia]. 2020; 3 (73): 21-24. (In Russ)].
5. Al-Shamlan SO, Mohammad M, Papandreou D. Oral Health Status of Athletes with Intellectual Disabilities: A Review. Open Access Maced J Med Sci. 2019; 7 (12): 2044-2049. DOI: 10.3889/oamjms.2019.539

6. Мурзина О. П., Вербина Г. Г. Методы развития мелкой моторики детей с синдромом Дауна // Вестник Кемеровского государственного университета. – 2016. – № 2. – С. 126 – 130. [Murzina OP, Verbins GG. Metody razvitiya melkoj motoriki detej s sindromom Dauna [Methods of developing fine motor skills in children with the down syndrome in modern conditions]. Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta [The Bulletin of Kemerovo State University]. 2016; 2: 126-130. (In Russ.)]. DOI:10.21603/2078-8975-2016-2-126-130
7. Бадалзаде Г.Н. Методики формирования профессиональных навыков у лиц с синдромом Дауна в условиях их социальной реабилитации // Специальное образование. – 2021. – №2. – С. 142 – 158. [Badalzade GN. Metodiki formirovaniya professional'nyh navykov u lic s sindromom Dauna v usloviyah ih social'noj reabilitacii [Methods of formation of professional skills in persons with down syndrome during their social rehabilitation]. Special'noe obrazovanie [Special Education]. 2021; 2: 142-158. (In Russ.)]. DOI: 10.26170/1999-6993_2021_02_11
8. Индиаминова Г.Н., Арзикулова М.Ш. Усовершенствование методов оказания стоматологической помощи для детей с задержкой психического развития // Журнал биомедицины и практики. – 2021. – № 6. – С.22-27. [Indiaminova GN, Arzikulova MSh. Usovershenstvovanie metodov okazaniya stomatologicheskoy pomoshhi dlja detej s zaderzhkoj psihicheskogo razvitiya [Improvement of methods of providing dental care for children with mental delayed development]. Zhurnal biomeditsiny i praktik [Journal of Biomedicine and Practice]. 2021; 6 (1); 22-27. (In Russ.)]. DOI: 10.26739/2181-9300-2021-1-3
9. Diéguez-Pérez M, De Nova-García M-J, Mourelle-Martínez MR, et al. Oral health in children with physical (Cerebral Palsy) and intellectual (Down Syndrome) disabilities: Systematic review I. Clin Exp Dent. 2016; 8 (3): 337-43. DOI: 10.4317/jced.52922
10. Максимова С.Ю., Губарева Д.С. Методические особенности обучения детей с синдромом Дауна двигательным действиям // Человек. Спорт. Медицина. – 2022. – Т. 22. – № 2. – С.158–163. [Maksimova SYu, Gubareva DS. Metodicheskie osobennosti obuchenija detej s sindromom Dauna dvigatel'nym dejstvijam [Motor skill acquisition in children with Down syndrome]. Chelovek; Sport; Medicina [Human; Sport; Medicine]. 2022; 22 (2); 158-163. (In Russ.)]. DOI: 10.14529/hsm220219

ABOUT THE AUTHORS:

LARISA N. KAZAKOVA, ORCID ID: 0000-0001-8060-1348, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: klarisa.2020@bk.ru; Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.

OKSANA S. TERESHCHUK, ORCID ID: 0000-0002-4917-797X, e-mail: kleo.ok@yandex.ru; Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Anesthesiology, Resuscitation and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.

VALERY V. KONNOV, ORCID ID: 0000-0002-5457-3926, Dr. sc. med., Professor, e-mail: konnovvaleriy@rambler.ru; Head of the Department of Orthopedic Dentistry, Acting Head of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia; Director of the Dentistry Clinic, Head of the Consultative Dental Clinic, S.R. Mirovtortsev Clinical Hospital, Saratov State Medical University, 137 Bolshaya Sadovaya str., 410054 Saratov, Russia.

ALEXANDER V. KULIGIN, ORCID ID: 0000-0001-5705-215X, Dr. sc. med., Professor, e-mail: avkuligin@yandex.ru; Head of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology, Resuscitation and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.

EKATERINA V. MAHONOVA, ORCID ID: 0000-0001-5249-8582, e-mail: mahonova.ev@mail.ru; Assistant Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.

ANASTASIYA V. EGOROVA, ORCID ID: 0000-0001-7097-7763, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: nastia02@mail.ru; Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.

NATALYA V. DAVYDOVA, ORCID ID: 0000-0001-6303-3975, e-mail: natdav13@yandex.ru; Assistant Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

КАЗАКОВА ЛАРИСА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8060-1348, канд. мед. наук, e-mail: klarisa.2020@bk.ru; доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

ТЕРЕЩУК ОКСАНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-4917-797X, e-mail: kleo.ok@yandex.ru; ассистент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел. 89372438098.

КОННОВ ВАЛЕРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5457-3926, докт. мед. наук, профессор, e-mail: konnovvaleriy@rambler.ru; заведующий кафедрой стоматологии ортопедической, и.о. заведующего кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; директор клиники стоматологии, заведующий Консультативной стоматологической поликлиники клинической больницы им. С.П. Миротворцева Саратовского ГМУ, Россия, 410054, ул. Большая Садовая, 137.

КУЛИГИН АЛЕКСАНДР ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5705-215X, докт. мед. наук, профессор, e-mail: avkuligin@yandex.ru; заведующий кафедрой скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

МАХОНОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5249-8582, E-mail: mahonova.ev@mail.ru; ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

ЕГОРОВА АНАСТАСИЯ ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7097-7763, канд. мед. наук, e-mail: nastia02@mail.ru; доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел.: 89271170502.

ДАВЫДОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6303-3975, e-mail: natdav13@yandex.ru; ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья 112.

Прогностическое значение определения уровня белка теплового шока 70 при артериальной гипертензии у пациентов, перенесших Астраханскую риккетсиозную лихорадку

К.В. Котралева¹, Е.А. Попов¹, О.С. Полунина¹, Е.А. Полунина¹

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Реферат. Введение. Инфекционные заболевания могут являться причиной ухудшения течения и прогноза ранее имеющейся артериальной гипертензии. В данном аспекте интерес представляет Астраханская риккетсиозная лихорадка – острое трансмиссивное, природно-очаговое инфекционное заболевание, характеризующееся наличием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Одним из перспективных биомаркеров, вовлеченных в патогенез артериальной гипертензии, является белок теплового шока 70. **Цель:** определить прогностическую значимость изучения уровня белка теплового шока 70 для прогнозирования вероятности изменения течения артериальной гипертензии у пациентов, перенесших Астраханскую риккетсиозную лихорадку. **Материал и методы.** Всего обследовано 38 пациентов, поступивших на лечение в инфекционную клиническую больницу, с диагнозом Астраханская риккетсиозная лихорадка на фоне эссенциальной артериальной гипертензии. У пациентов анализировался уровень среднесуточного артериального давления, наличие осложнений Астраханской риккетсиозной лихорадки и уровень белка теплового шока 70 в сыворотке крови. Изменением течения артериальной гипертензии через 4 месяца после выписки из стационара считалось повышение сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии и/или стадии гипертонической болезни. **Результаты и их обсуждение.** Через 4 месяца после выписки из стационара у 8 человек (21,1%) наблюдалось увеличение стадии гипертонической болезни. Изменение стратификации сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии было установлено у 8 человек (21,1%). Уровень белка теплового шока 70 был статистически значимо выше ($p=0,029$) у пациентов с изменением течения артериальной гипертензии через 4 месяца после перенесенной Астраханской риккетсиозной лихорадки по сравнению с пациентами без изменения течения. Окончательная прогностическая модель для определения вероятности изменения течения артериальной гипертензии через 4 месяца после перенесенной Астраханской риккетсиозной лихорадки включала белок теплового шока 70 в качестве предиктора. **Выводы.** Установлено следующее: изменение течения артериальной гипертензии после перенесенной Астраханской риккетсиозной лихорадки через 4 месяца после выписки из стационара было выявлено у 31,6% пациентов. Повышению шансов изменения течения артериальной гипертензии после перенесенной Астраханской риккетсиозной лихорадки способствовало наличие осложненного течения Астраханской риккетсиозной лихорадки (в 5,9 раз) и повышение среднесуточного артериального давления ≥ 140 мм.рт.ст. (систолического) и/или 90 мм.рт.ст. (диастолического) в период реконвалесценции Астраханской риккетсиозной лихорадки (в 8 раз). Определение уровня белка теплового шока 70 при выписке из стационара имеет прогностическое значение для персонализированного прогноза изменения течения артериальной гипертензии после перенесенной Астраханской риккетсиозной лихорадки через 4 месяца. Разработанная и предложенная прогностическая модель прогнозирования вероятности изменения течения артериальной гипертензии через 4 месяца после перенесенной Астраханской риккетсиозной лихорадки обладает высокой чувствительностью и специфичностью 83,3% и 76,9% соответственно.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Астраханская риккетсиозная лихорадка, белок теплового шока 70. **Для цитирования:** Котралева К.В., Попов Е.А., Полунина О.С., Полунина Е.А. Прогностическое значение определения уровня белка теплового шока 70 при артериальной гипертензии у пациентов, перенесших Астраханскую риккетсиозную лихорадку // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.42–47. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).42-47.

Prognostic significance of determining the heat shock protein 70 levels in arterial hypertension in patients after Astrakhan rickettsial fever

Kamilya V. Kotraleva¹, Evgeniy A. Popov¹, Olga S. Polunina¹, Ekaterina A. Polunina¹

¹Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia

Abstract. Introduction. Infectious diseases can cause worsening of the course and prognosis of pre-existing arterial hypertension. In this regard, Astrakhan rickettsial fever is of interest: An acute transmissible, natural focal infectious disease characterized by cardiovascular complications. Heat shock protein 70 is one of the promising biomarkers involved in the pathogenesis of arterial hypertension. **Aim:** To determine the prognostic significance of identifying the heat shock protein 70 levels regarding the probability of changes in the progress of arterial hypertension in patients who

have had Astrakhan rickettsial fever. **Materials and Methods.** A total of 38 patients were examined who had admitted for treatment to a hospital for infectious diseases with Astrakhan rickettsial fever associated with the background of essential arterial hypertension. Patients were analyzed for the average daily blood pressure levels, Astrakhan rickettsial fever complications, and the heat shock protein 70 levels in serum. Changes in the progress of arterial hypertension 4 months after discharge from the hospital were considered an increase in cardiovascular risk in arterial hypertension and/or the stage of hypertensive disease. **Results and Discussion:** 4 months after discharge from the hospital, 8 people (21.1%) had an increase in the stage of hypertensive disease. A change in the stratification of cardiovascular risk in arterial hypertension was found in 8 people (21.1%). Heat shock protein 70 levels were significantly higher ($p=0.029$) statistically in patients with changes in the progress of arterial hypertension 4 months after Astrakhan rickettsial fever, compared to patients without any changes in the progress. The final prognostic model for determining the probability of changes in the arterial hypertension progress 4 months after Astrakhan rickettsial fever included heat shock protein 70 as a predictor. **Conclusions.** The following was established: Changes in the arterial hypertension progress after Astrakhan rickettsial fever 4 months after discharge from the hospital were detected in 31.6% of patients. An increase in the chances of changing the arterial hypertension progress after Astrakhan rickettsial fever was facilitated by the presence of a complicated course of Astrakhan rickettsial fever (5.9 times) and an increase in average daily blood pressure ≥ 140 mm Hg (systolic) and/or 90 mm Hg (diastolic) during the convalescence period of Astrakhan rickettsial fever (8 times). Determining the heat shock protein 70 levels at discharge from the hospital is essential for a personalized prognosis of changes in the arterial hypertension progress after Astrakhan rickettsial fever after 4 months. The developed and proposed prognostic model for predicting the probability of changes in the arterial hypertension progress 4 months after Astrakhan rickettsial fever has high sensitivity and specificity of 83.3% and 76.9%, respectively.

Keywords: arterial hypertension, Astrakhan rickettsial fever, heat shock protein 70.

For citation: Kotraleva KV, Popov EA, Polunina OS, Polunina EA. Prognostic significance of determining the heat shock protein 70 levels in arterial hypertension in patients after Astrakhan rickettsial fever. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 42-47. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).42-47.

Введение: Изучение артериальной гипертензии (АГ) является приоритетной задачей для медицинского сообщества. Ежегодно появляются новые данные о факторах риска, патогенезе и механизмах прогрессирования АГ, расширяющие базу знаний и способствующие появлению новых “инструментов” чтобы разрабатывать эффективные стратегии профилактики, диагностики и лечения [1, 2, 3, 4].

Установлено, что инфекционные заболевания могут являться причиной ухудшения течения и прогноза, ранее имеющейся АГ и даже способствовать ее развитию. Уже много лет проводятся исследования, направленные на выявление патогенетических механизмов взаимодействия между инфекционными заболеваниями и АГ. Результаты исследований свидетельствуют, что механизмы взаимодействия между АГ и инфекционными заболеваниями является сложными и многосторонним и до конца не изученными [5, 6, 7].

Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ) – это острое трансмиссивное, природно-очаговое инфекционное заболевание риккетсиозной этиологии, характеризующееся наличием широкого спектра и высокой частотой осложнений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [8]. К настоящему времени имеются немногочисленные данные исследований, свидетельствующие об особенностях клинической симптоматики у пациентов с АРЛ и гипертонической болезнью (ГБ) [9].

Роль в патогенезе АГ таких биомаркеров как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный белок, эндотелин-1 уже много лет активно изучаются и уже доказана их диагностическая и прогностическая значимость [10, 11, 12, 13]. А вот база научных знаний о роли в патогенезе АГ семейства белков теплового шока (БТШ) и генов, их кодирующих, к настоящему времени накапливается и активно расширяется. Свойства и функции БТШ имеют широкие перспективы для их применения в

медицине. БТШ классифицируются по их молекулярной массе, и БТШ 70 является наиболее изученным из них [14]. Активно изучается его вовлеченность в патогенез АГ и возможность использования в качестве терапевтической мишени [15, 16].

Цель исследования – определить прогностическую значимость изучения уровня БТШ 70 для прогнозирования вероятности изменения течения АГ у пациентов, перенесших АРЛ.

Материал и методы. Количество пациентов, включенных в исследование, составило 38 человек. Группа обследуемых пациентов была отобрана из поступивших на лечение в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» с диагнозом АРЛ и ранее верифицированным диагнозом АГ (эссенциальная АГ, гипертоническая болезнь (ГБ)). Критериями включения в исследования были: ГБ I-II стадии, длительность АГ не более 10 лет; возраст до 50 лет включительно; отсутствие в анамнезе онкологических заболеваний, средне-тяжелая форма АРЛ, среднетяжелая форма АРЛ, подписанное информированное согласие об участии в исследовании.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом 28 декабря 2022 г. (выписка из протокола №4). В *таблице 1* представлена клиничко-анамнестическая характеристика обследуемых пациентов, включенных в исследование.

С осложненным течением АРЛ было 12 чел. (31,6%). Повышение уровня среднесуточного артериального давления (АД) (систолическое АД/диастолическое АД (САД/ДАД) в период разгара АРЛ было зарегистрировано у 100% пациентов, в период реконвалесценции АРЛ у 52,6% (20 чел.). Пациенты, у которых было зарегистрировано повышение АД в период реконвалесценции АРЛ были разделены в зависимости от уровня среднесуточного АД на три подгруппы: среднесуточное АД (САД/ДАД) ≥ 140 -159 мм.рт.ст. и/или 90-99 мм.рт.ст.; среднесуточное АД (САД/ДАД) ≥ 160 -179 мм.рт.ст. и/или 100-109 мм.рт.

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика включенных в исследование пациентов

Table 1
Clinical and anamnesic characteristics of the patients included in the study

Показатель	Характеристика показателя
Возраст, лет	46,0 (43,0 – 48,0)
Пол: мужчин, n (%) женщин, n (%)	20 (52,6) 18 (47,4)
Длительность АГ, лет	7,0 (5,0 – 9,0)
Стадия ГБ I стадия, n (%) II стадия, n (%)	16 (42,1) 22 (57,9)
Частота сердечных сокращений, n (%)	70 (66 – 80)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,3 (22,9 – 25,6)
Наличие сахарного диабета 2 типа, n (%)	4 (10,5)
Количество факторов риска, n (%)	3 (2 – 4)
Стратификация сердечно-сосудистого риска при АГ: умеренный риск, n (%) умеренный/высокий риск, n (%) высокий риск, n (%)	4 (10,5) 25 (65,8) 9 (23,7)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ГБ – гипертоническая болезнь.

ст.; среднесуточное АД (САД/ДАД) ≥ 180 мм.рт.ст. и/или ≥ 110 мм.рт.ст.

Течение АГ оценивалось в динамике, через 4 месяца после выписки из стационара. Изменением течения АГ считалось повышение сердечно-сосудистого риска при АГ и/или стадии ГБ.

Определение уровня БТШ70 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-набора Hsp 70 HighSensitivity EIAKits(Stressgen). Чувствительность метода составляла 0,09 нг/мл. Забор крови происходил не более чем за 24 часа до выписки из стационара.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50). 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 точного критерия Фишера. Производился расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности,

указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R² Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Пороговое значение p - value было принято за $\leq 0,05$.

Результаты исследования. В изучаемой когорте через 4 месяца после выписки из стационара у 8 чел. (21,1%) наблюдалось увеличение стадии ГБ. Среди обследуемых I стадия ГБ была у 11 чел. (28,9%), II стадия у 23 чел. (60,5%) и III стадия у 4 чел. (10,5%). Изменение стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ было установлено у 8 чел. (21,1%). В таблице 2 представлено распределение пациентов в изучаемой когорте в зависимости от стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ через 4 месяца после выписки из стационара.

Таблица 2

Количество пациентов в зависимости от стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ через четыре месяца после выписки из стационара

Table 2

The number of patients depending on the stratification of cardiovascular risk in hypertension four months after discharge from the hospital

Сердечно-сосудистый риск при артериальной гипертензии	Абс.	%
Умеренный риск (риск 2)	1	2,6
Высокий риск (риск 3)	25	65,8
Умеренный/высокий риск	8	21,1
Очень высокий риск (риск 4)	4	10,5

В обследуемой группе пациентов изменение течения АГ через 4 месяца наблюдалось у 12 чел. (31,6%).

При этом проведенный анализ показал, что шансы изменения течения АГ были выше в 5,9 раза у пациентов, у которых было зарегистрировано осложненное течение АРЛ, по сравнению с пациентами без осложненного течения, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,304 – 26,513) (табл. 3).

Таблица 3

Изменение течения АГ в зависимости от наличия осложненного течения АРЛ через 4 месяца после выписки из стационара

Table 3

Change in the course of hypertension depending on the presence of a complicated course of ARF 4 months after discharge from the hospital

Течение АГ	Осложненное течение АРЛ		p
	да	нет	
не изменилось	21 (80,8%)	5 (41,7%)	0,026*
изменилось	5 (19,2%)	7 (58,3%)	

Также шансы изменения течения АГ были выше в 8 раз у пациентов, у которых было зарегистрировано повышение среднесуточного АД в период реконвалесценции АРЛ, по сравнению с пациентами без повышения среднесуточного АД в период реконвалесценции АРЛ, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,304 – 26,513) (табл. 4).

Таблица 4

Изменение течения артериальной гипертензии в зависимости от наличия повышения среднесуточного артериального давления в период реконвалесценции у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших Астраханскую риккетсиозную лихорадку, через четыре месяца после выписки из стационара

Table 4

Changes in the course of arterial hypertension depending on the presence of elevated average daily blood pressure during the convalescence period in patients with arterial hypertension who have had Astrakhan rickettsial fever, four months after discharge from the hospital

Течение АГ	Повышение среднесуточного АД в период реконвалесценции АРЛ		p
	нет	да	
не изменилось	16 (88,9%)	10 (50,0%)	0,015*
изменилось	2 (11,1%)	10 (50,0%)	

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АРЛ – Астраханская риккетсиозная лихорадка

Далее был проанализирован уровень БТШ70 при выписке из стационара в зависимости от изменения течения АГ через четыре месяца после перенесенной АРЛ. Установлено, что, уровень БТШ70 был статистически значимо выше ($p=0,029$) у пациентов с изменением течения АГ через 4 месяца после перенесенной АРЛ по сравнению с пациентами без изменения течения АГ (табл. 5).

Далее была предпринята попытка разработать прогностическую модель для определения вероятности изменения течения АГ через 4 месяца после перенесенной АРЛ. В качестве предикторов неблагоприятного исхода были проанализированы: уровень БТШ70 при выписке, наличие осложнений АРЛ и

Таблица 5

Уровни белка теплового шока 70 (нг/мл) при выписке из стационара в зависимости от изменения течения артериальной гипертензии через четыре месяца после выписки из стационара

Table 5

Heat shock protein 70 (ng/mL) levels at hospital discharge depending on changes in the course of arterial hypertension four months after discharge

Изменение течения артериальной гипертензии	Me (Q1– Q3)	p
нет, n=26	0,52 (0,45 – 0,68)	0,029*
да, n=12	0,66 (0,59 – 0,82)	

* –статистически значимы различия

уровень среднесуточного АД (САД/ДАД) в период реконвалесценции АРЛ. В качестве исхода в математической модели рассматривались два варианта развития событий: 0 – не наблюдалось изменения течения АГ через 4 месяца, 1 – наблюдалось изменения течения АГ через 4 месяца.

В окончательную прогностическую модель вошел в качестве предиктора уровень БТШ70 при выписке. Число наблюдений составило 38. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$z = -5,744 + 7,496 \times \text{уровень БТШ70 при выписке (нг/мл)}$
где P – вероятность изменилось течение,

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 40,3% наблюдаемой дисперсии изменения течения АГ. При оценке зависимости вероятности изменилось течение от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок).

Площадь под ROC-кривой составила $0,811 \pm 0,083$ с 95% ДИ: 0,649 – 0,973. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,002$). Пороговое

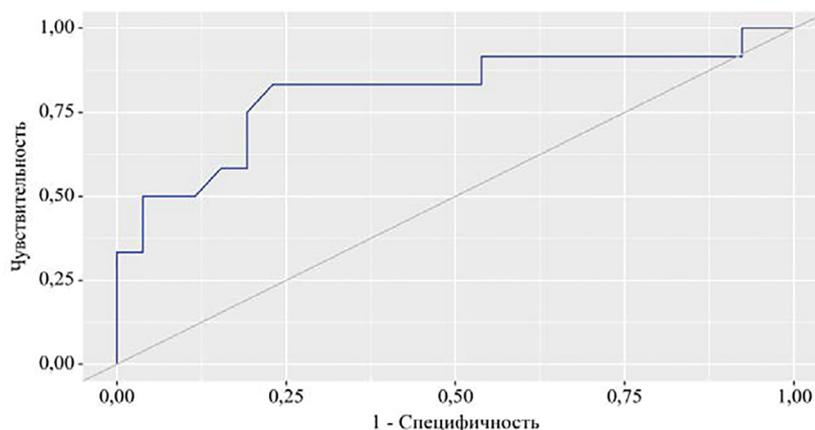


Рисунок. ROC – кривая, характеризующая зависимость вероятности изменения течения артериальной гипертензии от значения логистической функции P.

Figure. ROC is a curve characterizing the dependence of the probability of a change in the flow of arterial hypertension on the value of the logistic function P.

значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,327. Изменение течения АГ прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность прогностической модели составили 83,3% и 76,9%, соответственно.

Обсуждение. Из полученных нами данных следует, что повышению шансов изменения течения АГ через 4 месяца после выписки из стационара способствовало наличие осложненного течения АРЛ и повышение среднесуточного АД (САД/ДАД) в период реконвалесценции ≥ 140 -159 мм.рт.ст. и/или 90-99 мм.рт.ст. В доступной литературе не представлено исследований изучающих течение АГ после перенесенной АРЛ.

Результаты анализа изменения уровня БТШ 70 при выписке в зависимости от течения АГ через 4 месяца указывают на возможность использования уровня данного белка в качестве прогностического маркера изменения течения АГ после перенесенной АРЛ. Уровень БТШ 70 был не только статистически значимо выше у пациентов, у которых наблюдалось изменение течения АГ после перенесенной АРЛ по сравнению с пациентами без изменения течения АГ. Но и вошел в качестве предиктора в прогностическую модель вероятности изменения течения АГ через четыре месяца после перенесенной АРЛ, которая обладает хорошими значениями чувствительности и специфичности 83,3% и 76,9%, соответственно.

Ранее в ряде исследований были обнаружены высокие уровни БТШ 70 у пациентов с АГ по сравнению с пациентами без АГ. И были получены результаты, свидетельствующие о возможной прогностической значимости уровня белка БТШ 70 при АГ. Так Росклеус соавт. установили, что более высокие уровни БТШ 70 в крови у пациентов с АГ могут свидетельствовать о будущем риске прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз [17]. А как известно дислипидемия является одним из ведущих факторов риска развития стенокардии, инфаркта миокарда и изменения сердечно-сосудистого риска при АГ. Серия проведенных исследований Rodriguez-Iturbe В. с соавт. продемонстрировала, что HSP70 является критическим элементом в патогенезе АГ. Также авторами была установлена взаимосвязь между уровнем БТШ 70 и уровнями маркеров воспаления и апоптоза (IL-6, TNF-альфа, СРБ и р53) у пациентов с АГ [18, 19].

Заключение.

В результате проведенного исследования было установлено следующее:

- изменение течения АГ после перенесенной АРЛ через 4 месяца после выписки из стационара было выявлено у 31,6% пациентов. Повышению шансов изменения течения АГ после перенесенной АРЛ способствовало наличие осложненного течения АРЛ (в 5,9 раз) и повышение среднесуточного АД (САД/ДАД) ≥ 140 мм.рт.ст. и/или 90 мм.рт.ст. в период реконвалесценции АРЛ (в 8 раз);

- определение уровня БТШ 70 при выписке из стационара имеет прогностическое значение для персонализированного прогноза изменения течения АГ после перенесенной АРЛ через четыре месяца;

- разработанная и предложенная прогностическая модель прогнозирования вероятности изменения течения АГ через четыре месяца после перенесенной АРЛ обладает высокой чувствительностью и специфичностью 83,3% и 76,9% соответственно.

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. Dybiec J, Krzemińska J, Radziach E, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Resistant Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (16): 12911. DOI: 10.3390/ijms241612911
2. Бунова С.С., Жернакова Н.И., Федорин М.М., [и др.]. Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 259-266. [Bunova SS, Zhernakova NI, Fedorin MM, et al. Effektivnaya antigipertenzivnaya terapiya: focus na upravleniye priverzhennost'yu [Effective antihypertensive therapy: focus on adherence management]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2020; 19 (5): 259-266. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/17288800-2020-2663
3. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., [и др.] Функциональные, генетические и биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия при гипертонической болезни // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8. № 3. – С. 40-43. [Akhmineyeva AKH, Polunina OS, Voronina LP, et al. Funktsional'nyye, geneticheskiye i biokhimicheskiye markery sostoyaniya sosudistogo endoteliya pri gipertonicheskoy bolezni [The functional, genetic and biochemical markers of the state of the vascular endothelium in hypertensive disease]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal]*. 2013; 8 (3): 40-43. (In Russ.)].
4. Канорский С.Г. Лечение артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19: вопросы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Медицинский совет. – 2021. – № 4. – С. 59-67. [Kanorskiy SG. Lecheniye arterial'noy gipertenzii v period pandemii COVID-19: voprosy blokady renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy [Treatment of hypertension during the COVID-19 pandemic: questions about the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system]. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2021; (4): 59-67. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-59-67
5. Попов К.А., Булаева Ю.В., Ермасова С.А., [и др.]. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S2. – С. 96-102. [Popov KA, Bulayeva YUV, Yermasova SA, et al. Problema perekrestnogo riska progressirovaniya arterial'noy gipertenzii, sindroma obstruktivnogo apno

- e snai COVID-19 [The problem of cross risk of arterial hypertension progression, obstructive sleep apnea syndrome and COVID-19]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2023; 28(2S): 5334. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2023-5334
6. Kawada T. Risk of Arterial Hypertension After COVID-19 Recovery. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2023; 30 (5): 485. DOI: 10.1007/s40292-023-00597-y
 7. Holm AE, Gomes LC, Lima KO, et al. Tropical diseases and risk of hypertension in the Amazon Basin: a cross-sectional study. *J Hum Hypertens.* 2022; 36 (12): 1121-1127. DOI: 10.1038/s41371-021-00633-1
 8. Фофанова Н.Е. Клиническая симптоматика Астраханской риккетсиозной лихорадки на фоне сопутствующей гипертонической болезни // Современные научные исследования и разработки. – 2016. – № 7. – С. 542-544. [Fofanova NE. Klinicheskaya simptomatika Astrakhanskoj rikketsioznoj likhoradki na fone soputstvuyushchey gipertonicheskoy bolezni [Clinical symptoms of Astrakhan rickettsial fever against the background of concomitant hypertension]. *Sovremennyye nauchnyye issledovaniya i razrabotki* [Modern scientific research and development]. 2016; 7: 542-544. (In Russ.).]
 9. Бедлинская Н.Р., Галимзянов Х.М., Лазарева Е.Н. Функциональная активность тромбоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой с сопутствующей гипертонической болезнью // Архивъ внутренней медицины. – 2012. – № 4. – С. 60-62. Bedlinskaya NR, Galimzyanov KHM, Lazareva EN. Funktsional'naya aktivnost' trombotsitov u bol'nykh Astrakhanskoj rikketsioznoj likhoradkoj s soputstvuyushchey gipertonicheskoy boleznyu [Functional activity of platelets in patients with Astrakhan rickettsial fever with concomitant hypertension]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* [Archive of Internal Medicine]. 2012; 4: 60-62. (In Russ.).]
 10. Busingye D, Evans RG, Arabshahi S, et al. Association of hypertension with infection and inflammation in a setting of disadvantage in rural India. *J Hum Hypertens.* 2022; 36 (11): 1011-1020. DOI: 10.1038/s41371-021-00609-1
 11. Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017; 313 (4): F1005-F1008. DOI: 10.1152/ajprenal.00535.2016
 12. Ma H, Sun G, Wang W, et al. Association Between Interleukin-6 -572 C>G and -174 G>C Polymorphisms and Hypertension: A Meta-analysis of Case-control Studies. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (2): e2416. DOI: 10.1097/MD.0000000000002416
 13. Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., [и др.]. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 120. № 5. – С. 54-56. [Polunina OS, Akhmineyeva AKH, Voronina LP, et al. Geneticheskiye i biokhimicheskiye paralleli pri sochetanii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i ishemicheskoy bolezni serdtsa [Genetic and biochemical parallels in combination of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2013; 120(5): 54-56. (In Russ.).]
 14. Ганковская Л.В., Понасенко О.А., Свитич О.А. Роль белка теплового шока 70 в патогенезе сердечнососудистой патологии // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 201-208. [Gankovskaya LV, Ponasenko OA, Svitich OA. Rol' belka teplovogo shoka 70 v patogeneze serdechnososudistoy patologii [Role of heat shock protein 70 in pathogenesis of cardiovascular pathology]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. 2019; 21(2): 201-208 (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-201-208
 15. Srivastava K, Narang R, Bhatia J, et al. Expression of Heat Shock Protein 70 Gene and Its Correlation with Inflammatory Markers in Essential Hypertension. 2016; 11(3): e0151060. DOI: 10.1152/ajprenal.00535.2016
 16. Li JX, Tang BP, Sun HP, et al. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of Hsp70 family to essential hypertension in uygur ethnicity. *Cell Stress Chaperones.* 2009; 14: 355-62. DOI: 10.1007/s12192-008-0089-2
 17. Pockley AG, Georgiades A, Thulin T, et al. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension.* 2003; 42: 235-238. DOI: 10.1161/01.HYP.0000086522.13672.23
 18. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG. Relationship between hyperuricemia, HSP70 and NLRP3 inflammasome in arterial hypertension. *Arch Cardiol Mex.* 2023; 93(4): 458-463. DOI: 10.24875/ACM.22000174
 19. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, et al. HSP70 and Primary Arterial Hypertension. *Biomolecules.* 2023; 13(2): 272. DOI: 10.3390/biom13020272

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

КОТРАЛЕВА КАМИЛЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-0003-9045-3504, e-mail: kotralewa@yandex.ru; ассистент кафедры поликлинического дела и СМП с курсом семейной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43.
ПОПОВ ЕВГЕНИЙ АНТОНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8471-1592, докт. мед. наук., профессор, e-mail: agma@astranet.ru; заведующий кафедрой поликлинического дела и СМП с курсом семейной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.
ПОЛУНИНА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, докт. мед. наук, профессор, e-mail: admed@yandex.ru; заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121.
ПОЛУНИНА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, докт. мед. наук, e-mail: giliti2@yandex.ru; профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

ABOUT THE AUTHORS:

KAMILYA V. KOTRALEVA, ORCID ID: 0009-0003-9045-3504, e-mail: kotralewa@yandex.ru; Assistant Professor of the Department of Outpatient Care and Emergency Medical Care with a Course in Family Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.
EVGENIY A. POPOV, ORCID ID: 0000-0002-8471-1592, Dr. sc. med., Professor, e-mail: agma@astranet.ru; Head of the Department of Outpatient Care and Emergency Medical Care with a Course in Family Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.
OLGA S. POLUNINA, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, Dr. sc. med., Professor, e-mail: admed@yandex.ru; Head of the Internal Medicine Department, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.
EKATERINA A. POLUNINA, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, Dr. sc. med., e-mail: giliti2@yandex.ru; Professor at the Internal Medicine Department, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

Показатели клинического анализа крови в прогнозировании фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Р.Л. Пак¹, Б.И. Гельцер¹, К.И. Шахгельдян^{1,2}, Н.С. Куксин¹, И.Г. Домжалов¹, Е.А. Кокарев³

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д.10, к.25

²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Россия, 690014, Приморский край, г. Владивосток, ул. Гоголя, д.41

³ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Россия, 690091, Приморский край, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57

Реферат. Введение. Фибрилляция предсердий, развившаяся у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства, ухудшает их краткосрочный и долгосрочный прогноз. **Цель исследования** – оценить предиктивную значимость показателей клинического анализа крови у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST для разработки прогностических моделей фибрилляции предсердий, развившейся после чрескожного коронарного вмешательства. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное исследование по данным 3449 электронных историй болезни пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Было выделено 2 группы лиц, в первую из которых вошли 310 (9%) пациентов с впервые зарегистрированной фибрилляцией предсердий в послеоперационном периоде чрескожного коронарного вмешательства, а во вторую – 3139 (91%) больных без нарушения сердечного ритма. Для разработки прогностических моделей использовали однофакторную и многофакторную логистические регрессии. Точность моделей оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность и специфичность.

Результаты и их обсуждение. Многоступенчатый анализ предиктивного потенциала показателей клинического анализа крови у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST позволил выделить среди них 3 фактора, которые в изолированной форме были в наибольшей степени связаны с риском развития фибрилляции предсердий после выполнения чрескожного коронарного вмешательства. К ним относились нейтрофилы более 70,1%, индекс системного воспалительного ответа более 4,54 условных единиц, эозинофилы менее 0,6%. Вместе с тем модель, структура которой была представлена только комбинацией этих предикторов, не соответствовала приемлемому качеству прогноза послеоперационной фибрилляции предсердий (AUC=0,674). Им обладала модель, включающая показатели возраста больных старше 66 лет, содержания в крови глюкозы более 5,67 ммоль/л, калия менее 3,5 ммоль/л, инфаркт миокарда в анамнезе, частота сердечных сокращений более 81 ударов в минуту (AUC= 0,772). При этом наилучшую прогностическую точность демонстрировал алгоритм, объединяющий предиктивный потенциал вышеперечисленных факторов (AUC=0,795). **Выводы.** Прогностический ресурс гематологических маркеров воспалительного ответа в отношении фибрилляции предсердий после чрескожного коронарного вмешательства реализуется только при их комбинации с другими факторами, характеризующими функционально-метаболический статус больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, фибрилляция предсердий, прогнозирование, клинический анализ крови.

Для цитирования: Пак Р.Л., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., [и др.]. Показатели клинического анализа крови в прогнозировании фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.48–56. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).48-56.

Complete blood count parameters as prognostic factor of new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

Regina L. Pak¹, Boris I. Geltser¹, Karina I. Shakhgelyan^{1,2}, Nikita S. Kuksin¹, Igor G. Domzhalov¹, Evgenii A. Kokarev³

¹Far Eastern Federal University, 10/25 Ajax Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia

²Vladivostok State University, 41 Gogolya Str., 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia

³Regional Clinical Hospital №1, 57 Aleutskaya Str., 690091 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia

Abstract. Introduction. Atrial fibrillation (AF) that develops in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) worsens their short- and long-term prognosis. **Aim.** The aim of the study was to assess the predictive significance of clinical blood count parameters in STEMI patients for developing

prognostic models of post-PCI AF. **Materials and Methods.** A single-center retrospective study was conducted using data from 3,449 electronic medical records of STEMI patients. Two groups were identified, with 310 (9%) patients having newly diagnosed AF in the post-PCI period in the first group, and 3,139 (91%) patients without arrhythmia disturbances in the second group. Prognostic models were developed using univariate and multivariate logistic regressions. The accuracy of the models was evaluated using three metrics: Area under the ROC curve (AUC), sensitivity, and specificity. **Results and Discussion.** Multi-stage analysis of the predictive potential of complete blood count parameters in patients with ST-segment elevation myocardial infarction identified 3 factors among them that, in isolated form, were most strongly associated with the risk of developing atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. These included neutrophils greater than 70.1%, a systemic inflammatory response index greater than 4.54 conventional units, and eosinophils less than 0.6%. However, a model with the structure represented only by a combination of these predictors did not meet the acceptable prognosis quality for postoperative atrial fibrillation (AUC-0.674). This acceptable quality was with the model including indicators of patient age over 66 years, blood glucose content over 5.67 mmol/L, potassium less than 3.5 mmol/L, a history of myocardial infarction, and a heart rate exceeding 81 beats per minute (AUC= 0.772). At the same time, the algorithm combining the predictive potential of the above factors demonstrated the best prognostic accuracy (AUC-0.795). **Conclusions.** Prognostic resource of hematological markers of inflammatory response in relation to post-PCI AF is only realized when combined with other factors characterizing the functional and metabolic status of STEMI patients.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, atrial fibrillation, prognosis, complete blood count.

For citation: Pak, R.L.; Geltser, B.I.; Shakhgelyan, K.I.; et al. Complete blood count parameters as prognostic factor of new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 48-56. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).48-56.

Введение. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ИМпST) относится к наиболее опасным клиническим вариантам ишемической болезни сердца (ИБС) и занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения в большинстве стран мира. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является доминирующей стратегией реваскуляризации миокарда, широкое применение которой существенно увеличивает продолжительность и качество жизни больных [1]. Несмотря на постоянное совершенствование технологий ЧКВ при ее экстренном выполнении госпитальная летальность (ГЛ) фиксируется у 4-7% больных ИМпST. К одной из причин фатальных осложнений ЧКВ относятся нарушения сердечного ритма, среди которых особое место занимает послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП). Частота ее развития находится в диапазоне 6-21%, широкий разброс которого может определяться тяжестью поражения миокарда, спектром коморбидной патологии, возрастом больных и другими факторами [2, 3]. ФП, развившаяся после ЧКВ, не только увеличивает сроки пребывания больных с ИМпST в стационаре, но и значительно ухудшает их краткосрочный и долгосрочный прогноз, что актуализирует необходимость совершенствования рискометрических инструментов, направленных на профилактику данного осложнения [4-6]. В последние годы при разработке прогностических моделей, связанных с патологией кровообращения, в качестве предикторов все чаще используются показатели клинического анализа крови (КАК), играющие ключевую роль в реализации механизмов системного воспаления и имеющие важное значение в патогенезе послеоперационной ФП [7, 8]. Вместе с тем предиктивный потенциал этих факторов в отношении данного осложнения до конца не изучен и нуждается в уточнении. Применение для этих целей методов математической статистики и машинного обучения позволяет более точно оценить причинно-след-

ственные связи показателей КАК с конечной точкой исследования и определить целесообразность их использования для прогнозирования ФП у больных ИМпST после ЧКВ.

Цель исследования. Оценить предиктивную значимость показателей КАК у больных ИМпST для разработки прогностических моделей ФП, развившейся после ЧКВ.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в рамках которого анализировали данные 3449 электронных историй болезни пациентов (2403 мужчин и 1046 женщин) с ИМпST в возрасте от 26 до 93 лет с медианой (МЕ) 63 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) [61;69], поступивших в 2017-2023 гг. в Региональный сосудистый центр ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» г. Владивостока. Критерии включения в исследование: больные с диагнозом ИМпST, которым выполнено ЧКВ со стентированием инфаркт-зависимых артерий. Критерии исключения: пациенты с ИМпST, у которых фиксировалась любая форма ФП при поступлении в стационар или имеющая место в анамнезе. Было выделено 2 группы лиц, в первую из которых вошли 310 (9%) пациентов с впервые зарегистрированной ФП в послеоперационном периоде, а во вторую – 3139 (91%) больных без нарушения сердечного ритма. Наличие ФП после ЧКВ подтверждали посредством непрерывного мониторинга ЭКГ в отделении реанимации и интенсивной терапии и ежедневного ЭКГ-контроля в кардиологическом отделении. При поступлении в стационар у всех пациентов проводился забор венозной крови. Анализировали содержание гемоглобина (Hb), эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), нейтрофилов (NEUT), базофилов (BAS), лимфоцитов (LYM), моноцитов (MON), эозинофилов (EOS), тромбоцитов (PLT), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), гематокрит (Ht), тромбоцит (PCT), средний объем эритроцитов (MCV) и тромбоцитов (MPV), среднее содержание гемо-

глубина в эритроцитах (MCH, MCHC), абсолютное и относительное распределение эритроцитов по объему (RDW-CV, RDW-SD), ширину распределения тромбоцитов (PDW). Рассчитывали гематологиче-

ские индексы: NLR (NEUT/LYM), PLR (PLT/LYM), SII - иммуно-воспалительный индекс (PLTхNLR) и SIRI - индекс системного воспалительного ответа (NEUTхMON)/LYM (таблица 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ИмпST) при поступлении в стационар

Table 1

Clinical and laboratory parameters in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) upon admission to the hospital

Предиктор	Группа 1 (n=310)	Группа 2 (n=3139)	p-value
Возраст, лет	69 [62;77]	61 [54;68]	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	27,68 [24,691;31,119]	27,55 [24,755;30,669]	0,52
Курение, n (%)	109 (35,16)	1566 (49,89)	<0,0001
ИМ в анамнезе, n (%)	9 (2,9)	3 (0,09)	<0,0001
ЧСС, уд в мин	75 [67;86]	72[65;80]	<0,0001
WBC, 10 ⁹ /л	11,36 [8,99;14,96]	9,83 [8;12,2]	<0,0001
RBC, 10 ¹² /л	4,34 [4;4,75]	4,49 [4,15;4,84]	0,0003
PLT, 10 ⁹ /л	225,5 [191;271]	222[185;267]	0,312
Hb, г/л	133 [121;146]	141 [130;152]	<0,0001
Ht, %	37,93 [34,42;42,1]	39,51 [36,2;42,8]	<0,0001
СОЭ, мм/ч	20 [11; 36]	18 [10; 30]	0,003
NEUT, 10 ⁹ /л	7,37 [5,57;10,86]	6 [4,44;8,28]	<0,0001
NEUT, %	73,3 [65,1;81,05]	66,7 [59;75,2]	<0,0001
LYM, 10 ⁹ /л	1,72 [1,3;2,42]	1,98[1,47;2,59]	<0,0001
LYM, %	15,1 [9,875;23,2]	20,30[14,1;27,7]	<0,0001
MON, 10 ⁹ /л	0,98 [0,69;1,38]	0,84 [0,63;1,12]	<0,0001
MON, %	9,2 [6,85;11]	9 [7,2;10,8]	0,875
EOS, 10 ⁹ /л	0,03 [0,01;0,09]	0,09 [0,03;0,16]	<0,0001
EOS, %	0,3 [0,1;1]	0,9 [0,3;1,9]	<0,0001
BAS,	0,02 [0,01;0,03]	0,02 [0,02;0,04]	<0,0001
BAS, %	0,2 [0,1;0,3]	0,3 [0,2;0,4]	<0,0001
MCV, фл	87,4 [83,375;91,65]	88 [84;92,2]	0,1
MCH, пг	30,4 [29,1;31,9]	31 [29,6;32,4]	<0,0001
MCHC, г/л	342 [328,75;368,5]	347 [331;376]	0,006
RDW-CV, %	13,9 [13,2;14,9]	13,5 [12,8;14,2]	<0,0001
RDW-SD, фл	45,5 [42,7;48,2]	44,7 [42,3;47,5]	0,006
MPV, фл	9,8 [8,5;11]	9,2 [8,2;10,5]	<0,0001
PDW, 10 ⁹ /л	13,9 [12,1;16]	15,2 [12,1;16,1]	0,13
PCT, %	0,22 [0,17;0,27]	0,2 [0,17;0,24]	0,002
P-LCR, %	33,65 [27,93;39,5]	32,4 [27;38,1]	0,07
NLR, усл. ед.	4,47 [2,69;7,86]	3,01 [2,05;4,72]	<0,0001
PLR, усл. ед.	129,41 [89,2;182,8]	112,79 [83,96;154,35]	<0,0001
SII, усл. ед.	1076 [572;1852]	695,2 [440,88;1125,49]	<0,0001
SIRI, усл. ед.	4,48 [2,07;8,93]	2,55 [1,47;4,53]	<0,0001
Глюкоза крови, ммоль/л	6,52 [5,643;8,678]	5,78 [5,103;6,95]	<0,0001
Калий <3,5 ммоль/л, n (%)	180 (58,06)	755 (24,05)	<0,0001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, ЧСС – частота сердечных сокращений, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, WBC – лейкоциты, RBC – эритроциты, Hb – гемоглобин, PLT – тромбоциты, Ht – гематокрит, NEUT – нейтрофилы, LYM – лимфоциты, MON – моноциты, EOS – эозинофилы, BAS – базофилы, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW-CV – относительное значение распределения эритроцитов по объему, RDW-SD – абсолютное значение распределения эритроцитов по объему, MPV – средний объем тромбоцита, PDW – ширина распределения тромбоцитов, PCT – тромбокрит, P-LCR – коэффициент крупных тромбоцитов, NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII – иммуно-воспалительный индекс, SIRI - индекс системного воспалительного ответа.

Конечная точка исследования была представлена впервые возникшей ФП у больных ИМпСТ после ЧКВ в форме категориального бинарного признака («отсутствие» или «развитие»). Входные признаки – подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа и машинного обучения. Первые включали тесты хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни и однофакторную логистическую регрессию (ОЛР). Вторые – многофакторную логистическую регрессию (МЛР), с помощью которой разрабатывали прогностические модели послеоперационной ФП. Показатели были представлены Me и их 95% ДИ, так как их распределение не соответствовало нормальному. Статистическая значимость подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$. Качество моделей оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen) и специфичность (Sp).

Дизайн исследования включал 4 этапа. На первом из них для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с ФП, в группах сравнения был проведен статистический анализ 36 факторов. На втором этапе по нормализованным данным с помощью моделей ОЛР определяли весовые коэффициенты отдельных показателей, позволяющие дать предварительную оценку степени их влияния на конечную точку исследования. На третьем этапе с помощью ОЛР выделяли пороговые значения потенциальных предикторов, критериями отбора которых были максимальные значения AUC. На четвертом этапе на основе МЛР были разработаны прогностические модели послеоперационной ФП с использованием предикторов в категориальной и непрерывной формах. Данные были разделены следующим образом: 30% – для заключительного тестирования, 70% – для обучения и кросс-валидации, которая проводилась методом стратифицированного Монте-Карло на 50 выборках. Анализ данных и разработка моделей выполнялись на языке Python.

Результаты. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей показал, что у больных первой группы по сравнению со второй имеют место более высокие уровни WBC, NEUT, гематологических индексов (NLR, PLR SII и SIRI), глюкозы и более низкие значения EOS, LYM, Hb и Ht (таблица 1). Пациенты первой группы отличались более старшим возрастом, у них чаще фиксировался ИМ в анамнезе и низкий ($<3,5$ ммоль/л) уровень калия в крови ($p\text{-value} < 0,0001$). Статистически значимые межгрупповые различия регистрировались у параметров RBC ($p\text{-value} 0,0003$), СОЭ ($p\text{-value} 0,03$), MCHC ($p\text{-value} 0,006$), RDW-SD ($p\text{-value} 0,006$), PCT ($p\text{-value} 0,002$). Показатели PLT ($p\text{-value} 0,312$), MON,% ($p\text{-value} 0,875$), MCV ($p\text{-value} 0,1$), PDW ($p\text{-value} 0,13$), P-LCR,% ($p\text{-value} 0,07$) и ИМТ ($p\text{-value} 0,52$) имели сопоставимые значения в группах сравнения, что указывало на отсутствие линейной взаимосвязи данных факторов с риском развития ФП после ЧКВ. Необходимо также отметить, что вероятность послеоперационной ФП не ассоциировалась с распространенностью табакокурения,

которая была существенно выше среди больных второй группы ($p\text{-value} < 0,0001$). На втором этапе исследования было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имели 23 анализируемых показателя (таблица 2). Их наибольшие значения были связаны с возрастом больных (4,443), SIRI (4,36), NLR (3,84), NEUT (3,8) и NEUT, % (3,6). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню значимости были показатели EOS (-3,284), WBC (3,24), глюкоза крови (3,213), SII (3,199), LYM (-3,172), EOS (-3,14), MON (3,025). В разработанных однофакторных моделях положительные значения весовых коэффициентов у большинства показателей указывают на увеличение вероятности развития послеоперационной ФП при наличии этих признаков или повышении их уровня, а отрицательные значения свидетельствуют о возрастающем риске ФП при снижении их уровня.

На третьем этапе исследования с помощью моделей ОЛР среди ранее отобранных показателей выделяли пороговые значения, отклонение от которых приводило к повышению их предиктивного потенциала (таблица 3). Установлено, что наибольшая вероятность развития ФП после ЧКВ ассоциировалась с возрастом больных >66 лет (ОШ=3,78), NLR $>5,19$ усл.ед. (ОШ=3,007), SIRI $>4,54$ усл.ед. (ОШ=3,014), EOS (%) $<0,6\%$ (ОШ=3,16) и EOS $<0,04 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=3,02). Более чем 2-х кратное увеличение риска послеоперационной ФП было связано с SII $>1033,6$ усл.ед. (ОШ=2,71), NEUT $>70,1\%$ (ОШ=2,74), BAS (%) $<0,3\%$ (ОШ=2,6), NEUT $>7,11 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=2,49), глюкозой крови $>5,67$ ммоль/л (ОШ=2,48), LYM (%) $>15,3\%$ (ОШ=2,46), калием $<3,5$ ммоль/л (ОШ=2,3), MON $>1,14 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=2,39), RDW-CV $>13,6\%$ (ОШ=2,24) и WBC $>11,76 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=2,23). Менее заметный прогностический потенциал в отношении ФП демонстрировали показатели тромбоцитарного пула: PLT $>345 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=1,67), MPV >10 фл (ОШ=1,7), PDW $<15,3\%$ (ОШ=1,4), PCT $>0,23\%$ (ОШ=1,55), P-LCR $>39,4\%$ (ОШ=1,38) и индекс PLR $>115,4$ усл.ед. (ОШ=1,56).

На четвертом этапе исследования на основе МЛР были разработаны прогностические модели послеоперационной ФП, структура которых была представлена факторами, имеющими наиболее высокие значения весовых коэффициентов и ОШ (таблица 4). Базовая модель (1), включающая только гематологические показатели (NEUT $>70,1\%$, SIRI $>4,54$ и EOS $<0,6\%$), имела недостаточную точность прогноза (AUC-0,67), в связи с чем ее структура в модели (2) была дополнена фактором возраста >66 лет, что обеспечило подъем уровня AUC до 0,74 ($p\text{-value} < 0,0001$). Последовательное расширение комбинации предикторов за счет категориальных признаков концентрации глюкозы в крови $>5,67$ ммоль/л в модели (3) и наличия ИМ в анамнезе в модели (4) позволило увеличить их точность по метрике AUC до 0,745 и 0,752, соответственно. Дальнейшее тестирование качества прогноза путем дополнения состава предикторов показателями содержания калия в крови $<3,5$ ммоль/л в модели (5) и ЧСС >81 уд/мин в модели (6) демонстрировало мак-

Таблица 2

Весовые коэффициенты однофакторных моделей логистической регрессии

Table 2

Weight coefficients of single-factor logistic regression models

Предиктор	Коэффициент	p-value
Возраст, лет	4,443 [4,438;4,458]	<0,0001
SIRI, усл. ед.	4,36 [4,356;4,387]	<0,0001
NLR, усл. ед.	3,845 [3,838;3,895]	<0,0001
NEUT, 10 ⁹ /л	3,8 [3,782;3,822]	<0,0001
NEUT, %	3,6 [3,573;3,613]	<0,0001
EOS, %	-3,28 [-3,292;-3,275]	<0,0001
WBC, 10 ⁹ /л	3,24 [3,217;3,256]	<0,0001
Глюкоза крови, ммоль/л	3,213 [3,196;3,225]	<0,0001
SII, усл. ед.	3,199 [3,188;3,224]	<0,0001
LYM, %	-3,172 [-3,185;-3,143]	<0,0001
EOS, 10 ⁹ /л	-3,14 [-3,170;-3,119]	<0,0001
MON, 10 ⁹ /л	3,025 [3,008;3,038]	<0,0001
Калий <3,5 ммоль/л, n (%)	2,45 [2,0445;2,454]	0,00031
RDW-CV, %	2,26 [2,231;2,267]	0,0014
Hb, г/л	-2,394 [-2,397;-2,386]	0,0023
ИМ в анамнезе, n (%)	2,373 [2,373;2,378]	0,015
ЧСС, уд в мин	2,014 [1,999;2,035]	0,0011
PLR, усл. ед.	2,04 [2,034;2,051]	0,0036
Ht, %	-1,624 [-1,644;-1,607]	0,032
MPV, фл	1,435 [1,431;1,451]	0,018
RBC, 10 ⁹ /л	-1,430 [-1,440;-1,412]	0,0043
PCT, %	1,414 [1,403;1,430]	0,047
LYM, 10 ⁹ /л	-1,327 [-1,339;-1,313]	0,038
СОЭ, мм/ч	1,252 [1,241;1,267]	0,026
RDW-SD, фл	1,092 [1,073;1,110]	0,061
Курение, n (%)	-0,604 [-0,609;-0,598]	0,057
P-LCR, %	0,566 [0,551;0,577]	0,11
PDW, 10 ⁹ /л	-0,480 [-0,497;-0,470]	0,071
PLT, 10 ⁹ /л	0,279 [0,254;0,295]	0,31
BAS, %	0,2 [0,1;0,3]	0,084
ИМТ, кг/м ²	0,173 [0,157;0,188]	0,47
MON, %	0,088 [0,072;0,106]	0,083
BAS, 10 ⁹ /л	0,02 [0,01;0,03]	0,18

Примечание: SIRI – индекс системного воспалительного ответа, NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, NEUT – нейтрофилы, EOS – эозинофилы, WBC – лейкоциты, SII – иммуно-воспалительный индекс, LYM – лимфоциты, MON – моноциты, RDW-CV – относительное значение распределения эритроцитов по объему, Hb – гемоглобин, ИМ – инфаркт миокарда, ЧСС – частота сердечных сокращений, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, Ht – гематокрит, MPV – средний объем тромбоцита, RBC – эритроциты, PCT – тромбокрит, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, RDW-SD – абсолютное значение распределения эритроцитов по объему, P-LCR – коэффициент крупных тромбоцитов, PDW – ширина распределения тромбоцитов, PLT – тромбоциты, ИМТ – индекс массы тела, BAS – базофилы.

симальный и сопоставимый рост метрики AUC (0,794 и 0,795, соответственно, p-value-0,087). Модель (7), структура которой не включала показатели КАК и была представлена только факторами возраста >66 лет, концентрации глюкозы в крови >5,67 ммоль/л и калия в крови < 3,5 ммоль/л, ИМ в анамнезе, ЧСС > 81 уд/мин превосходила по точности прогноза послеоперационной ФП модели (1-4), (p-value- <0,0001), но уступала моделям (5-6), (p-value- <0,0001). Полученные результаты свидетельствуют о более высоких прогностических свойствах рискометрических инструментов, имеющих комбинированный состав предикторов, среди которых важное значение принадлежит категориальным факторам КАК: NEUT>70,1%, SIRI>4,54 усл.ед., EOS < 0,6%.

Обсуждение. ФП относится к наиболее частым клиническим проявлениям ИМпСТ, а ее неблагоприятное влияние на исходы заболевания подтверждается более чем 2-х кратным увеличением распространенности среди больных, умерших в стационаре после экстренной ЧКВ [9]. К предикторам ФП, впервые развившейся после ЧКВ, чаще всего относят высокий класс острой сердечной недостаточности по Т. Killip, возраст больных, увеличение размеров левого предсердия, постинфарктный кардиосклероз, ИМпСТ на фоне окклюзии правой коронарной артерии или левой передней нисходящей коронарной артерии, неэффективность реваскуляризации миокарда (феномены “slow-reflow” и “no-reflow”). Патологические механизмы послеоперационной ФП имеют сложный характер и могут быть связаны как с усилением ишемического повреждения миокарда из-за неуспешности ЧКВ, так и с проявлениями реперфузионного синдрома, ассоциированного с альтерирующими факторами оксидативного стресса и системного воспаления. Последнее является доказанным патогенетическим фактором послеоперационной ФП и других нарушений сердечного ритма [10]. Результаты настоящего исследования продемонстрировали предиктивную ценность отдельных показателей КАК для стратификации риска ФП у пациентов с ИМпСТ после ЧКВ. К факторам с наиболее высоким прогностическим потенциалом в отношении послеоперационной ФП относились гематологические индексы (NLR, SII, SIRI), WBC, NEUT и EOS, что подтверждалось уровнем их весовых коэффициентов в моделях ОЛР. Категоризация анализируемых показателей с выделением пороговых значений позволяет увеличить их прогностическую ценность и отнести к факторам риска послеоперационной ФП. В нашем исследовании такие факторы были представлены 3 показателями КАК: NEUT>70,1%, SIRI>4,54 усл.ед., EOS< 0,6%. В недавно опубликованной работе показан высокий прогностический ресурс NEUT>75,4% в отношении ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ [11]. Большинство исследований подтверждает информативность гематологических индексов в качестве индикаторов интенсивности воспалительного ответа при различных заболеваниях, в том числе, системы кровообращения и их взаимосвязь с неблагоприятными исходами [12]. Установлена, в частности, более высокая предиктивная ценность SIRI для прогнозирования ФП

Пороговые значения потенциальных предикторов послеоперационной фибрилляции предсердий

Table 3

Threshold values of potential predictors of postoperative atrial fibrillation

Предиктор	Группа 1 (n=310)	Группа 2 (n=3139)	ОШ (95%) ДИ	p-value	AUC
Возраст > 66, лет	190 (61,29%)	917 (29,21%)	3,78 [2,974; 4,806]	<0,0001	0,667
EOS < 0,6, %	200 (64,51%)	1139 (36,29%)	3,17 [2,485; 4,04]	<0,0001	0,648
EOS < 0,04, 10 ⁹ /л	165 (53,22%)	856 (27,27%)	3,02 [2,382; 3,820]	<0,0001	0,627
SIRI > 4,54, усл. ед.	156 (50,32%)	783 (24,94%)	3,014 [2,380; 3,817]	<0,0001	0,627
NLR > 5,19, усл. ед.	138 (44,52%)	656 (20,9%)	3,007 [2,367; 3,820]	<0,0001	0,623
NEUT > 70,1, %	189 (60,97%)	1129 (35,97%)	2,74 [2,158; 3,478]	<0,0001	0,633
SII > 1033,6, усл. ед.	161 (51,94%)	887 (28,26%)	2,71 [2,143; 3,431]	<0,0001	0,633
BAS < 0,3, %	220 (70,97%)	1503 (47,88%)	2,64 [2,045; 3,399]	<0,0001	0,618
NEUT > 7,11, 10 ⁹ /л	178 (57,42%)	1093 (34,82%)	2,49 [1,968; 3,154]	<0,0001	0,619
Глюкоза крови > 5,67, ммоль/л	231 (74,52%)	1681 (53,55%)	2,48 [1,906; 3,223]	<0,0001	0,624
LYM < 15,3, %	158 (50,97%)	926 (29,5%)	2,46 [1,942; 3,106]	<0,0001	0,619
MON > 1,14, 10 ⁹ /л	128 (41,29%)	709 (22,59%)	2,4 [1,877; 3,038]	<0,0001	0,592
Калий < 3,5, ммоль/л	180 (58,06%)	755 (24,05%)	2,3 [1,9; 3,01]	<0,0001	0,62
RDW-CV > 13,6, %	189 (60,97%)	1298 (41,35%)	2,24 [1,759; 2,850]	<0,0001	0,597
WBC > 11,76, 10 ⁹ /л	146 (47,09%)	889 (28,32%)	2,23 [1,762; 2,822]	<0,0001	0,596
Hb < 141, г/л	198 (63,87%)	1480 (47,15%)	1,95 [1,534; 2,483]	<0,0001	0,6
Ht < 37,5, %	152 (49,03%)	1062 (33,83%)	1,86 [1,473; 2,352]	<0,0001	0,59
MON < 4,5, %	25 (8,06%)	135 (4,3%)	1,94 [1,246; 3,024]	0,005	0,516
ЧСС > 81, уд в мин	102 (32,9%)	679 (21,63%)	1,76 [1,370; 2,264]	<0,0001	0,57
LYM < 1,4, 10 ⁹ /л	96 (30,97%)	635 (20,23%)	1,75 [1,359; 2,267]	<0,0001	0,559
MPV > 10, фл	142 (45,8%)	1031 (32,84%)	1,71 [1,351; 2,161]	<0,0001	0,565
RBC < 4,26, 10 ¹² /л	139 (44,84%)	1016 (32,37%)	1,68 [1,329; 2,129]	<0,0001	0,57
PLT > 345, 10 ⁹ /л	27 (8,7%)	169 (5,38%)	1,67 [1,091; 2,548]	0,024	0,52
PLR > 115,4, усл. ед.	184 (59,35%)	1509 (48,07%)	1,56 [1,229; 1,971]	0,0003	0,568
PCT > 0,23, %	123 (39,68%)	932 (29,69%)	1,55 [1,217; 1,967]	0,0004	0,545
RDW-SD > 46,3, фл	128 (41,29%)	1046 (33,32%)	1,4 [1,111; 1,792]	0,006	0,556
PDW < 15,3, %	180 (58,06%)	1559 (49,67%)	1,4 [1,106; 1,782]	0,006	0,554
P-LCR > 39,4, %	78 (25,16%)	615 (19,59%)	1,38 [1,049; 1,808]	0,025	0,540
ИМТ > 27,5, кг/м ²	165 (53,22%)	1574 (50,14%)	1,12 [0,886; 1,412]	0,379	0,533

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, WBC – лейкоциты, RBC – эритроциты, PLT – тромбоциты, Hb – гемоглобин, NEUT – нейтрофилы, LYM – лимфоциты, MON – моноциты, EOS – эозинофилы, RDW-CV – относительное значение распределения эритроцитов по объему, RDW-SD – абсолютное значение распределения эритроцитов по объему, NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII – иммуно-воспалительный индекс, SIRI – индекс системного воспалительного ответа.

после коронарного шунтирования по сравнению с NLR, PLR и SII [8, 12]. В другом исследовании SIRI и SII демонстрировали преимущества по отношению к другим гематологическим показателям в качестве предикторов развития геморрагического и ишемического инсультов. При этом SII уступал SIRI в точности прогноза ИМнСТ [13, 14]. По данным других авторов SII > 695,3 был связан с высоким риском осложнений ЧКВ и других кардиохирургических вмешательств [15]. В нашем исследовании SII > 1033,6 усл. ед. увеличивал вероятность послеоперационной ФП в 2,7 раза, а SIRI > 4,54 усл. ед. и NLR > 5,19 усл. ед. - в 3 раза. Среди показателей КАК наиболее высокая вероятность ФП после ЧКВ ассоциировалась с уровнем EOS < 0,6%, что указывало на роль

эозинопении в развитии данного осложнения. В последние годы прогностическое значение этого фактора анализировалось в ряде исследований. Так, установлены статистически значимые отрицательные взаимосвязи между содержанием в крови EOS и тропонина I при ИМнСТ, свидетельствующие о реакции этих клеток на ишемическое повреждение кардиомиоцитов [16]. Сравнительный анализ уровня EOS в крови у больных с нестабильной стенокардией, ИМбпСТ и ИМнСТ демонстрировал более высокую распространенность эозинопении в последней группе и ее негативное влияние на долгосрочный прогноз за счет возможного участия EOS в ремоделировании миокарда левого желудочка [17]. Показано, что EOS < 0,4% является маркером

Оценка точности прогностических моделей послеоперационной фибрилляции предсердий

Table 4

Estimating the accuracy of models of postoperative atrial fibrillation

	Предикторы моделей	Тестовые выборки			Выборки для валидации		
		Auc	Sen	Sp	Auc	Sen	Sp
1	NEUT>70.1%, SIRI>4.54 усл.ед., EOS<0.6%	0,674	0,613	0,679	0,675	0,593	0,635
2	NEUT>70.1%, SIRI>4.54 усл.ед., EOS<0.6%, Возраст>66 лет	0,74	0,656	0,7	0,735	0,593	0,719
3	NEUT>70.1%, SIRI>4.54 усл.ед., EOS<0.6%, Возраст>66 лет, Глюкоза крови >5,67 ммоль/л	0,745	0,699	0,69	0,742	0,704	0,655
4	NEUT>70.1%, SIRI>4.54 усл.ед., EOS<0.6%, Возраст>66 лет, Глюкоза крови >5,67 ммоль/л, ИМ в анамнезе	0,752	0,699	0,713	0,748	0,75	0,697
5	NEUT>70.1%, SIRI>4.54 усл.ед., EOS<0.6%, Возраст>66 лет, Глюкоза крови >5,67 ммоль/л, ИМ в анамнезе, калий <3,5 ммоль/л	0,794	0,72	0,746	0,794	0,741	0,731
6	NEUT>70.1%, SIRI>4.54 усл.ед., EOS<0.6%, Возраст>66 лет, Глюкоза крови >5,67 ммоль/л, ИМ в анамнезе, калий <3,5 ммоль/л, ЧСС > 81 уд в мин	0,795	0,72	0,759	0,792	0,741	0,756
7	Возраст>66 лет, Глюкоза крови >5,67 ммоль/л, ИМ в анамнезе, калий <3,5 ммоль/л, ЧСС > 81 уд в мин	0,772	0,731	0,684	0,773	0,679	0,69

Примечание: NEUT – нейтрофилы, EOS – эозинофилы, SIRI - индекс системного воспалительного ответа, ИМ – инфаркт миокарда, ЧСС – частота сердечных сокращений.

тяжелого ишемического инсульта и связанных с ним осложнений [18]. У больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, предиктивный потенциал эозинопении для стратификации риска инфекционных осложнений был сопоставим с С-реактивным белком и прокальцитонином [19]. Развитие эозинопении при критических состояниях связывают с транслокацией EOS из сосудистого русла в ткани, в том числе в миокард, с последующей инфильтрацией очагов некроза и воспаления, что было доказано на когортах больных с ИМпST и острой сердечной недостаточностью [20]. Несмотря на высокий предиктивный потенциал отдельных показателей КАК их комбинация в базовой модели не соответствовала приемлемой точности прогноза послеоперационной ФП (AUC- 0,674). Расширение пула предикторов за счет категориальных признаков пожилого возраста, гипергликемии, гипокалиемии и ИМ в анамнезе обеспечило последовательное повышение прогностической точности моделей. При этом фактор ЧСС>81 уд/мин не оказывал существенного влияния на качество прогноза. В большинстве исследований пожилой и старческий возраст рассматривают как классический фактор риска ФП после кардиохирургических вмешательств, что обусловлено нарастающим спектром коморбидных заболеваний и ассоциированных с ними воспалительными и дегенеративными изменениями миокарда, в том числе постинфарктным кардиосклерозом [3]. Гипокалиемия является наиболее распространенной

формой нарушения электролитного баланса при сердечно-сосудистых заболеваниях и определяется у 20% больных в стационаре [21-23]. Представлены данные о влиянии данного фактора на риск развития послеоперационной ФП, интенсивность которого возрастала у больных с ранее перенесенным ИМ [24]. Гипергликемия рассматривается в качестве триггера электрической нестабильности миокарда при различных клинических вариантах острого коронарного синдрома [25,26]. Ее аритмогенные эффекты связаны также с усилением оксидативного стресса и системного воспалительного ответа.

Выводы. Многоступенчатый анализ предиктивного потенциала показателей КАК у больных ИМпST позволил выделить среди них 3 фактора, которые в изолированной форме были в наибольшей степени связаны с риском развития ФП после выполнения ЧКВ. К ним относились NEUT>70,1%, SIRI>4,54 усл.ед., EOS<0,6%. Вместе с тем модель, структура которой была представлена только комбинацией этих предикторов, не соответствовала приемлемому качеству прогноза послеоперационной ФП (AUC-0,674). Им обладала модель, включающая показатели возраста больных>66 лет, содержания в крови глюкозы >5,67 ммоль/л, калия<3,5 ммоль/л, ИМ в анамнезе, ЧСС>81 уд. в мин (AUC= 0,772). При этом наилучшую прогностическую точность продемонстрировал алгоритм, объединяющий предиктивный потенциал вышеперечисленных факторов (AUC-0,795). Результаты исследования свидетельствуют

о том, что прогностический ресурс гематологических маркеров воспалительного ответа в отношении ФП после ЧКВ реализуется только при их комбинации с другими факторами, характеризующими функционально-метаболический статус больных ИМпСТ.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено в рамках реализации проекта FZNS-2023-0010 государственного задания Министерства образования и науки РФ в Дальневосточном федеральном университете. 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. Tsoulou V, Vasilopoulos G, Kapadochos T, et al. Quality of Life in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Pract.* 2023; 13: 621–637. DOI:10.3390/clinpract13030057
2. Karataş, et al. Association of admission serum laboratory parameters with new-onset atrial fibrillation after a primary percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease.* 2016; 27: 128–134. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000333
3. Gorenek B, Kudaiberdieva G. Atrial Fibrillation in Acute ST–Elevation Myocardial Infarction: Clinical and Prognostic Features. *Current Cardiology Reviews.* 2012; 8(4):281–289. DOI: 10.2174/157340312803760857
4. Yuki Obayashi et al. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association.* 2021; 10: e021417. DOI:10.1161/JAHA.121.021417
5. Jabre P, et al. Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Patients With Myocardial Infarction. *Circulation.* 2011; 123(15): 1587–1593. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.98666
6. Hakeem Ayinde, et al. Prognostic Significance of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction: A Study of 184,980 Medicare Patients. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 2022; 44: 37–43. DOI: 10.1016/j.carrev.2022.06.258
7. Chen X, et al. Value of Hematological Parameters in Predicting Major Adverse Cardiovascular Events after PCI in Patients with Acute STEMI. *Chinese General Practice.* 2020; 23 (27): 3389–3395. DOI: 10.12114/j.issn.1007–9572.2020.00.245
8. Wang, et al. The association between systemic inflammatory response index and new-onset atrial fibrillation in patients with ST–elevated myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2022; 22: 525. DOI: 10.1186/s12872–022–02989–9
9. Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Домжалов И.Г., [др.]. Прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, вып. 6. – С.31–39. [Geltser BI, Shakheldyan KI, Domzhalov IG, et al. Prognozirovanie vnutrigospital'noj letal'nosti u bol'nyh ostrym infarktomyokarda s pod'emom segmenta ST posle chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva. [Prediction of in-hospital mortality in patients with ST–segment elevation acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2023; 28 (6): 5414. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560–4071–2023–5414
10. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, Tse G, Liu T. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update. *Free Radic Res.* 2018 Dec; 52 (11–12): 1199–1209. DOI: 10.1080/10715762.2018.1500696
11. Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Домжалов И.Г., [и др.]. Показатели клинического анализа крови и поражения коронарного русла в прогнозировании госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, вып. 2. – С.27–36. [Geltser BI, Shakheldyan KI, Domzhalov IG, et al. Pokazateli klinicheskogo analiza krovi i porazheniya koronarnogo rusla v prognozirovanii gosital'noj letal'nosti u bol'nyh ostrym infarktomyokarda s pod'emom segmenta ST posle chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva [Parameters of complete blood count and coronary lesions in predicting inhospital mortality in patients with acute ST–segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2024; 29 (2): 5549. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560–4071–2024–5549
12. Шварц В.А., Ле Т.Г., Энгиноев С.Т. [и др.]. Ассоциация новых маркеров системного воспаления с риском развития впервые возникшей послеоперационной фибрилляции предсердий при использовании колхицина у пациентов при операциях на открытом сердце // *Анналы аритмологии.* – 2023. – Т.20, вып. 1. – С.22–33. [Shvarc VA, Le TG, Enginoyev ST, et al. Assotsiatsiya novykh markerov sistemnogo vospaleniya s riskom razvitiya vpervye voznikshej posleoperatsionnoj fibrillyatsii predserdij pri ispol'zovanii kolhicina u pacientov pri operatsiyah na otkrytom serdce [Association of new markers of systemic inflammation with the risk of developing for the first time postoperative atrial fibrillation when using colchicine in patients undergoing open heart surgery]. *Annaly aritologii [Annals of arrhythmology].* 2023; 20 (1): 22–33. (In Russ.). DOI:10.15275/annaritmol.2023.1.3
13. Kai–bin Lin, Feng–hua Fan, Ming–qi Cai, et al. Systemic immune inflammation index and system inflammation response index are potential biomarkers of atrial fibrillation among the patients presenting with ischemic stroke. *Eur J Med Res.* 2022 Jul 2;27(1):106. DOI: 10.1186/s40001-022-00733-9
14. Jin Z, Wu Q, Chen S, et al. The associations of two novel inflammation indexes, SII and SIRI with the risks for cardiovascular diseases and all–cause mortality: a ten–year follow–up study in 85,154 individuals. *Journal of Inflammation Research.* 2021; 14: 131–40. DOI: 10.2147/JIR.S283835
15. Yang Y–L, Wu C–H, Hsu P–F, et al. Systemic immune inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50 (5): e13230. DOI: 10.1111/eci.13230
16. Jiang P, Wang DZ, Ren YL, et al. Significance of eosinophil accumulation in the thrombus and decrease in peripheral blood in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis.* 2015; 26: 101–106. DOI: 10.1097/MCA.000000000000186
17. Sincer I, Gunes Y, Mansiroglu AK, Aktas G. Differential value of eosinophil count in acute coronary syndrome among elderly patients. *Aging Male.* 2020 Dec; 23 (5): 958–961. DOI: 10.1080/13685538.2019.1643310
18. Zhao HM, Qin WQ, Wang PJ, Wen ZM. Eosinopenia is a predictive factor for the severity of acute ischemic stroke.

- Neural Regen Res. 2019; 14 (10): 1772–1779. DOI: 10.4103/1673–5374.258411
19. Савицкий, А.А. Клиническое значение эозинопении у хирургических пациентов с признаками системной воспалительной реакцией // Уральский медицинский журнал. – 2015. – Т. 7, вып. 130. – С. 132–141. [Savickij AA. Klinicheskoe znachenie eozinopenii u hirurgicheskikh pacientov s priznakami sistemoj vospalitel'noj reakciej [Clinical significance of eosinopenia in surgical patients with signs of systemic inflammatory response]. Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal]. 2015; 7 (30): 132–141. (In Russ.)].
 20. Takao Konishi, Naohiro Funayama, et al. Prognostic Value of Eosinophil to Leukocyte Ratio in Patients with ST–Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. 2017; 24 (8): 827–840. DOI: 10.5551/jat.37937
 21. Wahr JA, Parks R, Boisvert D, et al. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter study of perioperative ischemia research group. JAMA. 1999; 281: 2203–10. DOI: 10.1001/jama.281.23.2203
 22. Auer J, Weber T, Berent R, et al. Serum potassium level and risk of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 938–939. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.035
 23. Krijthe BP, et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. Int J Cardiol. 2013; 168(6): 5411–5415. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.048
 24. Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д., Бабичева О.В. Влияние электролитного состава крови на риск развития фибрилляции предсердий после операции на сердце // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, вып. 3. – С. 129–134. [Tatarinceva ZG, Kosmacheva ED, Babicheva OV. Vliyanie elektrolitnogo sostava krovi na risk razvitiya fibrillyacii predserdij posle operacii na serdce. [Influence of blood electrolyte levels on the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. (In Russ.)]. 2024; 29 (3): 5585. DOI: 10.15829/1560–4071–2024–5585
 25. Fabio Angeli, Gianpaolo Reboldi, et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2015; 9 (6): 412–424. DOI: 10.1177/1753944715594528
 26. Mingmin Li, et al. Stress Induced Hyperglycemia in the Context of Acute Coronary Syndrome: Definitions, Interventions, and Underlying Mechanisms. Front Cardiovasc Med. 2021; 8: 676892. DOI: 10.3389/fcvm.2021.676892

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ПАК РЕГИНА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0009-0004-3745-5399, e-mail: nonchalant@bk.ru; ассистент департамента клинической медицины, младший научный сотрудник лаборатории анализа больших данных в здравоохранении и медицине Школы медицины и наук о жизни, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25, тел.: +7 (924) 322-55-48.

ГЕЛЬЦЕР БОРИС ИЗРАЙЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9250-557X, докт. мед. наук, профессор, член-корр. РАН, e-mail: boris.geltser@vvsu.ru; зам. дир. по науке Школы медицины и наук о жизни, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25, тел.: +7 (914) 703-38-04.

ШАХГЕЛЬДЯН КАРИНА ИСИФОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4539-685X, докт. тех. наук, доцент, e-mail: carinashakh@gmail.com; зав. лабораторией анализа больших данных в здравоохранении и медицине Школы медицины и наук о жизни, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25; директор Научно-образовательного центра искусственного интеллекта, ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Россия, 690014, Приморский край, г. Владивосток, ул. Гоголя, д. 41.

КУКСИН НИКИТА СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-9106-0117, e-mail: kuksin.ns@dvfu.ru; аспирант, Институт математики и компьютерных технологий, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25.

ДОМЖАЛОВ ИГОРЬ ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6722-2535, e-mail: domzhalov.ig@dvfu.ru; аспирант департамента клинической медицины, младший научный сотрудник лаборатории анализа больших данных в здравоохранении и медицине Школы медицины и наук о жизни, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25.

КОКАРЕВ ЕВГЕНИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8726-0491; канд. мед. наук, e-mail: kokareve@yandex.ru; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Россия, 690091, Приморский край, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57.

ABOUT THE AUTHORS:

REGINA L. PAK, ORCID ID: 0009-0004-3745-5399, e-mail: nonchalant@bk.ru; Assistant Professor at the Department of Clinical Medicine, Junior Researcher at the Big Data Analysis Laboratory in Healthcare and Biomedicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajaks Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia. Tel. +7 (924) 322-55-48.

BORIS I. GELTSE, ORCID ID: 0000-0002-9250-557X, Dr. sc. med., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, e-mail: boris.geltser@vvsu.ru; Deputy Science Director of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajaks Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia. Tel. +7 (914) 703-38-04.

KARINA I. SHAKHGELDYAN, ORCID ID: 0000-0002-4539-685X, Dr. sc. tech., Associate Professor, e-mail: carinashakh@gmail.com; Head of the Big Data Analysis Laboratory in Medicine and Healthcare, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajaks Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia; Director of the Artificial Intelligence Research and Education Center, Vladivostok State University, 41 Gogolya Str., 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia.

NIKITA S. KUKSIN, ORCID ID: 0009-0005-9106-0117, e-mail: kuksin.ns@dvfu.ru; Postgraduate Student, Institute of Mathematics and Computer Technology, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajaks Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia.

IGOR G. DOMZHALOV, ORCID ID: 0000-0002-6722-2535, e-mail: domzhalov.ig@dvfu.ru; Postgraduate Student at the Department of Clinical Medicine, Junior Researcher at the Big Data Analysis Laboratory in Healthcare and Biomedicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajaks Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia.

EVGENII A. KOKAREV, ORCID ID: 0000-0002-8726-0491; Cand. sc. med, e-mail: kokareve@yandex.ru; Head of the Intensive Care Unit Department of the Regional vascular centre, Regional Clinical Hospital №1, 57 Aleutskaya Str., 690091 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia.

Прогностическая значимость уровня белка Клото при эссенциальной артериальной гипертензии

О.С. Полунина¹, Е.В. Живчикова², Т.В. Прокофьева¹, Е.А. Полунина¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

²«Астраханская клиническая больница» ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России», 414000, Россия, Астрахань, ул. М. Горького, 13/14

Реферат. Введение. Понимание патофизиологических и патогенетических механизмов, лежащих в основе эссенциальной артериальной гипертензии, пока остается недостижимой задачей, что оправдывает постоянное внимание ученых к поиску новых знаний. Интерес в данном направлении, обозначенный в широком ряде исследований, имеет многофункциональный белок Клото. **Цель исследования.** Изучить уровень белка Клото у пациентов с артериальной гипертензией, с I стадией гипертонической болезни, в аспекте прогностической значимости увеличения кардиоваскулярного риска через 12 месяцев. **Материал и методы.** Было обследовано две группы – пациенты с артериальной гипертензией в количестве 90 человек и соматически здоровые лица в качестве группы контроля в количестве 30 человек. Изменение кардиоваскулярного риска оценивалось через 12 месяцев. Определение уровня белка Клото в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с артериальной гипертензией уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у соматически здоровых лиц. Через 12 месяцев наблюдения увеличение кардиоваскулярного риска было установлено у 33 (33,3%) пациентов. У пациентов с артериальной гипертензией через 12 месяцев произошло статистически значимое снижение уровня белка Клото ($p = 0,002$) с 0,33 [0,24; 0,42] нг/мл до 0,31 [0,17; 0,42] нг/мл. У пациентов, у которых наблюдалось увеличение кардиоваскулярного риска через 12 месяцев, уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p = 0,002$), чем у пациентов с неизменным кардиоваскулярным риском. С помощью ROC – анализа была определена «точка разделения» (cut off) для уровня белка Клото, позволяющая оптимизировать прогноз увеличения кардиоваскулярного риска через 12 месяцев у пациентов с артериальной гипертензией (с I стадией гипертонической болезни). **Выводы.** При уровне белка Клото ниже 0,32 нг/мл у пациентов с артериальной гипертензией (с I стадией гипертонической болезни) прогнозируется увеличение кардиоваскулярного риска через 12 месяцев. Чувствительность и специфичность метода составили 78,8% и 78,9%, соответственно.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, белок Клото.

Для цитирования: Полунина О.С., Живчикова Е.В., Прокофьева Т.В., Полунина Е.А. Прогностическая значимость уровня белка Клото при эссенциальной артериальной гипертензии // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С. 57–62. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).57-62.

Prognostic significance of Klotho protein level in essential arterial hypertension

Olga S. Polunina¹, Ekaterina V. Zhivchikova², Tatiana V. Prokofyeva¹, Ekaterina A. Polunina¹

¹Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia

²Astrakhan Clinical Hospital, Southern District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 13/14 M. Gorkogo str., 414000 Astrakhan, Russia

Abstract. Introduction. Understanding the pathophysiological and pathogenetic mechanisms underlying essential arterial hypertension remains an unattainable task, which justifies the researchers' constant focus on searching for new knowledge. Multifunctional Klotho protein is of interest in this regard, indicated in a wide range of studies. **Aim.** To study Klotho protein levels in patients with stage I arterial hypertension, in terms of the prognostic significance of cardiovascular risk increase after 12 months. **Material and Methods.** Two groups were examined: 90 patients with arterial hypertension and 30 somatically healthy individuals as a control group. The change in cardiovascular risk was assessed after 12 months. Klotho protein levels were quantified in blood serum using enzyme immunoassay. **Results and Discussion.** In patients with arterial hypertension, Klotho protein levels were statistically significantly lower ($p < 0.001$) than in somatically healthy individuals. After 12 months, an increase in cardiovascular risk was found in 33 (33.3%) patients. After 12 months, patients with arterial hypertension had a statistically significant decrease in Klotho protein levels ($p = 0.002$) from 0.33 [0.24; 0.42] ng/ml to 0.31 [0.17; 0.42] ng/ml. In patients who experienced an increase in cardiovascular risk after 12 months, Klotho protein levels were statistically significantly lower ($p = 0.002$) than in patients with unchanged cardiovascular risk. Using ROC analysis, a "cut-off point" was determined for the Klotho protein level that allows optimizing the prognosis of an increase in cardiovascular risk after 12 months in patients with stage I arterial hypertension. **Conclusions:** If Klotho protein level is below 0.32 ng/ml in patients with stage I arterial hypertension, an increase in cardiovascular risk is predicted after 12 months. The sensitivity and specificity of the method were 78.8% and 78.9%, respectively.

Keywords: arterial hypertension, cardiovascular risk, Klotho protein

For citation: Polunina, O.S.; Zhivchikova, E.V.; Prokofyeva, T.V.; Polunina, E.A. Prognostic significance of Klotho protein level in essential arterial hypertension. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 57-62. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).57-62.

Введение. Несмотря на множество исследований, посвященных изучению прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), полное понимание патофизиологических и патогенетических механизмов пока остается недостижимой задачей, что оправдывает постоянное внимание ученых к поиску новых знаний [1, 2, 3].

Интерес в данном направлении, обозначенный в широком ряде исследований, имеет многофункциональный белок Клото. Уровень его экспрессии при многих заболеваниях снижается, исключением не является и АГ [4, 5, 6].

Взаимосвязь уровня белка Клото с уровнем артериального давления (АД) и развитием гипертонии подтверждена в широком ряде исследований. Таким образом, изучение уровня белка Клото играет важную роль для понимания патогенетических механизмов АГ [7, 8].

К настоящему времени изучено и активно обсуждается несколько патогенетических путей вовлеченности белка Клото в патогенез АГ. Так, результаты сразу нескольких исследований говорят о том, что белок Клото в сыворотке крови обратно связан с соль-чувствительностью у пациентов с гипертонией, то есть дефицит Клото способствует развитию чувствительности к соли и, как следствие, эндотелиальной дисфункции [9, 10]. Также активно обсуждается взаимосвязь между уровнем белка Клото, кальцификацией сосудов и их жесткостью [11].

Цель исследования. Изучить уровень белка Клото у пациентов с артериальной гипертензией, с I стадией гипертонической болезни (ГБ), в аспекте прогностической значимости увеличения кардиоваскулярного риска через 12 месяцев.

Материал и методы. Исследуемая когорта пациентов включала в себя две группы – пациенты с эссенциальной АГ в количестве 90 человек и соматически здоровые лица в качестве группы контроля в количестве 30 человек.

Критерием включения в исследование для пациентов с АГ были: наличие у пациента АГ, I стадия ГБ, неконтролируемое течение АГ. Критериями невключения в исследование для пациентов с АГ служили: ГБ II-III стадий, контролируемое течение АГ, наличие иных заболеваний сердечно-сосудистой системы (стенокардия напряжения, перенесенный ранее инфаркт миокарда, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность).

Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых лиц в исследование представлена в таблице 1.

Среди пациентов с АГ у 30 человек (33,3 %) имела коморбидная патология. Ожирение – у 20 пациентов (22,2%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 9 пациентов (10%) и хроническая болезнь почек – у 15 (16,7%). По одной коморбидной патологии наблюдалось у 19 (21,1%) человек, по две – у 8 (8,9%). Наличие трех коморбидных патологий – у 3-х человек (3,3%). Количество пациентов, страдающих табакозависимостью, составило 64 чел. (71,1%). Стаж курения составил 16 [12; 20] лет. Наличие факторов риска АГ наблюдалось у 80 пациентов (88,9%).

Обследование пациентов с АГ проводилось дважды, при включении пациента в исследование и через 12 месяцев. Изменение кардиоваскулярного риска (КВР) оценивалось через 12 месяцев.

Увеличение КВР определялось на основании увеличения среднесуточного АД по данным суточного мониторинга АД, т.е. сохранения неконтролируемой АГ, и/или появления поражения органов-мишеней (появление гипертонической ретинопатии и/или появление протеинурии и/или появление гипертрофии левого желудочка) и/или прогрессирования стадии ГБ за счет появления ассоциированных

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых лиц

Table 1

Clinical and anamnetic characteristics of the people examined

Показатель	Пациенты с АГ, n=90	Соматически здоровые лица, n=30	p
Пол, n (%)			0,674
Мужской, n (%)	50 (55,6)	15 (50%)	
Женский, n (%)	40 (44,4)	15 (50%)	
Возраст, лет	39±4	39±4	0,959
Кардиоваскулярный риск:			
Низкий (риск 1), n (%)	9 (10)		
Умеренный (риск 2), n (%)	65 (72,2)		
Высокий (риск 3), n (%)	16 (17,8)		
Очень высокий (риск 4), n (%)	0		
Продолжительность заболевания, лет	4 [3; 5]	-	
Фракция выброса, %	61 [57; 63]	61,5 [59; 65]	0,075
Вес, кг	79 [69; 88]	70 [64; 73]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	24,8 [23,5; 29,8]	23,1 [22,4; 24,3]	<0,001
Систолическое АД, мм. рт. ст.	150 [140; 160]	120 [115; 130]	<0,001
Диастолическое АД, мм. рт. ст.	90 [80; 90]	80 [75; 80]	<0,001
Частота сердечных сокращений, мм. рт. ст.	70 [66; 76]	70 [78; 76]	0,88
Дислипидемия, n (%)	44 (48,9)		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление.

клинических состояний (хронической сердечной недостаточности, фибрилляция предсердий).

Верификация диагноза и лечение пациентов проводилось на основе современных клинических рекомендаций: «Артериальная гипертензия у взрослых» от 2022 г.

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом (от 27.12.2023 г., протокол №8). Всеми лицами, включенными в исследование, было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Определение белка Клото в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа по методике, рекомендованной производителем коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (нг/мл) (UsclnLifeScienceInc. Wuhan. Каталожный номер № E97757Hu). Минимальная определяемая концентрация 0,058 нг/мл.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Количественные признаки проверялись на нормальность распределения с использованием частотных гистограмм и критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q1-Q3)$. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использо-

вался критерий Уилкоксона. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Пороговое значение p-value было принято за $\leq 0,05$.

Результаты исследования. Анализ уровня белка Клото у пациентов с АГ показал статистически значимые различия в сравнении с соматически здоровыми лицами. Так, у пациентов с АГ уровень белка Клото составил 0,33 [0,24; 0,42] нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у соматически здоровых лиц, где его уровень составил 0,77 [0,64; 0,92] нг/мл (рис. 1).

Через 12 месяцев было выявлено увеличение КВР у 33 (33,3%) пациентов (табл. 2).

У 12 чел. наблюдалось увеличение кардиоваскулярного риска с умеренного (риск 2) до высокого (риск 3), у 5 чел. с умеренного (риск 2) до высокого и у 16 чел. с высокого (риск 3) до очень высокого (риск 4).

У пациентов с АГ через 12 месяцев наблюдения произошло статистически значимое снижение уровня белка Клото ($p = 0,002$) до 0,31 [0,17; 0,42] нг/мл. При этом через 12 месяцев наблюдения уровень белка Клото у пациентов с АГ, у которых наблюдалось увеличение КВР, был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов без увеличения КВР, и составил 0,14 [0,11; 0,19] нг/мл против 0,4 [0,32; 0,45] нг/мл (рис. 2).

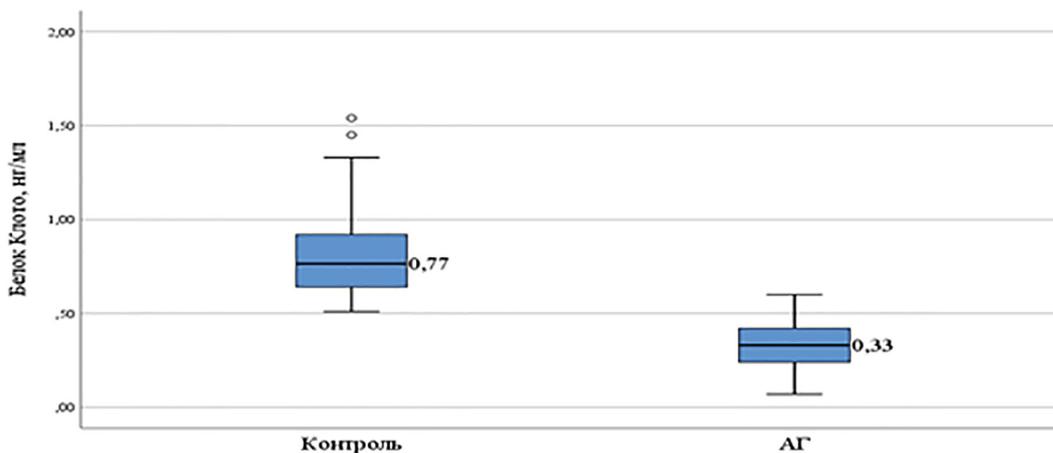


Рис. 1. Уровень белка Клото у пациентов с артериальной гипертензией и у соматически здоровых лиц.
Fig. 1. Klotho protein levels in patients with arterial hypertension and in somatically healthy individuals.

Таблица 2

Динамика кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией через 12 месяцев

Table 2

Cardiovascular risk changes in patients with arterial hypertension after 12 months

КВР	При включении в исследование	Через 12 месяцев	p
Низкий (риск 1), n (%)	9 (10)	9 (10)	<0,001
Умеренный (риск 2), n (%)	65 (72,2)	48 (53,3)	
Высокий (риск 3), n (%)	16 (17,8)	12 (13,3)	
Очень высокий (риск 4), n (%)	0	21 (23,3)	

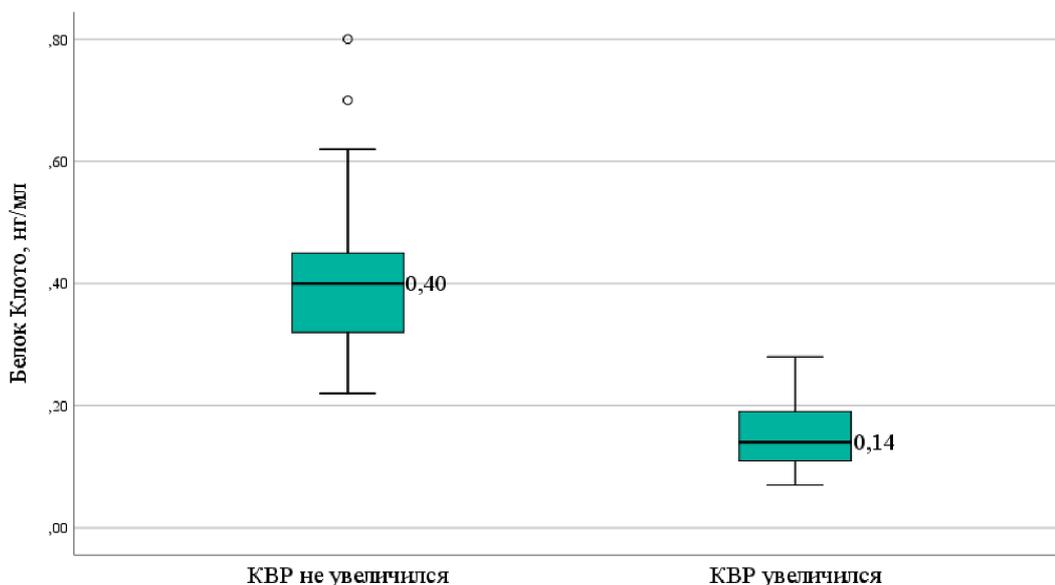


Рис. 2. Уровень белка Клото у пациентов с артериальной гипертензией через 12 месяцев наблюдения в зависимости от наличия динамики сердечно-сосудистого риска.
 Fig. 2. Klotho protein levels in patients with hypertension after 12-month follow-up, based on the presence of cardiovascular risk changes.

Также было установлено, что у 33 пациентов, у которых через 12 месяцев наблюдалось увеличение КВР, при включении в исследование уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с 57 пациентами, у которых не наблюдалось увеличения КВР. Уровень белка Клото составил 0,38 [0,32; 0,46] нг/мл против 0,19 [0,14; 0,29] нг/мл.

Далее с помощью ROC – анализа нами была определена «точка разделения» (cut off) для уровня изучаемого белка, позволяющая оптимизировать прогноз увеличения КВР через 12 месяцев наблюдения. Пороговый уровень белка Клото в «точке разделения» (cut off) составил 0,32 нг/мл, при этом площадь под кривой ROC составила $0,915 \pm 0,03$ с 95% доверительным интервалом 0,856 – 0,974 ($p < 0,001$) (табл. 3, рис. 3).

Таким образом, при уровне белка Клото ниже указанного порогового значения прогнозировалось увеличение КВР через 12 месяцев. Чувствительность и специфичность метода составили 78,8% и 78,9% соответственно.

Обсуждение. Изучение уровня белка Клото имеет важное значение не только при различных патологических состояниях, заболеваниях, но и в норме у соматически здоровых лиц. К настоящему времени не существует признанных референтных значений у

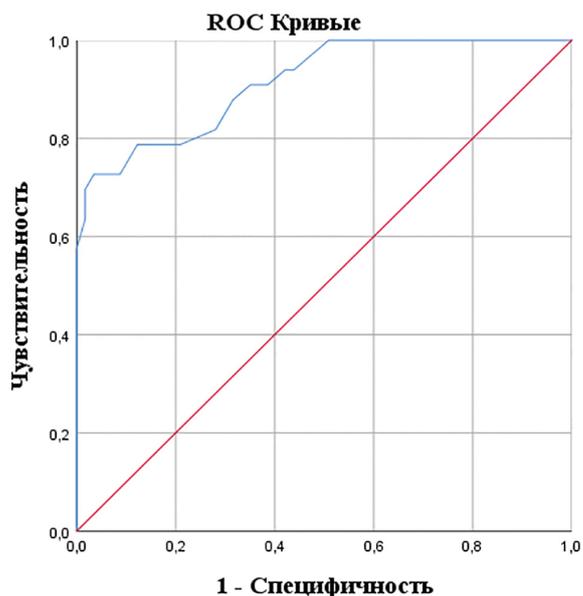


Рис.3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности увеличения сердечно-сосудистого риска через 12 месяцев от уровня белка Клото.
 Fig.3. ROC curve characterizing the dependence of the cardiovascular risk increase probability after 12 months on Klotho protein levels.

Таблица 3

Характеристика площади под ROC-кривой, характеризующей зависимость вероятности увеличения сердечно-сосудистого риска через 12 месяцев от уровня белка Клото

Table 3

Characteristic of the area under the ROC curve describing the dependence of the cardiovascular risk increase probability after 12 months on Klotho protein levels

Показатель AUC (Area Under the Curve - площадь под кривой)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,915	0,03	<0,001	0,856	0,974

практически здоровых людей и, возможно, имеются свои региональные и этнические особенности. При этом получены убедительные данные о взаимосвязи уровня белка Клото со старением. Известно, что с возрастом его выработка уменьшается, при этом повышенная экспрессия белка увеличивает продолжительность жизни [12, 13, 14, 15].

У пациентов с АГ в обследуемой нами когорте уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у соматически здоровых лиц. Также по данным проведенного нами исследования у пациентов, у которых наблюдалось увеличение кардиоваскулярного риска через 12 месяцев, уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p = 0,002$), чем у пациентов с неизменным кардиоваскулярным риском. Это согласуется результатами других исследований. Так, Su X.M. и Yang W. получили убедительные данные, свидетельствующие о том, что низкие уровни белка Клото взаимосвязаны с развитием гипертонии у пожилых пациентов [16]. В другом экспериментальном исследовании на мышах Kamel S.S. с соавторами установили, что дефицит белка Клото может способствовать развитию гипертонии за счет индукции аутофагической активности, приводящей к уплотнению артерий. Они обнаружили, что аутофагия значительно увеличивается в аортах мышей с дефицитом белка Клото, что способствует повышению жесткости артерий за счет увеличения активности матриксной металлопротеиназы-9 и экспрессии TGF [17]. Результаты исследования Yang Z. с соавторами продемонстрировали, что низкий уровень белка Клото в сыворотке крови в общей популяции является независимым фактором риска смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний у людей с АГ, застойной сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и эмфиземой и у пациентов с почечной недостаточностью [18].

Установленное нами пороговое значение белка Клото для прогнозирования увеличения КВР через 12 месяцев у пациентов с АГ (с I стадией ГБ) составило 0,32 нг/мл. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности изучения белка Клото у пациентов с АГ в качестве прогностического маркера увеличения КВР.

Заключение. По данным проведенного исследования при уровне белка Клото ниже 0,32 нг/мл у пациентов с АГ (с I стадией ГБ) прогнозируется увеличение КВР через 12 месяцев. Чувствительность и специфичность метода составили 78,8% и 78,9%, соответственно.

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. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертонии // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S1. – С.35–40. [Elkina AYU, Akimova NS, Shvarts YuG. Polimorfnyye varianty genov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta, angiotenzinogena, gena retseptora 1 tipa k angiotenzinu-II kak geneticheskiye prediktory razvitiya arterial'noy gipertonii [Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension]. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2021; 26(S1): 4143. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4143]
2. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 31–37. [Kanorsky SG, Tregubov VG, Pokrovsky VM. Preimushchestva terapii kvinaprilom u patsiyentov s arterial'noy gipertenziyey i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu I–II funktsional'nogo klassa i sokhranennoy fraktsiyey vybrosa levogo zheludochka [Advantages of quinapril therapy in patients with arterial hypertension and functional class I–II chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. Kardiologiya [Cardiology]. 2012; 52(4): 31–37. (In Russ.).]
3. Zhang C, Fang X, Zhang H, et al. Genetic susceptibility of hypertension-induced kidney disease. *Physiol Rep.* 2021; 9(1): e14688. DOI: 10.14814/phy2.14688
4. Кесплери Э.В., Полунина О.С., Ахминеева А.Х., [и др.]. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 27–32. [Akhmineeva AKh, Kespleri EV, Polunina OS, et al. Analiz urovnya belka Klotho u patsiyentov s infarktom miokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v zavisimosti ot stepeni bronkhoobstruksii i dlitel'nosti khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Analysis of Klotho protein level in patients with myocardial infarction and concurrent chronic obstructive pulmonary disease with different manifestations]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Disease]. 2021; 99(8): 27–32. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-8-27-32]
5. Tang A, Zhang Y, Wu L, et al. Klotho's impact on diabetic nephropathy and its emerging connection to diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1180169. DOI: 10.3389/fendo.2023.1180169
6. Kanbay M, Demiray A, Afsar B, et al. A Role of Klotho in the Development of Essential Hypertension. *Hypertension.* 2021; 77(3): 740–750. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16635
7. Alkalbani M, Prabhu G, Lagbo J, et al. Serum Klotho and pulse pressure; insight from NHANES. *Int J Cardiol.* 2022; 355: 54–58. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.02.021
8. Liang WY, Wang LH, Wei JH, et al. No significant association of serum klotho concentration with blood pressure and pulse wave velocity in a Chinese population. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 2374. DOI: 10.1038/s41598-021-82258-5
9. Fujita T. Recent Advances in Hypertension: Epigenetic Mechanism Involved in Development of Salt-Sensitive

- Hypertension. Hypertension. 2023; 80(4): 711–718. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20588
10. Morishima T, Ochi E. Impact of a single bout of resistance exercise on serum Klotho in healthy young men. *Physiol Rep.* 2021; 9(21): e15087. DOI: 10.14814/phy2.15087
 11. Martín-Núñez E, Pérez-Castro A, Tagua VG, et al. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 8422. DOI: 10.1038/s41598-022-12548-z
 12. Arroyo E, Leber CA, Burney HN, et al. Relationship between klotho and physical function in healthy aging. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 21158. DOI: 10.1038/s41598-023-47791-5
 13. Boksha IS, Prokhorova TA, Savushkina OK, et al. Klotho Protein: Its Role in Aging and Central Nervous System Pathology. *Biochemistry (Mosc).* 2017; 82(9): 990–1005. DOI: 10.1134/S0006297917090024
 14. Manya H, Akasaka–Manya K, Endo T. Klotho protein deficiency and aging. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10(1): S80–7. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2010.00596.x
 15. Kuro–O M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(1): 27–44. DOI: 10.1038/s41581-018-0078-3
 16. Su XM, Yang W. Klotho protein lowered in elderly hypertension. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(8): 2347–50.
 17. Kamel SS, Baky NAA, Karkeet RM, et al. Astaxanthin extenuates the inhibition of aldehyde dehydrogenase and Klotho protein expression in cyclophosphamide–induced acute cardiomyopathic rat model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022; 49(2): 291–301. DOI: 10.1111/1440-1681.13598
 18. Yang Z, Ma Y, Wang Y, et al. The prognostic value of serum α -klotho in age–related diseases among the US population: A prospective population–based cohort study. *Prev Med Rep.* 2024; 42: 102730. DOI: 10.1016/j.pmedr.2024.102730

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ПОЛУНИНА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, докт. мед. наук, профессор, e-mail: admed@yandex.ru; заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

ЖИВЧИКОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-0005-9318-4164, e-mail: katena1977@mail.ru; заведующая терапевтическим отделением «Астраханская клиническая больница» ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России, 414000, Россия, Астрахань, ул. М. Горького 13/14.

ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677, докт. мед. наук, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru; доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

ПОЛУНИНА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, докт. мед. наук, e-mail: gilti2@yandex.ru; профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

ABOUT THE AUTHORS:

OLGA S. POLUNINA, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, Dr. sc. med., Professor, e-mail: admed@yandex.ru; Head of the Internal Medicine Department, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

EKATERINA V. ZHIVCHIKOVA, ORCID ID: 0009-0005-9318-4164, e-mail: katena1977@mail.ru; Head of the Therapeutic Department, Astrakhan Clinical Hospital, 13/14 Gorkogo str., 414000 Astrakhan, Russia.

TATIANA V. PROKOFYEVA, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; Dr. sc. med., e-mail: prokofeva-73@inbox.ru; Associate Professor at the Internal Medicine Department, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

EKATERINA A. POLUNINA, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, Dr. sc. med., e-mail: gilti2@yandex.ru; Associate Professor at the Internal Medicine Department, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с метаболическими нарушениями и стадией артериальной гипертензии у детей

Н.А. Ревенко¹, Н.Н. Каладзе¹, О.А. Ревенко¹, Т.В. Полоневич¹, А.А. Корниенко¹, С.В. Биганова¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Реферат. Введение. При развитии артериальной гипертензии важную роль играет дисфункция эндотелия. Она возникает из-за высокой продукции вазоконстрикторов, в том числе и асимметричного диметиларгинина. **Цель исследования.** Определить значение асимметричного диметиларгинина в развитии эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. **Материал и методы.** Обследованы 123 ребенка с артериальной гипертензией. Наряду с полным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием определялась концентрация асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у детей с артериальной гипертензией и признаками метаболического синдрома имеется эндотелиальная дисфункция, статистически значимо отличимая от показателей у детей с артериальной гипертензией без метаболических нарушений, уровень которой повышается при стабилизации заболевания. Даны оценки возможного развития и прогрессирования заболевания и благоприятного течения в зависимости от динамики профилей асимметричного диметиларгинина. Были получены положительные статистически значимые корреляции между уровнем асимметричного диметиларгинина и индексом массы тела, окружностью талии, показателями артериального давления, и длительностью заболевания. **Выводы.** Выявленные результаты позволяют предположить, что асимметричный диметиларгинин у детей участвует в формировании и прогрессировании артериальной гипертензией и метаболического синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, асимметричный диметиларгинин, эндотелиальная дисфункция, дети.

Для цитирования: Ревенко Н. А., Каладзе Н. Н., Ревенко О. А., [и др.]. Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с метаболическими нарушениями и стадией артериальной гипертензии у детей // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.63–70. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).63-70.

Relationship of asymmetric dimethylarginine level with metabolic disorders and arterial hypertension stages in children

Natalia A. Revenko¹, Nikolay N. Kaladze¹, Olga A. Revenko¹, Tatiana V. Polonevich¹, Anna A. Kornienko¹, Sofia V. Biganova¹

¹ The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia

Abstract. Introduction. Endothelial dysfunction is of great importance in the development of arterial hypertension. It arises due to high production of vasoconstrictors, including asymmetric dimethylarginine. **Aim.** To determine the significance of asymmetric dimethylarginine in the development of endothelial dysfunction in children with arterial hypertension and metabolic disorders. **Material and Methods.** 123 children with arterial hypertension were examined. Along with complete clinical, laboratory, and instrumental examinations, the concentration of asymmetric dimethylarginine in blood serum was assessed. **Results and Discussion.** It was found that children with arterial hypertension and signs of metabolic syndrome have endothelial dysfunction, statistically significantly different from indicators in children with arterial hypertension without metabolic disorders, the level of which increases with the disease stabilization. Assessments of the possible development and progression of the disease and favorable course are presented, as depending on the dynamics of asymmetric dimethylarginine profiles. Positive statistically significant correlations were obtained between the asymmetric dimethylarginine levels and body mass index, waist circumference, blood pressure indicators, and duration of the disease. **Conclusions.** The results obtained suggest that asymmetric dimethylarginine in children is involved in the formation and progression of arterial hypertension and metabolic syndrome.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction, children.

For citation: Revenko, N.A.; Kaladze, N.N.; Revenko, O.A.; et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine level with metabolic disorders and arterial hypertension stages in children. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 63-70. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).63-70.

Первичная артериальная гипертензия (АГ) исследуется с различных точек зрения [1, 2]. Диагностика АГ в детском возрасте представляет определенные сложности, поскольку величина артериального давления (АД) у детей и подростков зависит от возраста, пола, веса и роста [3, 4]. Важную роль в становлении гипертензии играет дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций при одновременном уменьшении выработки брадикинина, оксида азота, простаглицлина и других соединений, снижающих сосудистый тонус [5, 6]. Во время естественных обменных процессов в клетках образуются метилированные формы аргинина – симметричный и асимметричный диметиларгинин (АДМА) [7]. АДМА – ингибитор синтазы оксида азота, который снижает их активность, приводя к эндотелиальной дисфункции (ЭД) [8]. АДМА может быть фактором риска АГ и ее осложнений [9]. АДМА ингибирует эндотелий-зависимую релаксацию артерий, повышает степень окислительного стресса в эндотелиальных клетках. Уровень АДМА может быть взаимосвязан повышенной жесткостью сосудистой стенки и стенозом брахиоцефальных артерий [10].

Показано, что АДМА и показатели вазодилатации взаимосвязаны с клиническими и биохимическими параметрами. Поэтапный многомерный регрессионный анализ выявил, что коэффициент вазодилатации отрицательно коррелировал с уровнями АДМА, малонового диальдегида в сыворотке и положительно коррелировал с уровнями Cu/Zn-супероксиддисмутазы, вплетаясь в патогенез ЭД [11].

Повышенные концентрации АДМА в плазме связаны с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как ожирение и гипертриглицеридемия [12]. В исследовании Framingham Offspring повышенные уровни циркулирующего АДМА были обоснованы в качестве ключевого звена между резистентностью к инсулину, сердечно-сосудистыми заболеваниями и эндотелиальной дисфункцией у представителей европеоидной расы, у латиноамериканских пациентов такой взаимосвязи выявлено не было [13, 14]. Однако клиническое значение АДМА в качестве диагностики ЭД, метаболического синдрома (МС) у пациентов, особенно у детей с АГ, остается на стадии изучения.

Цель исследования – определить значение асимметричного диметиларгинина в развитии эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей.

Материал и методы.

Обследовано 123 ребенка с АГ от 10 до 17 лет. Включение пациентов в исследование проводилось после получения информированного согласия. Детей разделили на группы: лабильная артериальная гипертензия (ЛАГ) – 45 (36,6%) и стабильная артериальная гипертензия (САГ) – 78 (63,4 %) детей, а так же в зависимости от нормы и превышения индекса массы тела (ИМТ) на 2 группы: первая группа (n=67) – ИМТ > 1 SDS; вторая группа (n=55) – ИМТ < 1 SDS. 30 детей без АГ и нарушения физического развития составили контрольную группу (КГ).

Всем детям проводили антропометрию с измерением ИМТ, объема талии (ОТ) и суточное мониторирование АД (СМАД). Использовали средние значения систолического, диастолического АД (САД и ДАД) за сутки и суточный индекс (СИ).

Уровень АДМА измеряли с использованием набора «ADMA ELISA Kit» («Immundiagnostik», Германия). Концентрацию АДМА выражали в мкмоль/л.

Для выявления анатомических проявлений атеросклероза, оценки темпов его прогрессирования и определения сердечно-сосудистого риска проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов с помощью ультразвукового сканера «Aspen-1» системы «ACUSON/SIEMENCE» (США/Германия) линейным датчиком 5 МГц в В-режиме, режиме цветового доплеровского кодирования и в спектральном доплеровском (CW) режиме. Оценивали состояние сосудистой стенки по показателю толщина интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА). В настоящее время увеличение ТИМ ОСА > 0,9 см включено в критерии стратификации риска АГ, а норма показателя не превышает 0,8 см [1, 2, 15]. В исследовании Кисляк О.А. и соавт. (2005 г.) в группе подростков и лиц молодого возраста ТИМ ОСА составила от 0,300 до 0,605 см, средняя – 0,479 см [16].

С помощью программы IBM SPSS Statistics v.23 рассчитывались абсолютные значения, доли (%), медианы (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квартиль. Корреляции рассчитывались методом Спирмена. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Качество полученных при многофакторном анализе моделей оценивали с помощью ROC-анализа. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты.

Проведение СМАД у детей и подростков с АГ выявило значимое увеличение показателей уровня САД и ДАД по отношению к показателям КГ ($p < 0,001$), составляя 129,0 [126,0-134,0] и 106,0 [103,0-109,0] мм.рт.ст., 71,0 [66,0-79,0] и 62,0 [57,0-65,0] мм.рт.ст., соответственно. В группе САГ среднее САД составило 133,0 [130,0-137,0] мм.рт.ст. и ДАД – 75,0 [70,0-80,0] мм.рт.ст., в группе ЛАГ – 126,0 [124,0-128,0] и 66,0 [64,25-75,0] мм.рт.ст. ($p < 0,001$). При сравнении уровня АД в зависимости от наличия повышения ИМТ были выявлены следующие данные: медианы уровня САД и ДАД были равны 127,0 [125,0-132,5] и 68,0 [65,0-75,0] мм.рт.ст. у больных группы с ИМТ < 1 SDS и 130,0 [128,0-136,0] и 76,0 [70,0-81,0] мм.рт.ст. у больных с ИМТ > 1 SDS, при этом показатели пациентов с ИМТ > 1 SDS значительно превышали таковые в группе с ИМТ < 1 SDS ($p < 0,001$).

Далее мы проанализировали суточный индекс (СИ) артериального давления. На наш взгляд, изучение этого показателя является важным, т.к. накоплено достаточно данных, указывающих на взаимосвязь недостаточной степени ночного снижения АД и поражения органов-мишеней у больных АГ. Среднее значение СИ в группе находилось в пределах нормального биоритма, т.е. происходит ночное сниже-

ние на 10-20% от средней величины, составляя 11,0 (8,0-14,0)%. СИ в группе с ЛАГ определялся как преимущественно оптимальный, по величине СИ дети и подростки этой группы относились к суточному профилю «dippers», составляя 12,0 (11,0-15,0)%. В группе с САГ соотношение и значения СИ САД и ДАД характерны для суточного профиля «non-dippers», составляя 9,0 (7,0-11,0). При этом выявлялось статистически значимая разница по показателям СИ между детьми и подростками двух обследованных групп ($p > 0,05$). При наличии метаболических изменений обнаружено статистически значимое снижение СИ САД у больных с ИМТ > 1 SDS, составляя 9,0 (7,0-12,0)% в сравнении с детьми с ИМТ < 1 SDS ($p < 0,001$), составляя 12,0 (10,0-15,5%).

В процентном отношении нормальный циркадный биоритм САД (dippers) в общей группе имели 75 (60,97%) детей, и недостаточное ночное снижение в течение суток (non-dippers), выявлялось у 42 (34,14%) детей, у 2-х детей со стабильной формой АГ и наличием метаболических изменений отмечено ночное повышение АД (night-peakers), и у 4-х – избыточное снижение АД (over-dippers). Нарушение циркадного биоритма в виде недостаточного снижения и избыточного повышения АД ночью были объединены в общую группу с нарушенным суточным профилем АД.

Нормальное снижение АД ночью отмечено у 62,97% детей с ЛАГ и 38,9% детей с САГ, ($p < 0,05$). Нарушение ночного снижения САД в течение суток выявлялись у 5 (11,1%) детей и подростков с ЛАГ и 43 (55,12%) - с САГ ($p < 0,001$). Дети и подростки с нарушением снижения САД во время ночного сна в группе детей с метаболическими нарушениями в сравнении с детьми с нормальной массой состав-

ляли значительно большее количество, 35 (52,2%) и 13 (23,63%) пациентов, соответственно ($p = 0,006$). Таким образом, более выраженные нарушения биоритмов АД у пациентов с САГ и детьми с ИМТ > 1 SDS могут свидетельствовать о дисфункции прессорных и депрессорных механизмов на фоне десинхронизации суточных ритмов АД.

При дуплексном исследовании ОСА у детей КГ толщина ТИМ ОСА составила 0,60 (0,5; 0,7) см (рис. 1, 2). Наибольшие значения ТИМ ОСА были установлены у детей с избыточной массой и ожирением. Оно составило 0,7 (0,6; 0,8) см (различия с КГ достоверны – $p < 0,001$), в группе детей с ИМТ < 1 SDS уровень показателя был 0,6 (0,5; 0,7) см (различия с КГ достоверны – $p < 0,001$). В группе САГ ТИМ ОСА статистически значимо превышал уровень ЛАГ и составил 0,7 (0,7; 0,9) см, при ЛАГ - 0,6 (0,6; 0,7) см (различия в группе ЛАГ с КГ статистически значимы, $p = 0,012$, САГ и КГ - $p < 0,001$, между группами – $p < 0,001$).

У всех детей с АГ была установлена прямая, умеренной тесноты по Чеддоку корреляционная связь между ТИМ ОСА и ОТ ($r = 0,456$, $p < 0,01$), ИМТ ($r = 0,446$, $p < 0,01$), заметной с САД ($r = 0,625$, $p < 0,01$), ДАД ($r = 0,569$, $p < 0,01$), обратная умеренная с СИ ($r = -0,335$, $p < 0,01$).

Сравнительный анализ качественных значений проведен с использованием критерия χ^2 . Частота формирования превышения ТИМ ОСА среди детей с ИМТ > 1 SDS составила 37,3%, среди детей с ИМТ < 1 SDS – 12,5%, у детей с САГ – 38,5%, с ЛАГ – 4,4%. При сравнении частоты увеличения ТИМ ОСА в зависимости от наличия метаболических нарушений были получены статистически значимые различия ($p = 0,002$), в группах САГ и ЛАГ ($p < 0,001$). Шансы раз-

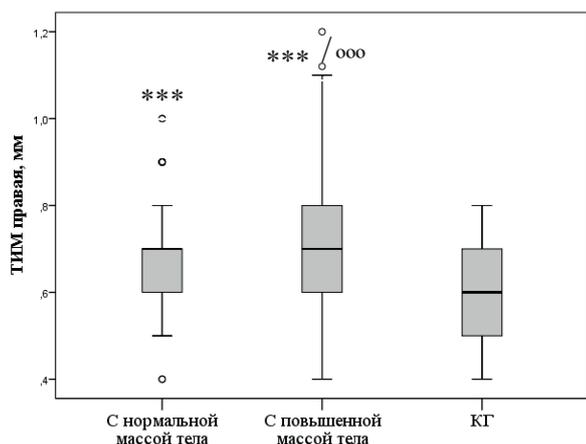


Рис. 1. Показатели толщины интима- медиа общей сонной артерии с учетом метаболических нарушений у детей с первичной артериальной гипертензией.

Примечания: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ - различия с контрольной группой (КГ); $^{\circ\circ\circ}$ $p < 0,001$ - различия между группами

Fig. 1. Indicators of the intima-media thickness of the common carotid artery, taking into account metabolic disorders in children with primary arterial hypertension.

Notes: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – differences from the control group; $^{\circ\circ\circ}$ $p < 0,001$ – differences between groups

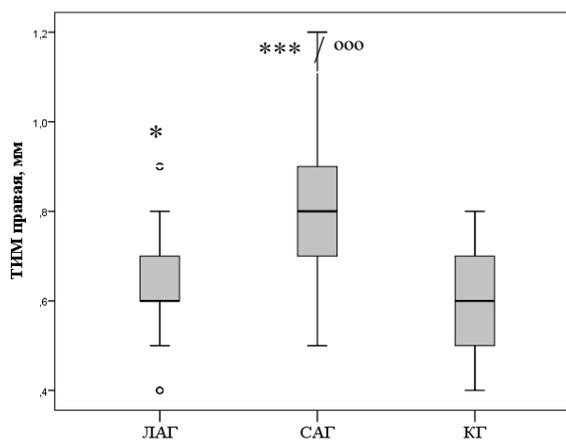


Рис. 2. Показатели толщины интима- медиа общей сонной артерии с учетом клинко-гемодинамических форм первичной артериальной гипертензии.

Примечания: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – различия с контрольной группой (КГ); $^{\circ\circ\circ}$ $p < 0,001$ – различия между группами

Fig. 2. Indicators of intima-media thickness of the common carotid artery, taking into account clinical and hemodynamic disorders in children with primary arterial hypertension.

Notes: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – differences from the control group; $^{\circ\circ\circ}$ $p < 0,001$ – differences between groups

вития атеросклеротического поражения сосудистой стенки у детей с ИМТ > 1 SDS увеличивались в 4,17 раза (95% ДИ: 1,64-10,6), при наличии стабилизации заболевания – в 13,43 раз (95% ДИ: 3,03-59,58). Риск поражения органа мишени среди детей без нарушений метаболизма составляет 33,3% от риска превышения ТИМ ОСА среди детей с ИМТ > 1 SDS, т.е. оценка риска (ОР)=2,98, с учетом стабилизации заболевания риск возрастает до 11,6% в сравнении с ЛАГ, ОР = 8,62. Таким образом, формирование поражения органов-мишеней в виде увеличения ТИМ ОСА у детей с АГ зависит от формирования метаболических нарушений и стабилизации заболевания.

При анализе влияния нарушений суточного профиля САД на поражение органов-мишеней у детей с АГ выявлено достоверное различие средних величин ТИМ ОСА у пациентов с АГ ($p < 0,001$). Так у пациентов с нарушением суточного ритма выявлены наибольшие показатели ТИМ ОСА - 0,8 (0,7; 0,9) см, в то время как у пациентов с нормальным ночным снижением САД, зафиксированы статистически значимые более низкие значения ТИМ ОСА – 0,7 (0,6; 0,8) см. ТИМ ОСА как орган-мишень при формировании АГ в детском возрасте.

Проведенный анализ АДМА в сыворотке крови показал, что у детей с САГ, уровень АДМА колебался от 0,2 мкмоль/л до 0,90 мкмоль/л. Средний уровень АДМА составил 0,51 (0,30-0,62) мкмоль/л, что статистически значимо ($p < 0,001$) превышал уровень КГ 0,27 (0,21-0,32) мкмоль/л. При изучении уровня АДМА в зависимости от формы АГ было выявлено более высокий уровень АДМА как при САГ (0,63 (0,60-0,69) мкмоль/л, $p < 0,001$), так и при ЛАГ (0,515 (0,49-0,60) мкмоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с КГ (Рис. 3). При сравнении между группами отмечался статистически значимо ($p < 0,001$) более высокий уровень АДМА в группе САГ по сравнению с ЛАГ. Таким образом, АДМА не только маркер поражения эндотелия, но и фактор риска развития и стабилизации АГ.

Анализ концентрации АДМА в сыворотке крови в зависимости от длительности заболевания выявил статистически значимое повышение уровня АДМА при увеличении длительности АГ (табл. 1). Однако, даже при длительности заболевания до 1 года отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение концентрации АДМА в сыворотке крови (0,56 (0,50-0,60) в сравнении с КГ. При длительности

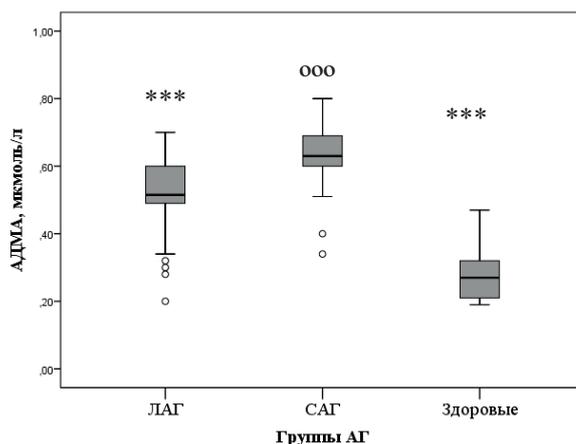


Рис. 3. Показатели асимметричного диметиларгинина с учетом клинико-гемодинамических форм первичной артериальной гипертензии

Примечания: *** $p < 0,001$ – достоверность различия с контрольной группой; ooo $p < 0,001$ – достоверность различия между группами ЛАГ и САГ.

Fig. 3 The asymmetric dimethylarginine indicators taking into account the clinical and hemodynamic forms of primary arterial hypertension

Notes: *** $p < 0,001$ – significance of difference with the control group; ooo $p < 0,001$ – significance of difference between the PAH and SAH groups.

заболевания более года уровень АДМА увеличился на 8,92% ($p < 0,001$), более 2-х лет - на 16,07% ($p < 0,001$) в сравнении с группой, где анамнез заболевания составил не более 1 года, и на 55,7% и 58,46% ($p < 0,001$) в сравнении с КГ, соответственно. Полученные взаимосвязи длительности заболевания АГ и уровня АДМА подтверждают роль данной аминокислоты в развитии АГ.

Значение концентрации АДМА, позволяющее определить выраженность влияния метаболических нарушений на концентрацию АДМА, был повышен у детей обеих групп по сравнению с КГ ($p < 0,001$) и составил 0,62 (0,59-0,68) и 0,56 (0,50-0,63) мкмоль/л, у пациентов с ИМТ > 1SDS и с ИМТ < 1SDS, соответственно. Были выявлены статистически значимые межгрупповые отличия, характеризующие увеличение концентрации показателя у детей с АГ и нарушениями метаболизма.

Установлена прямая, умеренной тесноты по Чед-доку корреляционная связь между уровнем АДМА и

Таблица 1
Уровень асимметричного диметиларгинина у детей с артериальной гипертензией в зависимости от длительности заболевания

Table 1
The level of asymmetric dimethylarginine in children with arterial hypertension in the depending on the duration of the disease

Показатель	Длительность заболевания			Контрольная группа (n=30)
	до 1 года (n=52)	1-2 года (n=38)	более 2-х лет (n=33)	
Асимметричный диметиларгинин, мкмоль/л	0,56 (0,50-0,60) ***	0,61 (0,56-0,67) ***	0,65 (0,62-0,70) *** ooo	0,27 (0,21-0,32)

Примечания: *** - $p < 0,001$ – различие с контрольной группой; ooo - $p < 0,001$ – различие между подгруппами.

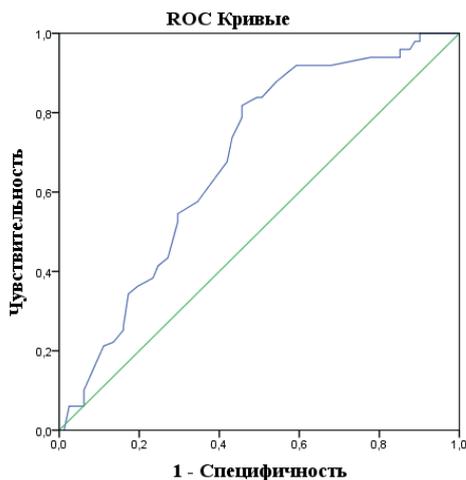


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость уровня асимметричного диметиларгинина от индекса массы тела у детей с артериальной гипертензией
Fig. 4. ROC-curve characterizing the dependence of the level of asymmetric dimethylarginine on body mass index in children with arterial hypertension

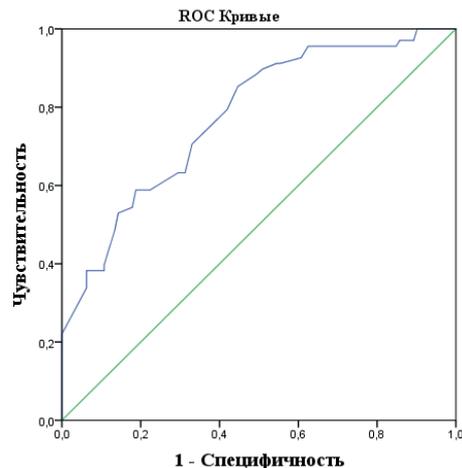


Рис. 5. ROC-кривая, характеризующая зависимость уровня асимметричного диметиларгинина от объема талии у детей с артериальной гипертензией
Fig. 5. ROC-curve characterizing the dependence of the level of asymmetric dimethylarginine on waist measurements in children with arterial hypertension

САД ($r=0,591$, $p<0,001$), ДАД ($r=0,513$), ОТ ($r=0,224$, $p=0,013$), ИМТ ($r=0,435$, $p<0,001$), то есть более высоким уровням АДМА соответствуют как более высокие цифры АД, так и степень повышения ИМТ, ОТ, соответствующие формированию МС.

В результате ROC-анализа, проведенного в отношении зависимости риска развития МС при превышении значений ИМТ $> 1SDS$ (Рисунок 4) от уровня АДМА, построена статистически значимая модель (AUC $0,681\pm 0,041$ (95% ДИ: $0,60-0,761$), $p<0,001$), где пороговое значение ИМТ в точке cut-off было определено на уровне $0,6$ мкмоль/л. Чувствительность и специфичность модели составили $73,7\%$ и $66,8\%$. При увеличении АДМА более $0,6$ мкмоль/л шанс развития МС становился высоким.

ROC-кривая, характеризующая зависимость риска повышения ОТ выше 90% как одного из элементов МС от АДМА, представлена на Рисунок 5. Получена статистически значимая модель с площадью под кривой AUC $0,709\pm 0,046$ (95% ДИ: $0,619-0,798$, $p<0,001$). Пороговое значение АДМА в точке cut-off составило $0,60$ мкмоль/л. Чувствительность и специфичность: $69,4\%$ и $68,3\%$. Так, при уровне АДМА более $0,6$ мкмоль/л вероятность формирования абдоминального ожирения была высокой.

Оценка суточного профиля САД у пациентов с АГ выявила статистически значимое различие средней концентрации АДМА у пациентов с нарушением и без нарушения биоритмов ($p<0,001$) (табл. 2). Самое высокое содержание АДМА наблюдалась в группе детей с нарушением суточного ритма, где его значение составило $0,65$ ($0,60-0,70$) мкмоль/л в сравнении с уровнем показателя у детей с суточным профилем САД «Dippers» – $0,58$ ($0,50-0,62$) мкмоль/л.

При изучении концентраций АДМА в зависимости от суточного ритма АД была выявлена обратная корреляционная связь ($r=-0,315$, $p<0,001$) между

Таблица 2
Сравнительная оценка плазменной концентрации асимметричного диметиларгинина у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от суточного профиля систолического артериального давления

Table 2
Comparative assessment of the plasma concentration of asymmetric dimethylarginine in children with primary arterial hypertension in depending on the daily profile of systolic blood pressure

Показатель	Dippers (Суточный индекс 10-20%), n=75	Нарушение суточных ритмов, n=48
Асимметричный диметиларгинин, мкмоль/л	0,58 (0,50-0,62)	0,65 (0,60-0,70) ***

Примечание: *** ($p<0,001$) - различия между группами

СИ САД и уровнем АДМА, что характеризовало статистически значимое снижение СИ по мере нарастания уровня АДМА. На современном этапе нельзя определить первичность или вторичность наблюдаемых изменений в отношении нарушений биоритмологии АД и АДМА. Данные ROC-анализа представлены на рисунке 6.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза биоритмологического нарушения контроля АД и АДМА, составила $0,776\pm 0,035$ с 95% ДИ: $0,707-0,845$. Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$).

Пороговое значение АДМА в точке cut-off равно $0,61$ мкмоль/л. При увеличении АДМА более $0,61$ мкмоль/л риск возникновения нарушения регуляции АД у детей становится высоким, при меньших значениях АДМА степень ночного снижения АД была нормальной. Чувствительность и специфичность метода составили $70,6\%$ и $67,0\%$, соответственно. Таким образом, более высокий уровень АДМА тесно

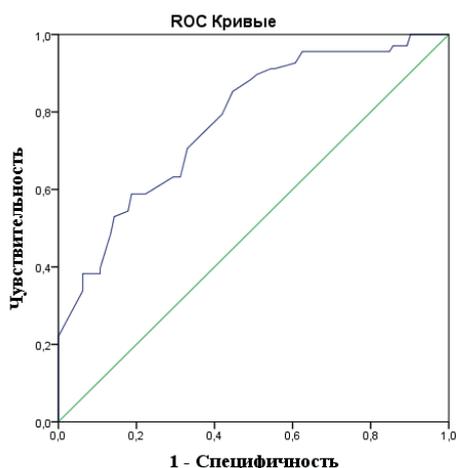


Рис. 6. ROC-кривая, характеризующая зависимость уровня асимметричного диметиларгинина от наличия биоритмологических нарушений регуляции артериального давления (по данным суточного индекса)
 Fig. 6. ROC-curve characterizing the dependence of the level of asymmetric dimethylarginine on the presence of biorhythmological disorders of blood pressure regulation (according to the daily index)

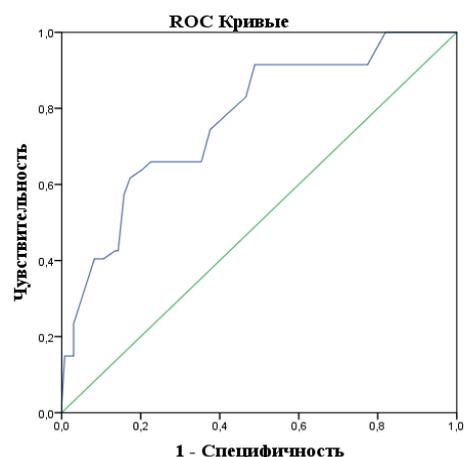


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая зависимость уровня асимметричного диметиларгинина от наличия увеличения толщины интима медиа общей сонной артерии у детей с артериальной гипертензией
 Fig. 7. ROC-curve characterizing the dependence of the level of asymmetric dimethylarginine on the presence of an increase in the thickness of the intima media of the common carotid artery in children with arterial hypertension

взаимосвязан с формированием абдоминального ожирения как главного патогенетического механизма формирования метаболического синдрома у детей и участвует в стабилизации заболевания на фоне нарушения биоритмологической регуляции АД.

Нарушение суточного ритма АД рассматривается учеными, как гемодинамический фактор риска не только в становлении АГ, но и в формировании ее осложнений, а связанные с СИ высокие значения АДМА, свидетельствуют не только о наличии поражений сосудов, но и о причастности этого маркера в усилении дисфункции эндотелия (ДЭ) [6].

В группе пациентов с АГ выявлена значимая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией АДМА и ТИМ ОСА ($r = 0,523$, $p < 0,001$), т.е. более высокому уровню АДМА соответствовала более выраженная ТИМ ОСА. Для диагностической оценки значения определения АДМА в отношении прогнозирования ТИМ ОСА проведен ROC-анализ.

В нашем исследовании информативность в отношении наличия изменений ТИМ ОСА характеризующих начальные процессы поражения органа-мишени установлена для значения АДМА более 0,6 мкмоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 74,5% и 62,4% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) – $0,770 \pm 0,040$ (95% доверительный интервал: 0,693 до 0,848; $p < 0,001$) (рис. 7.).

Содержание АДМА в сыворотке крови повышалось уже на ранних сроках развития АГ независимо от клинико-гемодинамических форм, что позволило рассматривать его, как индикатор формирования гипертензии даже при лабильной форме АГ. На основании данных о связи между повышением уровня АДМА и факторами риска атеросклероза, а также данных о влиянии АДМА на прогрессирующие сосудистых катастроф (инфаркты, инсульты) у

взрослых, значительно повышается актуальность определения АДМА в детском возрасте, для выявления групп высокого риска. Данные ROC-анализа позволили установить границу АДМА 0,6 мкмоль/л для формирования риска метаболического синдрома, стабилизации АГ, формирования поражения комплекса интима-медиа.

Выявленные взаимосвязи между АДМА и ТИМ ОСА отражают параллельность процессов изменений органов-мишеней и ДЭ. Повышенное высвобождение активных гуморальных факторов эндотелия оказывает негативное воздействие на сосудистую стенку, что приводит к повреждению эндотелиальной выстилки сосудов. Полученные данные позволяют выделить следующие изменения в эндотелии. Сначала происходят функциональные изменения, проявляющиеся нарушением локального сосудистого гомеостаза (повышенный синтез ЭТ-1, снижение оксида азота, активация АДМА). В последующем, запущенный каскад гуморального дисбаланса приводит к нарушению сосудодвигательной функции, которая проявляется снижением эндотелий зависимой дилатации, повышением сосудистого тонуса. Выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями СМАД, маркерами эндотелия, структурно-функциональными изменениями сосудов показывают, что повышенное АД, в конечном итоге способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и формирования стабильности заболевания у детей. Дети с повышенным уровнем АДМА, могут быть отнесены к группе повышенного риска развития структурно-функциональных изменений сосудов.

Таким образом, основным связующим звеном в формировании изменений органов-мишеней при АГ у детей является эндотелий, что теоретически обосновывает высокую значимость маркеров ДЭ

для диагностики степени поражения сосудов, прогнозирования прогноза и контроля эффективности назначенной терапии у детей с АГ.

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

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Chazova IE, Zhernakova, YuV. Clinical guidelines: Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension.* 2019; 16: 6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Системные гипертензии. – 2020. – Т.17, № 2. – С.7–35. [Aleksandrov AA, Kislyak OA, Leontyev IV. Klinicheskie rekomendacii: Diagnostica, lechenie i profilaktika arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov [Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents]. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic Hypertension]. 2020; 17 (2): 7–35 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126
- Леонтьева, И. В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 15–24. [Leonteva IV. Lechenie arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov [Treatment of arterial hypertension in children and adolescents]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2019; 64 (1): 15–24. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–15–24
- Tain YL, Hsu CN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins.* 2017; 9 (3): 92. DOI: 10.3390/toxins9030092
- Стафеев А. Н, Логвиненко Н. И, Астраков С. В. Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с неконтролируемой артериальной гипертензией и стадией гипертонической болезни // Альманах клинической медицины. – 2023 – Т.51, № 5.– С.270–278. [Stafeev AN, Logvinenko NI, Astrakov SV. Vzaimosvyaz' urovnya asimmetrichnogo dimetilarginina s nekontrolirujemoj arterial'noj gipertenziej i stadiej gipertonicheskoj bolezni. [Relationship between the level of asymmetric dimethylarginine and uncontrolled arterial hypertension and the stage of hypertension]. *Al'manah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2023; 51 (5): 270–278. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072–0505–2023–51–035
- Щербак В.А., Медведева А.С., Аксенова Т.А. [и др.]. L–аргинин и артериальная гипертензия: клинико–патогенетические взаимосвязи и коморбидность // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 1. – С.32–41. [Shcherbak VA, Medvedeva AS, Aksenova TA, et al. L–arginin i arterial'naya gipertenziya: kliniko–patogeneticheskie vzaimosvyazi i komorbidnost' [The role of L–arginine in the pathogenesis of essential arterial hypertension]. *Acta Biomedica Scientifica* [Acta Biomedica Scientifica]. 2024; 9 (1): 32–41. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2024–9.1.4
- Корнопольцева Л.В., Фокина М.А., Корнопольцева Т.В. Эндотелиальная дисфункция в условиях сахарного диабета // European Journal of Natural History. – 2024. – № 1. – С. 24–30. [Kornopol'ceva LV, Fokina MA, Kornopol'ceva TV. Endotelial'naya disfunkciya v usloviyah saharnogo diabeta [Endothelial dysfunction in diabetes mellitus]. *European Journal of Natural History.* 2024; 1: 24–30. (In Russ.).]
- Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С., [и др.]. Метаблический предшественник карнитина триметил–L–лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно–сосудистой системы // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 6. – С.587–594. [Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES, et al. Metablicheskij predshestvennik karnitina trimetil–L–lizin i metilirovannye produkty arginina u pacientov s zabolevanijami serdechno–sosudistoj sistemy [Trimethyl–L–lysine, the metabolic precursor of carnitine, and methylated derivatives of arginine in patients with cardiovascular diseases]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2015; 21 (6): 587–594. (In Russ.).]
- Наткина Д.У. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии нарушений регионарного кровообращения у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии : диссертация на соискание ученой степени канд. медич. наук. – Москва: Сеченовский Университет, 2020. – 147 с. [Natkina DU. Rol' asimmetrichnogo dimetilarginina v razvitanii narushenij regionarnogo krovoobrashcheniya u patsiyentov s nekontroliruyemym techeniem arterial'noy gipertenzii: dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk [The role of asymmetric dimethylarginine in the development of regional circulatory disorders in patients with uncontrolled arterial hypertension: dissertation for the degree of candidate of medical sciences]. Moskva: Sechenovskiy Universitet [Moscow: Sechenov University]. 2020; 147 p. (In Russ.).]
- Yilmaz MI, Romano M, Basarali MK, et al. The Effect of Corrected Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction on Fmd Levels in Patients with Selected Chronic Diseases: A Quasi–Experimental Study. *Scientific Reports.* 2020; 10 (1): 9018. DOI: 10.1038/s41598–020–65528–6
- Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, et al. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med.* 2020; 9 (9): 3026. DOI: 10.3390/jcm9093026
- Garcia RG, Perez M, Maas R, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int J Cardiol.* 2007; 122 (2): 176–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.11.058
- Yola IM, Moser C, Duncan MS, et al. Associations of circulating dimethylarginines with the metabolic syndrome in the Framingham Offspring study. *PLoS One.* 2021; 16 (9): e0254577. DOI: 10.1371/journal.pone.0254577
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – Москва: ИД «Реальное Время», 1999. – 286 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ul'trazvukovaya angiologiya [Ultrasound angiology]. Moskva: Izdatelskiy holding «Real'noe Vremya» [Moscow: Publishing Holding «Real Time»]. 1999; 286 p. (in Russ.).]
- Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В., [и др.]. Толщина комплекса интима–медиа у подростков и лиц молодого возраста // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №. 4. – С.19–23. [Kislyak OA, Storozhakov GI, Petrova EV, et al. Tolshchina kompleksa intima–media u podrostkov i lic mladogo vozrasta [Intima–media thickness in adolescents and young people]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2005; (4): 19–23. (In Russ.).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

РЕВЕНКО НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3218-3123, Scopus Author ID 56350032100; Researcher ID Q-5089-2017; RSCI Author ID 782000, канд. мед. наук, e-mail: shagal-75@mail.ru;

доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел.: +79780104399.

КАЛАДЗЕ НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4234-8801, Scopus Author ID 6603338478;

Researcher ID N-6910-2013; RSCI Author ID 767061, докт. мед. наук, профессор, e-mail: kaladze44@mail.ru;

заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии. Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, 295600, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

РЕВЕНКО ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3960-2995, Author ID 1250691,

e-mail: olgarevenko258@gmail.com;

студент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

ПОЛОНЕВИЧ ТАТЬЯНА ВАДИМОВНА, ORCID ID: 0009-0004-3634-438X, e-mail: tanyusha_polonevich@mail.ru;

студент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

КОРНИЕНКО АННА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0007-9180-0909, e-mail: nyura.kornienko.00@mail.ru;

студент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

БИГАНОВА СОФИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-0005-3370-8421, e-mail: aria.biganova@mail.ru;

студент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

ABOUT THE AUTHORS:

NATALIA A. REVENKO, ORCID ID: 0000-0003-3218-3123, Cand. sc. med, e-mail: shagal-75@mail.ru;

Associate Professor, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia. Tel.: +7 (978) 010-43-99.

NIKOLAY N. KALADZE, ORCID ID: 0000-0002-4234-8801, Dr. sc. med; Professor, e-mail: kaladze44@mail.ru;

Head of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.

OLGA A. REVENKO, ORCID ID: 0000-0002-3960-2995, e-mail: olgarevenko258@gmail.com;

Student, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.

TATIANA V. POLONEVICH, ORCID ID: 0009-0004-3634-438X, e-mail: tanyusha_polonevich@mail.ru;

Student, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.

ANNA A. KORNIENKO, ORCID ID: 0009-0007-9180-0909, e-mail: nyura.kornienko.00@mail.ru;

Student, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.

SOFIA V. BIGANOVA, ORCID ID: 0009-0005-3370-8421, e-mail: aria.biganova@mail.ru;

Student, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.

Мультиморбидный больной: связь туберкулеза, соматических заболеваний и некоторых психических расстройств

О.А. Серов¹, Н.В. Турсунова¹, Е.М. Жукова¹

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А

Реферат. Введение. Одной из причин отрицательных результатов противотуберкулезного лечения пациента, является нарушение его эмоционального состояния и возникновение психологического дистресса с симптомами тревоги и депрессии. Другой проблемой является сочетание туберкулеза с другими соматическими заболеваниями, что вынуждает назначать большее количество лекарственных препаратов и увеличивает число неблагоприятных реакций организма на химиотерапию, снижает мотивацию к лечению, приводит к формированию лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя туберкулеза. Выявление корреляционной связи между туберкулезом, соматическими заболеваниями и психическими нарушениями для выбора оптимальной лечебной тактики в отношении таких мультиморбидных больных является актуальной задачей современной медицины. **Цель исследования** – изучение взаимосвязи между клиническими проявлениями тревоги и депрессии и коморбидным статусом у больных с разными клиническими формами туберкулеза. **Материалы и методы.** В исследование включено 265 больных с туберкулезом органов дыхания. Оценивали степень повреждения легочной ткани, общую площадь распада легочной ткани, массивность бактериовыделения, спектр лекарственной устойчивости возбудителя, степень выраженности бронхиальной обструкции по данным объема форсированного выдоха за 1 сек. Для определения степени коморбидности пациентов использовалась шкала Cumulative Illness Rating Scale. Для оценки эмоционального состояния пациентов использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее тяжелой группой по показателям клинических проявлений туберкулеза (снижение массы тела, бактериовыделение, лекарственная устойчивость возбудителя, высокий индекс лекарственной устойчивости, преобладание деструктивных изменений в легких, индекс бронхиальной обструкции) в исследовании были больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом по сравнению с пациентами с диссеминированной, инфильтративной формами и туберкулёмами. Следующим по тяжести шел диссеминированный туберкулез, наименее выраженная симптоматика по этим критериям была у больных с туберкулёмами. Самой часто встречающейся сопутствующей патологией у больных туберкулезом в исследовании были заболевания желудочно-кишечного тракта (37,35%) и заболевания сердечно-сосудистой системы (24,9%). Самый высокий индекс коморбидности отмечен у пациентов с диссеминированным (5,75) и фиброзно-кавернозным туберкулезом (5,5), самый низкий – с туберкулёмами (4,56). Симптомы депрессии в исследовании в значительной степени были ассоциированы с высокой частотой ощущаемых симптомов соматического заболевания и/или высокой коморбидностью, клиническими проявлениями туберкулеза. Показатель депрессии имел положительные корреляционные связи с количеством предъявляемых жалоб пациентом ($R=0,28$), степенью коморбидности ($R=0,12$), площадью распада в легких ($R=0,12$). Наибольшей выраженностью проявлений депрессии сопровождался фиброзно-кавернозный туберкулез. Самый низкий уровень депрессии имели пациенты с туберкулёмами. **Выводы.** Полученные данные можно использовать для выбора точек воздействия при создании оптимизированных программ лечения мультиморбидных больных с туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез легких, тревога, депрессия, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет.

Для цитирования: Серов О.А., Турсунова Н.В., Жукова Е.М. Мультиморбидный больной: связь туберкулеза, соматических заболеваний и некоторых психических расстройств // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.71–80. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).71-80.

A multimorbid patient: Relationship between tuberculosis, somatic diseases, and some mental disorders

Oleg A. Serov¹, Natalya V. Tursunova¹, Elena M. Zhukova¹

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia

Abstract. Introduction. One of the reasons for the adverse results of anti-tuberculosis treatment is the impairment of the patient's emotional state and the development of their psychological distress with the symptoms of anxiety and depression. Another problem is the combination of tuberculosis with other somatic diseases, which results in prescribing more medications and increasing the number of adverse chemotherapy responses, reduces their treatment adherence, and leads to developing drug-resistant tuberculosis strains. Identifying the correlation relationship between tuberculosis, somatic diseases, and mental disorders is an urgent task of contemporary medicine in terms of selecting the optimal treatment approaches to such multimorbid patients. The **aim** was to study the relationship between the clinical manifestations of anxiety and depression and comorbid status in patients with different clinical forms of tuberculosis.

Materials and Methods. The study included 265 patients with various clinical forms of respiratory tuberculosis. The

lung tissue damage degree was assessed, as well as the total area of the lung tissue decay, massiveness of bacterial excretion, drug resistance range of the causative agent, and bronchial obstruction severity degree according to the forced expiration volume within the 1st second (FEV1). To identify the patients' comorbidity levels, we used the Cumulative Illness Rating Scale. To assess the patients' emotional states, we used the Hospital Anxiety and Depression Score.

Results and Discussion. In the most severe group in terms of clinical manifestations of tuberculosis, such as weight loss, bacterial excretion, drug resistance of the pathogen, the proportion of strains with extensive drug resistance, a high drug resistance index, the predominance of destructive changes in the lungs and their significantly larger area, the degree of prevalence in the lungs, and the bronchial obstruction index, the study included patients with fibrous-cavernous tuberculosis compared with patients with disseminated, infiltrative forms and tuberculomas. Disseminated tuberculosis was the next most severe; and the least severe symptoms (according to these criteria) were in patients with tuberculomas. The most common comorbidities in tuberculosis patients under study were gastrointestinal diseases (37.35%) and cardiovascular diseases (24.9%). The highest comorbidity index was observed in patients with disseminated (5.75) and fibrous-cavernous tuberculosis (5.5), the lowest - with tuberculomas (4.56). Depressive symptoms in the study were significantly associated with a high frequency of perceived symptoms of physical illness and/or high comorbidity, clinical manifestations of tuberculosis. The depression indicator had positive correlations with the number of the patient's complaints ($R = 0.28$), the comorbidity degree ($R = 0.12$), and the decay area in the lungs ($R = 0.12$). The most severe depression manifestations accompanied fibrous-cavernous tuberculosis. Patients with tuberculomas had the lowest level of depression. **Conclusions.** The data obtained can be used to select impact points when creating optimized treatment programs for multimorbid patients with tuberculosis.

Keywords: pulmonary tuberculosis, anxiety, depression, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus.

For citation: Serov, O.A.; Tursunova, N.V.; Zhukova, E.M. A multimorbid patient: Relationship between tuberculosis, somatic diseases, and some mental disorders. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 71-80.

DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).71-80.

Введение. Туберкулез, несмотря на положительную динамику в снижении показателей заболеваемости и смертности, продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения [1,2]. Одной из причин, отрицательно влияющих на результаты противотуберкулезного лечения, является нарушение эмоционального состояния больного и возникновение психологического дистресса с симптомами тревоги и депрессии, связанное с осознанием тяжести состояния при ощущении симптомов заболевания [3-7]. Взаимодействие туберкулеза, тревоги и депрессии становится объектом пристального внимания и изучения для исследователей многих стран [8-10,11-14]. Другой проблемой, оказывающей влияние на лечение туберкулеза, является его сочетание с другими соматическими заболеваниями [15-20]: такой альянс нозологий вынуждает назначать большее количество лекарственных препаратов, что увеличивает число неблагоприятных реакций организма на химиотерапию, снижает мотивацию к лечению, приводит к формированию лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя туберкулеза.

Выявление корреляционной связи между туберкулезом, соматическими заболеваниями и психическими нарушениями для выбора оптимальной лечебной тактики по отношению к таким multimorbidным больным является актуальной задачей современной медицины.

Цель исследования – изучение взаимосвязи между клиническими проявлениями тревоги и депрессии и коморбидным статусом у больных с разными клиническими формами туберкулеза.

Материалы и методы. В исследование включено 265 больных, проходивших лечение в стационаре Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза в период 2021-2023 гг. и имевших туберкулез органов дыхания (диссеминированная, инфильтративная, фиброзно-кавернозная клинические формы и туберкулёма). Были рассмотрены индивидуальные физиологические характеристики

больных туберкулезом (масса тела, рост, индекс массы тела).

Степень повреждения легочной ткани оценивали с помощью компьютерной томографии по количеству пораженных сегментов легких: ограниченным считали процесс при поражении до 2 сегментов включительно одного легкого, распространенный – при поражении более 2 сегментов с одного легкого или двухсторонний туберкулезный процесс. Общая площадь распада легочной ткани оценивалась как сумма площадей крупных и средних полостей, в см. Сравнительную оценку массивности бактериовыделения у пациентов проводили с помощью «Индекса массивности бактериовыделения», который рассчитывался как среднее значение суммы баллов (1 балл – бактериовыделение не определяется, 2 – определяется только методом посева, 3 – при микроскопии мокроты 1+, 4 – при микроскопии мокроты 2+, 5 – при микроскопии мокроты 3+). Сравнительную оценку спектра лекарственной устойчивости бактериовыделения проводили с помощью «Индекса спектра лекарственной устойчивости», который рассчитывался как среднее значение суммы баллов (0 баллов – нет данных о лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, 1 балл – чувствительные микобактерии, 2 – микобактерии с лекарственной устойчивостью, 3 – микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью, 4 – микобактерии с пре-широкой лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью). Выраженность бронхиальной обструкции оценивали методом спирографии, измеряя объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1), и путем расчета «Индекса бронхиальной обструкции», который представлял собой средний балл выраженности нарушения бронхиальной проходимости (1 балл – признаков нарушений бронхиальной проходимости нет, 2 балла – начальные признаки нарушения бронхиальной проходимости, 3 – умеренные признаки нарушения бронхиальной проходимости,

4 – выраженные признаки нарушения бронхиальной проходимости).

Для оценки степени коморбидности пациентов использовалась шкала Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [10] и выводили «Индекс коморбидности», применяемый в терапии. Индекс коморбидности рассчитывался как суммарная оценка состояния каждой из систем органов в баллах: 0 – отсутствие заболеваний выбранной системы, 1 – легкое отклонение от нормы или перенесенное в прошлом заболевание, 2 – болезни, требующие назначения медикаментозной терапии, 3 – заболевание, ставшее причиной инвалидности, 4 – тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии. Для оценки показателей субъективного ощущения состояния болезни у пациентов условно были выделены симптомы/жалобы по основному заболеванию и симптомы/жалобы по сопутствующим заболеваниям; количественная оценка симптомов/жалоб пациента выражалась в баллах (1 симптом/жалоба = 1 балл). Для характеристики показателей был введен «Индекс симптоматики пациента», который рассчитывался как среднее значение суммы полученных баллов.

Эмоциональное состояние пациентов оценивали в соответствии с Госпитальной шкалой тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). В соответствии с указанными шкалами данный опросник содержит утверждения, которым соответствуют варианты ответов с разным количеством баллов. Сумма баллов, равная 0-7, принималась за норму, 8-10 баллов – признаки субклинически выраженной тревоги или депрессии, 11 и более баллов – клинически выраженная тревога или депрессия. В зависимости от наличия признаков тревоги или депрессии пациенты были разделены на 4 группы. Пациенты, имеющие показатели нормы по шкале тревоги HADS, вошли в I группу по тревоге (I T), по шкале депрессии – в I группу по депрессии (I D). Пациенты с количеством баллов, соответствующих субклинически и клинически выраженной тревоге, вошли во II группу по тревоге (II T), с показателями, соответствующими субклинически и клинически

выраженной депрессии – во II группу по депрессии (II D). Также рассчитывались общие средние значения по тревоге и депрессии (в баллах). Пациенты в исследовании ранее не имели психиатрического диагноза.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе PASW STATISTICS 22.0. Оценивали среднее арифметическое значение, стандартное отклонение на основании непараметрических методов с использованием χ^2 Пирсона, точного теста Фишера, U-критерия Манна-Уитни, и параметрических – по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение.

Среди 265 больных туберкулезом легких в исследовании преобладали мужчины 163 (61,5%), женщин было 102 (38,5%). Среднее значение возраста пациентов в исследовании составило $41,52 \pm 11,49$, массы тела – $62,97 \pm 12,43$, роста – $170,1 \pm 9,1$, индекса массы тела (ИМТ) – $21,27 \pm 3,7$.

Из клинических форм преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – 108 (40,8%) и туберкулёмы – 94 (35,5%). Инфильтративный туберкулез был у 39 (14,7%) пациентов, диссеминированный – у 24 (9,1%). Бактериовыделение на момент поступления в стационар определялось у 70 (26,4%), отсутствовало – у 195 (73,6%). Деструктивные изменения в легких определялись у 202 (76,2%) пациентов. Среднее значение площади распада составило 2,66 см. Распространённый характер поражения в легких наблюдался у 179 (67,5%) больных, ограниченный – у 86 (32,5%). Среднее значение количества пораженных сегментов у пациентов в исследовании составило 4,7 балла.

Достоверных различий в соотношении мужчин и женщин по каждой клинической форме туберкулёза не обнаружено. Наименьшую массу тела и ИМТ среди клинических форм имели пациенты с ФКТ, эта разница с группами туберкулём, инфильтративного и диссеминированного туберкулёза была достоверной ($p \leq 0,05$). Пациенты с диссеминированным туберкулезом имели большую массу тела, чем пациенты с инфильтративным туберкулезом ($p = 0,039$) (таблица 1).

Таблица 1

Показатели возраста, веса, роста, индекса массы тела, у пациентов с разными клиническими формами туберкулёза

Table 1

Indicators of age, weight, height, body mass index in patients with different clinical forms of tuberculosis

Клиническая форма		Пол		Возраст	Масса тела	Рост	ИМТ
		Ж	М				
Диссеминированный (n=24)	n	8	16	$44,8 \pm$	$67,1 \pm$	$173,9 \pm 9,9$	$22,03 \pm 2,3$
	%	33,3	66,7	14,24	11,8		
Инфильтративный (n=39)	n	16	23	$45,26 \pm$	$61,18 \pm$	$168,72 \pm 9,5$	$21,5 \pm 3,3$
	%	41,0	59,0	13,9	10,1		
ФКТ (n=108)	n	37	71	$41,22 \pm$	$60,01 \pm$	$170,5 \pm 9,1$	$20,6 \pm 3,9$
	%	34,3	65,7	10,9	12,8		
Туберкулема (n=94)	n	41	53	$39,46 \pm$	$66,05 \pm$	$169,19 \pm 8,4$	$23,02 \pm 3,7$
	%	43,6	56,4	9,6	12,07		
Всего (n=265)	n	102	163	$41,52 \pm$	$62,97 \pm$	$170,1 \pm 9,1$	$21,27 \pm 3,7$
	%	38,5	61,5	11,49	12,43		

Примечания: ИМТ – индекс массы тела

Бактериовыделение у пациентов с ФКТ выявлялось чаще, чем у больных с инфильтративным туберкулезом ($p=0,00001$) и туберкулёмами ($p=0,00001$), у больных с диссеминированным туберкулезом - чаще чем с у больных с туберкулёмами ($p=0,00001$). Различий в частоте определения бактериовыделения на момент поступления в стационар между пациентами с диссеминированным и инфильтративным туберкулезом не обнаружено (табл. 2).

Пациенты с ФКТ и диссеминированным туберкулезом имели лекарственно-устойчивые формы заболевания чаще, чем пациенты с инфильтративным туберкулезом ($p\leq 0,05$) и туберкулёмами ($p\leq 0,05$). Между пациентами с ФКТ и диссеминированным туберкулезом, также как инфильтративным туберкулезом и туберкулёмами достоверных различий в частоте выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью не выявлено. У больных с ФКТ по сравнению с больными с диссеминированным туберкулезом отмечается более

высокая доля штаммов с широкой лекарственной устойчивостью и, соответственно, более высокие значения индекса лекарственной устойчивости, чем у больных диссеминированном туберкулезом ($p\leq 0,05$) (рис. 1).

Преобладание деструктивных изменений в легких и значительно большая их площадь достоверно чаще определялась у больных с ФКТ по сравнению с пациентами с инфильтративным ($p=0,00001$), диссеминированным туберкулезом ($p=0,00001$) и туберкулёмами ($p=0,00001$). Достоверных различий в частоте выявления деструкций в легких между больными с диссеминированным, инфильтративным туберкулезом и туберкулёмами не установлено. Распространенный процесс в легких у пациентов с ФКТ и диссеминированным туберкулезом диагностировали чаще, чем у больных с инфильтративным туберкулезом ($p\leq 0,05$) и туберкулёмами ($p\leq 0,05$), а у больных с инфильтративным туберкулезом – чаще, чем у больных с туберкулёмами ($p\leq 0,05$). Достоверных

Таблица 2

Некоторые показатели туберкулезного процесса у больных с разными клиническими формами туберкулеза

Table 2

Some tuberculosis process indicators in patients with different clinical forms of tuberculosis

Показатели бактериовыделения и лекарственной устойчивости возбудителя			Клинические формы туберкулеза					
			Диссеминированный (n=24)	Инфильтративный (n=39)	P	ФКТ (n=108)	Туберкулема (n=94)	P
Бактериовыделение	МБТ (+)	N	7	4	0,08	50	9	0,0001
		%	29,2	10,3		46,3	9,6	
	МБТ (-)	N	17	35		58	85	
		%	70,8	89,7		53,7	90,4	
Индекс массивности бактериовыделения			1,29±0,46	1,08±0,27	0,023	1,44±0,5	1,07±0,26	0,0001
ЛУ	Да	N	20	22	0,025	95	48	0,0001
		%	83,3	56,4		88,0	51,1	
	Нет	N	4	17		13	46	
		%	16,7	43,6		12,0	48,9	
Индекс ЛУ			2,54±1,35	1,74±1,5	0,039	3,44±1,47	1,66±1,5	0,0001
Деструкция	CV+	N	17	27	0,56	108	51	0,0001
		%	70,8	69,2		100	54,3	
	CV-	N	7	12		0	43	
		%	29,2	30,8		0	45,7	
Площадь распада			1,21±1,02	1,18±1,14	0,92	5,03±3,3	0,93±1,78	0,0001
Распространенный процесс	Нет	N	0	18	0,0001	7	61	0,0001
		%	0	46,2		6,5	64,9	
	Да	N	24	21		101	33	
		%	100	53,8		93,5	35,1	
КПС			7,29±2,26	3,82±1,95	0,0001	5,92±1,7	3,01±1,68	0,0001
Индекс бронхиальной обструкции			3,04±0,8	2,31±1,0	0,004	3,44±1,1	2,24±1,17	0,0001

Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза, ЛУ – лекарственная устойчивость, CV-/ CV+ - отсутствие/наличие каверн, КПС – количество пораженных сегментов.

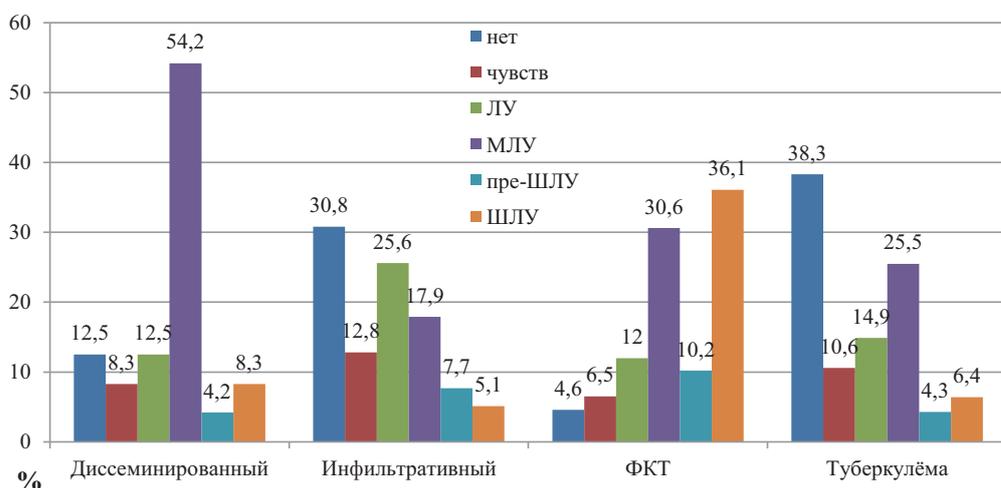


Рис.1. Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных с разными клиническими формами туберкулеза (ЛУ – лекарственная устойчивость возбудителя, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, пре-ШЛУ/ШЛУ – пре-широкая и широкая лекарственная устойчивость).

Fig.1. Spectrum of drug resistance of MBT in patients with different clinical forms of tuberculosis (DR – drug resistance of the pathogen, MDR – multidrug resistance, pre-XDR/XDR – pre-extensive and extensive drug resistance).

различий в частоте выявления распространенного процесса между пациентами с ФКТ и диссеминированным туберкулезом не установлено, однако следует отметить, что количество пораженных сегментов у больных с диссеминированным туберкулезом ($7,29 \pm 2,26$) было больше, чем у больных с ФКТ ($5,92 \pm 1,7$) ($p \leq 0,05$).

Нарушения проходимости мелких бронхов у больных с ФКТ и диссеминированным туберкулезом были более выражены по сравнению с больными с инфильтративным туберкулезом ($p \leq 0,05$) и туберкулёмами ($p \leq 0,05$). Индекс бронхиальной обструкции был наиболее высоким для ФКТ и диссеминированного туберкулеза, и составил $3,44 \pm 1,1$ и $3,04 \pm 0,8$, соответственно, в сравнении с $2,31 \pm 1,0$ (инфильтративный туберкулез) и $2,24 \pm 1,17$ (туберкулёмы).

Из сопутствующей патологии у больных с туберкулезом наиболее часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (37,35%) и заболевания сердечно-сосудистой системы (24,9%). Если рассматривать по отдельным нозологиям, чаще всего сопровождали туберкулез анемии различного

генеза (23,7%), гепатиты (23,4%), ВИЧ-инфекция (14,3%), гипертоническая болезнь (13,9%), гастриты (9,43%), нейросенсорная тугоухость (9,4%), дорсопатии (8,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (7,5%), сахарный диабет (7,5%), энцефалопатии разного генеза (4,1%), нейропатии (3,8%), вегетативная дисфункция (3,8%), ишемическая болезнь сердца (3,5%), вазомоторный ринит (3,7%), желчнокаменная болезнь (1,9%), кардиомиопатии (1,5%), заболевания щитовидной железы (1,5%), язвенная болезнь (1,5%), подагра 1,5%, наджелудочковая тахикардия (1,1%), хронические болезни почек (1,1%). В менее, чем 1% случаев были представлены эндокардит, бронхоэктатическая болезнь, колиты, лямблиоз, миома матки, вульвовагинит, киста перикарда, поражение клапанов сердца, ревматоидный артрит.

Установлены различия в частоте встречаемости гипертонической болезни (ГБ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарном диабете (СД) у больных с разными клиническими формами туберкулеза (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости гипертонической болезни, хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета у больных с разными клиническими формами туберкулеза

Table 3

Occurrence frequency of hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, and diabetes mellitus in patients with different clinical forms of tuberculosis

Клиническая форма туберкулеза	Сопутствующее соматическое заболевание					
	ГБ		ХОБЛ		СД	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Диссеминированный (n=24)	7	29,2%	1	4,2%	4	16,7%
Инфильтративный (n=39)	7	8%	0	0	4	10,3%
ФКТ (n=108)	12	11,2%	15	13,9%	4	3,7%
Туберкулёма (n=94)	21	22,4%	4	4,3%	8	5,5%

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь легких, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет.

Гипертоническая болезнь достоверно чаще встречалась у пациентов с диссеминированным туберкулезом и туберкулёмами, чем у пациентов с ФКТ. Сахарный диабет достоверно чаще встречался у пациентов с диссеминированным туберкулезом, чем у пациентов с ФКТ. В группе с другими клиническими формами туберкулеза не установлено значимых различий в частоте диагностирования ГБ и СД ($p \geq 0,05$). У пациентов с ФКТ значимо чаще диагностировали сопутствующую ХОБЛ, чем у пациентов с диссеминированным туберкулезом и туберкулёмами ($p \leq 0,05$). Различий в частоте диагностировании ХОБЛ при сопоставлении пациентов других форм туберкулеза не установлено. По другим сопутствующим заболеваниям у пациентов с разными клиническими формами туберкулеза подобных параллелей не было установлено (таблица 4). Таким образом, из представленных клинических форм наиболее отягощенными другими нозологиями оказались диссеминированный туберкулез и ФКТ, достоверно превосходя в этом отношении группу с туберкулёмами.

Из 265 пациентов в исследовании 190 (71,7%) предъявляли какие-либо жалобы на свое самочувствие. У 102 (38,5%) пациентов были жалобы,

Таблица 4

Ранжирование пациентов с разными формами туберкулеза в зависимости от индекса коморбидности

Table 4

Ranking the patients with different forms of tuberculosis, based on the comorbidity index

Ранг	Клиническая форма туберкулеза	Индекс коморбидности
1.	Диссеминированный	5,75±2,3 ¹
2.	ФКТ	5,5±2,3 ¹
3.	Инфильтративный	5,23±2,2
4.	Туберкулёма	4,56±1,9

Примечание. ¹ – достоверно выше относительно группы с туберкулёмами ($p \leq 0,05$)

соответствующие только симптоматике основного заболевания (туберкулеза легких), у 19 (7,1%) только характерные для сопутствующих заболеваний и у 69 (26,1%) были жалобы как по основному, так и по сопутствующим заболеваниям. У 75 (28,3%) больных жалобы отсутствовали.

В целом жалобы реже всего предъявляли больные с туберкулёмами по сравнению с пациентами других клинических форм туберкулеза, значимо меньше по сравнению с больными с диссеминированным туберкулезом ($p=0,02$) и ФКТ ($p=0,0001$). Различий в частоте предъявления жалоб между пациентами других форм туберкулеза не установлено (рис. 2).

По основному заболеванию чаще предъявляли жалобы пациенты с ФКТ по сравнению с больными с инфильтративным ($p=0,001$), диссеминированным туберкулезом ($p=0,0001$) и туберкулёмами ($p=0,001$). Между пациентами других групп различий в частоте предъявления жалоб, характеризующих основное заболевание не установлено ($p \geq 0,05$) (табл. 5).

Большую часть жалоб пациентов составили кашель, слабость и одышка и разные их сочетания. Пациентов с ФКТ гораздо чаще беспокоил кашель и одышка по сравнению с пациентами других форм туберкулеза. Получены значимые различия для кашля и для одышки больных ФКТ и диссеминированным ($p=0,001$), инфильтративным туберкулезом ($p=0,001$) и туберкулёмами ($p=0,001$). Слабость чаще всего беспокоила больных с инфильтративным туберкулезом по сравнению с ФКТ ($p=0,009$) и туберкулёмами ($p=0,009$). Боль в грудной клетке беспокоила преимущественно пациентов с ФКТ, значимые различия были с туберкулёмами ($p=0,001$). Достоверных различий между другими предъявляемыми жалобами в соответствие с клиническими формами туберкулеза не установлено.

Жалобами, характеризующими сопутствующие заболевания, были нарушения сна, эмоциональная лабильность, нарушения чувствительности, сниже-

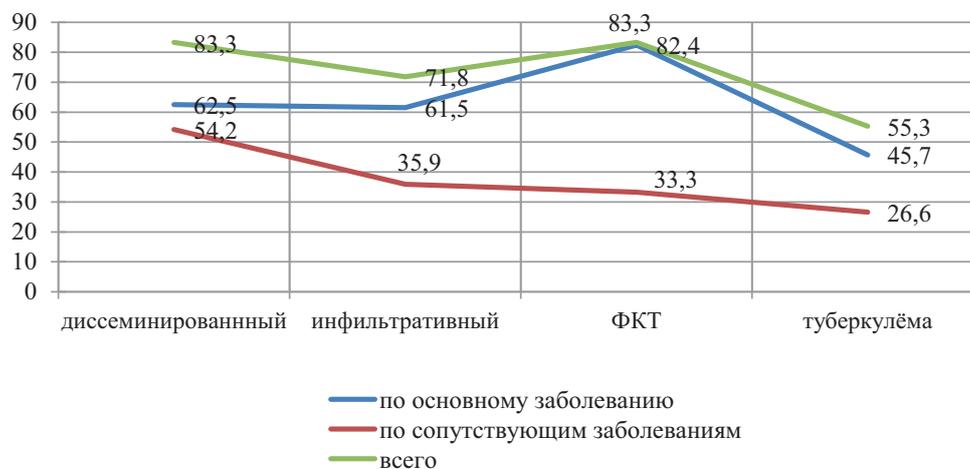


Рис.2. Количественные соотношения пациентов, предъявляющих жалобы по основному и сопутствующим заболеваниям, при разных клинических формах туберкулеза.

Fig. 2. Quantitative ratios of patients complaining of the main and concomitant diseases in different clinical forms of tuberculosis.

Соотношение пациентов, предъявляющих жалобы по основному заболеванию при разных клинических формах туберкулеза

Table 5

Ratio of patients complaining of the main disease in different clinical forms of tuberculosis

Форма туберкулеза		Кашель	Слабость	Одышка	Гипертермия	Потливость	Боль в грудной клетке	Нет
Диссеминированный (n= 24)	n	9	8	10	3	1	0	9
	%	37,5	33,3	41,6	12,5	4,1	0	
Инфильтративный (n=39)	n	10	14	9	3	2	2	15
	%	25,6	35,9	23	7,7	5,1	5,1	
ФКТ (n=108)	n	78	23	72	5	3	15	19
	%	72,2	21,3	66,6	4,6	2,7	13,8	
Туберкулёма (n=94)	n	26	14	21	1	0	1	51
	%	27,6	14,9	22,3	1,1	0	1,1	

ние слуха, боли различной локализации, головная, в спине, суставах, ногах, промежности, кожный зуд, сердцебиение, нарушения мочеиспускания, нарушения зрения, диспепсия. Чаще других жалобы по сопутствующим заболеваниям предъявляли больные с диссеминированным туберкулезом (54,2%), достоверные различия получены только в сравнении с больными, имеющими туберкулёмы ($p=0,01$) (табл. 6).

Таблица 6

Ранжирование пациентов с разными клиническими формами туберкулеза в зависимости от индекса симптоматики

Table 6

Ranking the patients with different clinical forms of tuberculosis, based on the symptom index

Ранг	Клиническая форма туберкулеза	Индекс симптоматики
1.	ФКТ	1,65±1,0 ^{1,2}
2.	Диссеминированный	1,33±1,0 ²
3.	Инфильтративный	1,03±1,0 ²
4.	Туберкулёма	0,67±0,8

Примечание. Достоверно выше ($p\leq 0,05$) относительно ¹ – группы с инфильтративным туберкулезом, ² – туберкулемами.

Симптомы субклинической и клинически выраженной тревоги из 265 наблюдаемых больных имели 82 (30,9%) человека (II Т). Симптомы тревоги соответствовали норме у 183 (69,1%) больных (I Т). Среднее значение балла тревоги у пациентов группы наблюдения составило 5,0±4,0. Симптомы субклинической и клинически выраженной депрессии имели 97 (36,6%) больных (II D). У 168 (63,4%) пациентов уровень депрессии соответствовал норме (I D) (табл. 7).

Среднее значение балла депрессии у пациентов группы наблюдения составило 5,28±3,7. При анализе соотношения пациентов с разным уровнем тревоги не установлено значимых различий при разных клинических формах туберкулеза. Самый низкий уровень депрессии имели пациенты с туберкулемами, а самый высокий – с ФКТ. Различия были значимыми между пациентами этих клинических форм туберкулеза ($p=0,03$). Достоверных различий в соотношении пациентов других форм туберкулеза с разным уровнем депрессии не установлено (табл. 8)

Как показано в таблице 8, депрессия тесно взаимосвязана с другим психическим расстройством – тревогой ($R=0,44$, $p=0,001$), симптомы тревоги, часто

Таблица 7

Частота симптомов тревоги и депрессии у пациентов с разными клиническими формами туберкулеза

Table 7

Frequency of anxiety and depression symptoms in patients with different clinical forms of tuberculosis

Клиническая форма туберкулеза	I Т группа		II Т группа		Среднее значение балла тревоги	I D группа		II D группа		Среднее значение балла депрессии
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Диссеминированный (n=24)	15	62,5	9	37,5	5,0 ±4,2	16	66,7	8	33,3	5,13 ±3,6
Инфильтративный (n=39)	30	76,9	9	23,1	4,7 ±3,3	24	61,5	15	38,5	5,1 ±3,9
ФКТ (n=108)	75	69,4	33	30,6	5,16 ±3,8	59	54,6	49	45,4 ¹	5,87 ±3,7 ¹
Туберкулёма (n=94)	2	66,7	1	33,3	5,16 ±4,4	69	73,4	25	26,6 ¹	4,7 ±3,7 ¹
Всего (n=265)	183	69,1	82	30,9	5,08 ±4,0	168	63,4	97	36,6	5,28 ±3,7

Примечание. ¹ – Среднее значение балла депрессии достоверно выше в группе ФКТ относительно группы с туберкулёмой ($p\leq 0,05$)

Корреляционные взаимосвязи между некоторыми характеристиками туберкулезного процесса, уровнем тревоги / депрессии и выраженностью клинических проявлений у больных в группе наблюдения

Table 8

Correlation relationships between some characteristics of the tuberculosis process, anxiety/depression levels, and severity of clinical manifestations in patients in the study group

Корреляционные показатели мультиморбидных пациентов		Клинические формы							
		тревога	депрессия	Индекс симптоматики	Индекс коморбидности	Индекс массивности бактериовыделения	Индекс лекарственной устойчивости	Количество пораженных сегментов	Площадь распада
Тревога	R	-	0,442	0,01	0,12	-0,01	-0,07	-0,06	0,04
	p	-	0,001	0,7	0,8	0,8	0,24	0,3	0,46
Депрессия	R	0,4	-	0,20	0,1	0,05	0,09	0,1	0,12
	p	0,001	-	0,001	0,045	0,35	0,1	0,09	0,036
Индекс симптоматики	R	0,018	0,2	-	0,28	0,25	0,23	0,37	0,34
	p	0,8	0,001	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,0001
Индекс коморбидности	R	0,01	0,12	0,28	-	0,1	0,13	0,2	0,07
	p	0,8	0,04	0,001	-	0,07	0,025	0,002	0,2
Индекс массивности бактериовыделения	R	0,12	0,05	0,25	0,1	-	0,34	0,28	0,55
	p	0,8	0,3	0,001	0,07	-	0,001	0,001	0,001
Индекс лекарственной устойчивости	R	-0,07	0,09	0,23	0,13	0,34	-	0,35	0,33
	p	0,2	0,1	0,001	0,025	0,001	-	0,0001	0,001
Количество пораженных сегментов	R	-0,06	0,1	0,37	0,18	0,28	0,35	-	0,45
	p	0,3	0,09	0,001	0,002	0,001	0,001	-	0,001
Площадь распада	R	0,04	0,12	0,33	0,07	0,55	0,33	0,45	-
	p	0,4	0,036	0,001	0,2	0,001	0,001	0,001	-

Примечание. R – коэффициент корреляции, p – достоверность

сопровождая депрессию, могут превалировать над депрессивной симптоматикой, усложняя ее диагностику. Усиление депрессии также тесно связано с увеличением количества всех жалоб, предъявляемых мультиморбидным пациентом с туберкулезом ($R=0,28$, $p=0,001$). И эти жалобы обусловлены не только основным заболеванием (кашель, одышка), но и сопутствующей патологией (боли различной локализации, нарушения чувствительности, диспепсия и т.д.). С одной стороны, само депрессивное состояние может усиливать отрицательное восприятие пациентом своих симптомов, а с другой – вся негативная симптоматика может приводить к нарастанию симптомов депрессии. Также выраженность депрессии имеет положительную корреляционную связь с площадью распада ткани легкого ($R=0,12$, $p=0,036$). Такая связь, может быть обусловлена нарастанием тяжести заболевания и увеличением клинических симптомов, связанных с усилением деструктивных процессов ($R=0,34$, $p=0,0001$), нарастанием массивности бактериовыделения ($R=0,25$, $p=0,001$), расширением спектра лекарственной устойчивости ($R=0,23$, $p=0,001$). Положительная корреляционная связь установлена между выраженностью депрессии и индексом коморбидности ($R=0,12$, $p=0,01$), который, в свою очередь, положительно коррелирует с количеством предъявляемых пациентом жалоб ($R=0,28$, $p=0,001$), количеством

пораженных сегментов в легких ($R=0,2$, $p=0,001$) и шириотой спектра лекарственной устойчивости. Оценка корреляционных взаимосвязей между некоторыми характеристиками туберкулезного процесса, уровнем тревоги и депрессии, выраженностью клинических проявлений у больных в группе наблюдения показана на рис. 3.

Представленные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи выраженности симптомов депрессии с количеством предъявляемых пациентами жалоб и степенью коморбидности с сопутствующими заболеваниями. Последние тесно переплетены с характеристиками туберкулезного процесса, такими как интенсивность бактериовыделения, широта спектра лекарственной устойчивости, объем поражения легочной ткани, площадью распада. Изменение какого-либо показателя приводит к аналогичному изменению других показателей. Это свидетельствует о сложности имеющихся взаимоотношений между эмоциональным состоянием больного, собственными ощущениями своего состояния болезни и характеристиками туберкулезного процесса, что предполагает разные точки и пути воздействия в лечении туберкулеза.

Выводы.

Наиболее тяжелой группой по показателям клинических проявлений туберкулеза (снижение массы тела, бактериовыделение, лекарственная

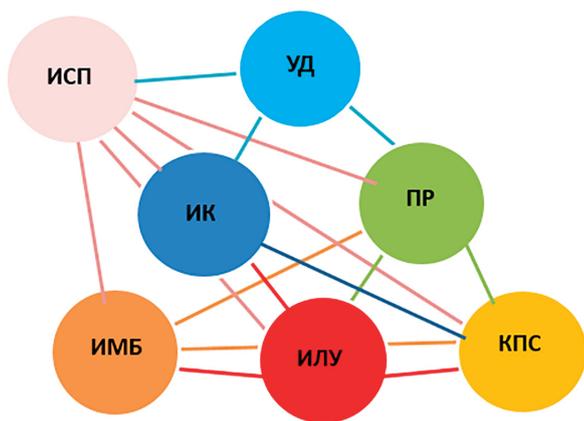


Рис.3. Схема корреляционных связей между характеристиками туберкулезного процесса, уровнем депрессии и выраженностью клинических проявлений сопутствующих соматических заболеваний в группе наблюдения

Сокращения: УД – уровень депрессии, ИСП – индекс симптоматики пациента, ИК – индекс коморбидности, ИМБ – индекс массивности бактериовыделения, ИЛУ – индекс лекарственной устойчивости, ПР – площадь распада в легких, КПС – количество пораженных сегментов.

Fig.3. Graph of correlation relationships between the characteristics of tuberculosis process, depression levels, and the severity of clinical manifestations of concomitant somatic diseases in the study group

Abbreviations: DL – depression level, IPS – index of patient symptoms, CI – comorbidity index, IBM – index of bacterial massiveness, DRI – drug resistance index, LDA – lung decay area, and NSA – number of segments affected.

устойчивость возбудителя, доля штаммов с широкой лекарственной устойчивостью, высокий индекс лекарственной устойчивости, преобладание деструктивных изменений в легких и значительно большая их площадь, степень распространенности в легких, индекс бронхиальной обструкции) в исследовании были больные с ФКТ по сравнению с пациентами с диссеминированным, инфильтративным туберкулезом и туберкулемами. На втором месте по тяжести в соответствии с выбранными критериями шел диссеминированный туберкулез. Наименее выраженная симптоматика по этим критериям была у больных с туберкулемами.

Самой встречающейся сопутствующей патологией у больных туберкулезом в исследовании были заболевания желудочно-кишечного тракта (37,35%, больше гепатиты) и заболевания сердечно-сосудистой системы (24,9%, больше гипертоническая болезнь). Диссеминированный туберкулез чаще, чем другие формы сочетался с гипертонической болезнью (29,2%) и сахарным диабетом (16,7%). У пациентов с ФКТ чаще, чем при других формах диагностировали ХОБЛ (13,9%).

Самый высокий индекс коморбидности отмечен у пациентов с диссеминированным туберкулезом (5,75) и ФКТ (5,5), самый низкий – с туберкулемами (4,56)

Жалобы на общее самочувствие предъявляли 71,7% пациентов в исследовании, жалобы, соответствующие симптоматике основного заболевания – 38,5%, жалобы на сопутствующие заболе-

вания – 7,1% и жалобы, как по основному, так и по сопутствующим заболеваниям – 26,1%. Наибольшее количество жалоб предъявляли больные с ФКТ (индекс симптоматики -1,65), наименьшее – с туберкулемами (индекс симптоматики – 0,67).

Симптомы тревоги имели 30,9% больных туберкулезом в исследовании, симптомы депрессии – 36,6%. Симптомы депрессии в исследовании в значительной степени были ассоциированы с высокой частотой ощущаемых симптомов соматического заболевания и/или высокой коморбидностью, клиническими проявлениями туберкулеза. Показатель депрессии имел положительные корреляционные связи с количеством предъявляемых жалоб пациентом ($R=0,28$, $p=0,001$), степенью коморбидности ($R=0,12$, $p=0,01$), площадью распада в легких ($R=0,12$, $p=0,036$). Наибольшей выраженностью проявлений депрессии сопровождался ФКТ. Самый низкий уровень депрессии имели пациенты с туберкулемами.

Полученные данные можно использовать для выбора точек воздействия при создании оптимизированных программ лечения мультиморбидных больных с туберкулезом.

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. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization. 2022. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Hayward S, Harding RM, McShane H, Tanner R. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000Res*. 2018; 7: 461. DOI: 10.12688/f1000research.14476
3. Septiani F, Erawati M. Factors affecting the quality of life among pulmonary tuberculosis patients: a literature review. *Nurse and Health: Jurnal Keperawatan*. 2022; 11(1): 57–69. DOI: 10.36720/nhjk.v11i1.35
4. Rajalakshmi M, Kalaiselvan G, Sudhakar R, Dhikale PT. An exploratory mixed method study on the follow up status and quality of life among recurrent tuberculosis patients in South India. *Indian J Tuberc*. 2020; 67 (4): 515–522. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.07.028
5. Alene KA, Clements ACA, McBryde ES, et al. Mental health disorders, social stressors, and health-related quality of life in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2018; 77: 357–367. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.07.007
6. Aggarwal AN. Quality of life with tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019; 17: 100121. DOI: 10.1016/j.jctube.2019.100121
7. Jang KS, Oh JE, Jeon GS. Effects of Simulated Laughter Therapy Using a Breathing Exercise: A Study on Hospitalized Pulmonary Tuberculosis Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (16): 10191. DOI: 10.3390/ijerph191610191

8. Santos APC, Lazzari TK, Silva DR. Health-Related Quality of Life, Depression and Anxiety in Hospitalized Patients with Tuberculosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2017; 80 (1): 69–76. DOI: 10.4046/trd.2017.80.1.69
9. Rensburg IV, Dube A, Curran R, et al. Comorbidities between tuberculosis and common mental disorders: a scoping review of epidemiological patterns and person-centred care interventions from low-to-middle income and BRICS countries. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9: 4. DOI: 10.1186/s40249-019-0619-4
10. Sweetland A, Kritski A, Oquendo M, et al. Addressing the tuberculosis–depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2017; 21(8): 852–861. DOI: 10.5588/ijtld.16.0584
11. Tola H, Karimi M, Yekaninejad M. Effects of sociodemographic characteristics and patients' health beliefs on tuberculosis treatment adherence in Ethiopia: a structural equation modelling approach. *Infectious Diseases of Poverty*. 2017; 6: 167. DOI: 10.1186/s40249-017-0380-5
12. Theron G, Peter J, Zijenah L, et al. Psychological distress and its relationship with non-adherence to TB treatment: a multicentre study. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:253. DOI: 10.1186/s12879-015-0964-2
13. Qiu L, Tong Y, Lu Z, et al. Depressive Symptoms Mediate the Associations of Stigma with Medication Adherence and Quality of Life in Tuberculosis Patients in China. *Am J Trop Med Hyg*. 2019; 100 (1): 31–36. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0324
14. Tola HH, Shojaeizadeh D, Tol A, et al. Psychological and Educational Intervention to Improve Tuberculosis Treatment Adherence in Ethiopia Based on Health Belief Model: A Cluster Randomized Control Trial. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155147. DOI: 10.1371/journal.pone.0155147
15. Ayana TM, Roba KT, Mabalhin MO. Prevalence of psychological distress and associated factors among adult tuberculosis patients attending public health institutions in Dire Dawa and Harar cities, Eastern Ethiopia. *BMC Public Health*. 2019; 19: 1392. DOI: 10.1186/s12889-019-7684-2
16. Zhang K, Wang X, Tu J, et al. The interplay between depression and tuberculosis. *J Leukoc Biol*. 2019; 106 (3): 749–757. DOI: 10.1002/JLB.MR0119-023R
17. Cáceres G, Calderon R, Ugarte-Gil C. Tuberculosis and comorbidities: treatment challenges in patients with comorbid diabetes mellitus and depression. *Ther Adv Infect Dis*. 2022; 9: 20499361221095831. DOI: 10.1177/20499361221095831
18. Bridson T, Matthiesson A, Owens L, et al. Diabetes: a Contributor to tuberculosis in Tropical Australia. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93: 547–548.
19. Floe A, Hilberg O, Wejse Ch, et al. Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998–2010: a nationwide, register-based casecontrol study. *Thorax* 2018; 73: 70–77. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209240.
20. Peltzer K. Tuberculosis non-communicable disease comorbidity and multimorbidity in public primary care patients in South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2018; 10 (1), a1651. DOI: 10.4102/phcfm.v10i1.1651.22

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

СЕРОВ ОЛЕГ АЛЕКСЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0006-3892-4083, канд. мед. наук, e-mail: serovoa1964@gmail.com; старший научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А.

ТУРСУНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3051-2632, канд. биол. наук, e-mail: us-nniit@mail.ru; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А.

ЖУКОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6156-8412, докт. мед. наук, e-mail: zhukovaem@ngs.ru; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А.

ABOUT THE AUTHORS:

OLEG A. SEROV, ORCID ID: 0009-0006-3892-4083, *Cand. sc. med.*, e-mail: serovoa1964@gmail.com; Senior Researcher at the Department of Applied Scientific Research, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-83-58.

NATALYA V. TURSUNOVA, ORCID ID: 0000-0003-3051-2632, *Cand. sc. biol.*, e-mail: us-nniit@mail.ru; Leading Researcher at the Scientific and Organizational Department, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-83-58.

ELENA M. ZHUKOVA, ORCID ID: 0000-0002-6156-84124, *Dr. sc. med.*, e-mail: e.zhukova@nsk-niit.ru; Leading Researcher at the Department of Applied Scientific Research, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-83-58.

Эффективность химиотерапии и отдалённые результаты лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с преждевременной отменой химиотерапии

А.М. Тихонов¹, А.В. Захаров¹, М.В. Буракова^{1,2}, О.М. Гордеева¹, Е.В. Красникова¹, В.В. Романов¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, г. Москва, Яузская аллея, 2

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Реферат. Введение. Проблема резистентности микобактерий туберкулеза требует эффективной реализации стратегии сдерживания роста лекарственной устойчивости возбудителя, а именно, контроля за грамотным назначением противотуберкулёзных препаратов, разработки новых режимов химиотерапии для повышения эффективности лечения. **Цель исследования** – изучение отдаленных результатов укороченных режимов лечения туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя на основании анализа клинического течения заболевания и эффективности химиотерапии больных, прервавших лечение по различным причинам на более ранних этапах, чем предусмотрено официальными Клиническими рекомендациями. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ эффективности химиотерапии и отдалённых результатов лечения 43 больных, проходивших лечение в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» в 2015-2021 годах и досрочно завершивших основной курс химиотерапии по различным причинам. Критерии включения: пациенты с установленным и верифицированным диагнозом туберкулеза легких, с компенсированной сопутствующей патологией или без неё, установленным бактериовыделением, наличием множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Исследование имело дизайн ретроспективного, аналитического. В связи с чем получения одобрения локальным этическим комитетом не требовалось. Объект исследования: медицинские и амбулаторные карты больных, находившихся на стационарном лечении и обследуемых в консультативном отделении после выписки из стационара. **Результаты и их обсуждение.** Показатель эффективности лечения по критерию прекращения бактериовыделения к 6 месяцам химиотерапии составил 90,7% – 39/43 больных, к 12 месяцам прекращение бактериовыделения было достигнуто у всех больных (100% – 43/43 чел.). Закрытие полостей распада к 6 месяцам лечения наблюдалось у 38,1% – 8/21 больных, к 12 месяцам – у 95,2% (20/21) больных. **Выводы.** Продолжительность основного курса химиотерапии 6-9 месяцев составила у 20,9% наблюдений, 9-12 мес. – у 37,2%, 12-15 мес. – у 41,9%. Среди основных причин преждевременной отмены химиотерапии наибольшую долю составили – самовольное прекращение лечения (29,8%) и отсутствие необходимых химиопрепаратов в региональных противотуберкулёзных учреждениях (25,5%). Через 12 месяцев после завершения химиотерапии не было выявлено ни одного случая рецидива туберкулеза. К 24 месяцам наблюдения рецидивы заболевания зарегистрированы у 18,6% (8/43 больных). Проведённое исследование по материалам реальной клинической практики показывает, что комплексное лечение больных туберкулезом лёгких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием современных химиопрепаратов, включая бедаквилин, в сочетании с применением хирургических методов позволяет достигать высоких показателей эффективности лечения даже в условиях вынужденной преждевременной отмены химиотерапии и создает предпосылки для дальнейшего изучения укороченных режимов терапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, химиотерапия, преждевременное окончание лечения, укороченный курс.

Для цитирования: Тихонов А.М., Захаров А.В., Буракова М.В., [и др.]. Эффективность химиотерапии и отдаленные результаты лечения у больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с преждевременной отменой химиотерапии // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.81–89. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).81-89.

Efficacy of chemotherapy and long-term treatment outcomes in patients with multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis with premature withdrawal of chemotherapy

Alexey M. Tikhonov¹, Andrey V. Zakharov¹, Marina V. Burakova^{1,2}, Olga M. Gordeeva¹, Elena V. Krasnikova¹, Vladimir V. Romanov¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6 Miklukho-Maklaya str., 6, 117198, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. The problem of mycobacterium tuberculosis resistance requires the effective implementation of a strategy to curb the growth of the pathogen's drug resistance, namely, monitoring the competent administration of anti-tuberculosis drugs, and developing new chemotherapy regimens to improve the treatment efficacy. **Aim.** To study the long-term outcomes of shortened multidrug- and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens based on the analysis of the clinical course of the disease and the chemotherapy efficacy in patients who interrupted treatment for various reasons at earlier stages than provided for by official Clinical Recommendations.

Materials and Methods. Chemotherapy efficacy and long-term treatment outcomes were analyzed retrospectively in 43 patients treated at CTRI in 2015-2021 and prematurely ceased the main chemotherapy cycle for various reasons. Inclusion criteria: Patients with the established and verified diagnosis of pulmonary tuberculosis, with or without any compensated concomitant pathology, and with the established bacterial excretion with multidrug- and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. The study had a retrospective, analytical design. Therefore, it was not required to obtain approval from the local ethics committee. Study object: Medical and outpatient records of patients hospitalized and examined in the consulting department after discharge from the hospital. **Results and Discussion.** The treatment efficacy indicator, according to the criterion of cessation of bacterial excretion after 6 months of chemotherapy, was 90.7%, i. e., 39/43 patients, and after 12 months the cessation of bacterial excretion was achieved in all patients (100%, i. e., 43/43 p.). Closure of the cavities was found in 38.1%, i. e., in 8/21 patients, after 6 months of treatment, and in 95.2%, i. e., 20/21 patients after 12 months. **Conclusions.** The main chemotherapy cycle continued for 6-9 months in 20.9% of cases, 9-12 months in 37.2% of cases, and 12-15 months in 41.9% of cases. Among the main reasons for premature discontinuation of chemotherapy, the largest share was the unauthorized cessation of treatment (29.8%) and the lack of necessary chemotherapy drugs in regional anti-tuberculosis institutions (25.5%). 12 months after completion of chemotherapy, no cases of relapse of tuberculosis were detected. By 24 months of observation, relapses of the disease were registered in 18.6% (8/43 patients). A study based on real clinical practice materials shows that complex treatment of patients with multidrug- and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis using modern chemotherapy drugs, including bedaquiline, in combination with the use of surgical methods allows achieving high rates of treatment efficacy even in conditions of the forced premature chemotherapy withdrawal and creates the prerequisites for further research in the shortened treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, chemotherapy, premature termination of treatment, short cycle

For citation: Tikhonov, A.M.; Zakharov, A.V.; Burakova, M.V.; et al. Efficacy of chemotherapy and long-term treatment outcomes in patients with multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis with premature withdrawal of chemotherapy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 81-89. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).81-89.

Введение. Проблема туберкулёза (ТБ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ / ШЛУ) микобактерий туберкулёза (МБТ) является центральной в повестке мировой и отечественной фтизиатрии. По данным Глобального отчёта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2022 году, расчётная доля больных с МЛУ и рифампицин-устойчивого (РУ) ТБ в мире составила 3,3% среди новых случаев и 17,0% среди ранее лечившихся. В Российской Федерации (РФ), несмотря на общие положительные тенденции в эпидемиологии туберкулёза и снижение абсолютных показателей, доля больных МЛУ-ТБ нарастает – среди впервые выявленных больных она составляет 37,0%, среди ранее леченных – 68,0%, при этом более 20,0% от МЛУ-ТБ составляют больные с ШЛУ возбудителя. Наряду с Индией и Филиппинами РФ входит в число стран, на которые приходится 42,0% расчётного мирового числа больных, у которых развился МЛУ/РУ-ТБ [1]. МЛУ/ШЛУ туберкулёз требует серьезных экономических затрат, поглощая значительную долю бюджета здравоохранения и связанных с ним ресурсов в эндемичных странах. Проблема резистентности МБТ требует эффективной реализации стратегии сдерживания роста лекарственной устойчивости возбудителя, а именно, контроля за грамотным назначением противотуберкулёзных препаратов, разработки новых режимов химиотерапии для повышения эффективности лечения [2,3]. Обеспечение приверженности больного туберкулёзом к лечению является важнейшим фактором предупреждения формирования лекарственной устойчивости возбудителя и повышения эффективности химиотерапии

[4]. В исследовании H.S. Mekonnen, A.W. Azagew (2018) проведён анализ основных причин прерывания химиотерапии, среди которых авторы выделяют: наличие более чем одного сопутствующего заболевания с декомпенсацией, недостаточная информированность больного о заболевании, отсутствие комплаенса между врачом и пациентом, алкогольная и наркотическая зависимость. По данным указанных авторов нарушение режима химиотерапии наблюдалось у 21,2% больных (95,0% ДИ 17,2, 26,1) [5]. Современные режимы лечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза с использованием новых и перепрофилированных препаратов существенно повышают эффективность химиотерапии при сокращении её длительности, что повышает приверженность к лечению [6]. Важнейшее значение в условиях роста доли больных с МЛУ/ШЛУ туберкулёзом имеет широкое и своевременное использование хирургического лечения, что также создает реальные предпосылки к укорочению сроков химиотерапии [7,8,9].

В соответствии с Клиническими рекомендациями «Туберкулёз у взрослых» (2022, 2024), продолжительность лечения больных с МЛУ/ШЛУ туберкулёзом составляет не менее 18-20 месяцев, в том числе интенсивная фаза – 6-8 месяцев с использованием не менее 5 противотуберкулёзных химиопрепаратов (ХП). У больных МЛУ туберкулёзом при определённых условиях режим химиотерапии (ХТ) может быть сокращён до 12 месяцев. Рекомендации ВОЗ (2021г.) предлагают короткий режим лечения МЛУ-ТБ как стандартизированный курс лечения продолжительностью менее 12 месяцев. В частности, рассматриваются короткий, полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, продолжительностью

4-6 месяцев. При устойчивости к фторхинолонам рассматривается режим ВРaL продолжительностью 6-9 месяцев. Длительный режим лечения МЛУ-ТБ в соответствии с рекомендациями ВОЗ предусматривает продолжительность химиотерапии не менее 18 месяцев [10, 11].

В реальной клинической практике у 25-30% больных наблюдаются ситуации, когда химиотерапию приходится по разным причинам завершать на более ранних этапах, чем предусмотрено Клиническими рекомендациями [12]. Анализ и оценка этих клинических наблюдений представляют несомненный научный и практический интерес, в том числе для совершенствования современных укороченных режимов химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ-ТБ. Изложенное выше и явилось отправной точкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Изучение отдаленных результатов укороченных режимов лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ на основании анализа клинического течения заболевания и эффективности химиотерапии больных, прервавших лечение по различным причинам на более ранних этапах, чем предусмотрено официальными клиническими рекомендациями.

Материалы и методы.

Проведен ретроспективный анализ эффективности химиотерапии и отдаленных результатов лечения 43 больных, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2015-2021 гг. и досрочно завершивших основной курс химиотерапии по различным причинам. Критерии включения: пациенты с установленным и верифицированным диагнозом туберкулеза легких, с компенсированной сопутствующей патологией или без неё, установленным бактериовыделением с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ возбудителя. Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, сопутствующая онкологическая патология. Исследование имело дизайн ретроспективное, аналитическое. В связи с чем получения одобрения локальным этическим комитетом не требовалось. Объект исследования: медицинские и амбулаторные карты больных, находившихся на стационарном лечении и обследуемых в консультативном отделении после выписки из стационара.

Всем больным в соответствии с действующими на момент исследования Клиническими рекомендациями «Туберкулёз у взрослых» (2020) было проведено общеклиническое обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, лучевую диагностику, в том числе компьютерную томографию, микробиологические анализы мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии, посева на жидкие и плотные питательные среды, а также молекулярно-генетическим методом (Синтол), функциональную диагностику (ЭКГ, ФВД, УЗИ плевральной полости), по показаниям ФБС.

Эффективность лечения оценивалась по критериям закрытия полостей распада в легких, прекращению бактериовыделения. Отдаленные результаты лечения отслеживались с момента окончания химиотерапии через 12 и 24 месяца. Статистическую обработку полученных данных проводили с помо-

щью пакета программ Microsoft Excel. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы пакета Microsoft Office. Полученные данные представляли в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD), абсолютных (n) и относительных (%) частот наблюдений.

Результаты и их обсуждение.

Проведен анализ клинических характеристик пациентов. По гендерному составу преобладали женщины: женщины – 60,5% (26 из 43) больных, мужчины – 39,5% (17 из 43) человек. Распределения больных по возрасту представлено в *таблице 1*.

Как видно из таблицы 1, большинство наблюдаемых больных были молодого возраста – 60,5±5,6% (26 из 43 чел.). Таким образом, подавляющая часть пациентов находилась в трудоспособном возрасте. По срокам выявления заболевания в исследуемой когорте преобладали больные с впервые выявленным туберкулезом – 53,5% (23 из 43 чел.), реже встречались ранее леченные больные – 32,5% (14 из 43 чел.), доля больных с рецидивами составила 14,0% (6 из 43) пациентов.

Распределение больных по клиническим формам заболевания представлено в диаграмме на *рис. 1*.

Как следует из диаграммы на рисунке 1, чаще встречались пациенты с инфильтративным туберкулезом – 25,6% (11 из 43 чел.) и туберкулемами лёгких – 20,9% (9 из 43 чел.). Реже наблюдались фиброзно-кавернозный – 9,3% (4 из 43 чел.) и очаговый туберкулёз лёгких – 7,0% (3 из 43 чел.).

Рентгенологические параметры распространённости поражения лёгочной ткани и наличия полостных образований представлены в *таблице 2*.

Как следует из таблицы 2, изменения в пределах 1-2 сегментов наблюдались у 16,3±5,6% - 7 из 43 больных, в пределах 1 доли одного лёгкого у 48,87,6% – 21 из 43 чел., более 1 доли, включая двусторонние изменения были у 34,9±7,3% – 15 из 43 пациентов. Полостные образования наблюдались у 48,8% – 21 из 43 больных, при этом чаще встречались единичные деструкции (66,7% – 14 из 21 чел.) размером до 2 см (47,6±11,2% – 10 из 21 чел.). По характеру и давности образования пневмомоногенные, эластические и фиброзные полости распределились относительно равномерно 38,1% – 8 из 21 чел.; 28,6% – 6 из 21 чел. и 33,3% – 7 из 21 чел. соответственно.

Таблица 1

Возраст больных

Table 1

Patients' age

Возраст (годы)	Абс.	%
До 20	17	39,5±3,9
21 – 30	26	60,5±5,6
31 – 40	3	7,0±7,4
41 – 50	7	16,3±5,9
51 – 60	16	37,2±5,3
Старше 60	8	18,6±3,9

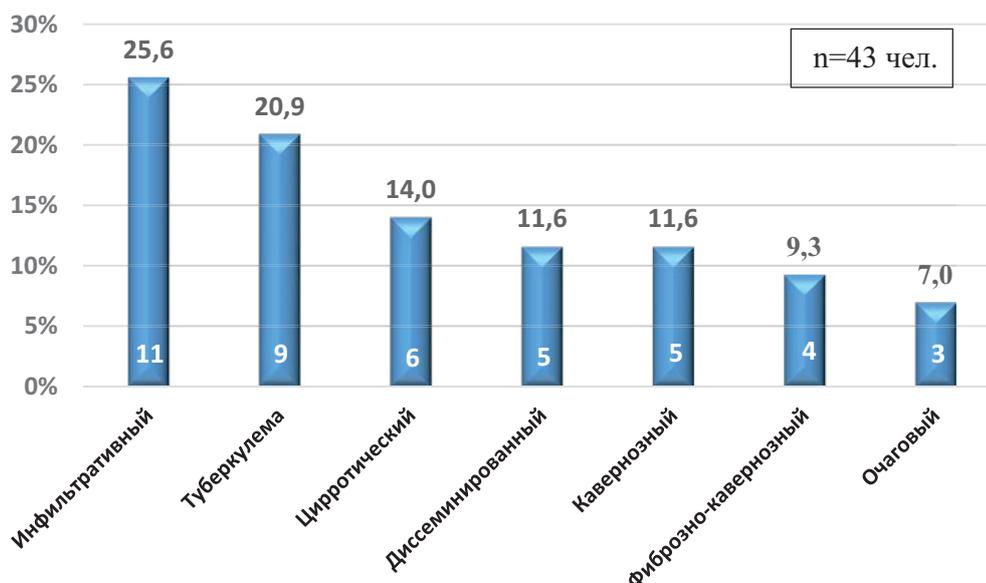


Рис. 1. Клинические формы туберкулёза лёгких
Fig. 1. Clinical forms of pulmonary tuberculosis

Таблица 2

Рентгенологическая характеристика изменений в лёгких

Table 2

Radiological characteristics of changes in the lungs

Объём поражения, полости	Число больных Абс.	%
Распространённость изменений в лёгочной ткани		
1-2 сегмента 1 лёгкого	7	16,3±5,6
в пределах 1 доли лёгкого	21	48,8±7,6
Более 1 доли лёгкого	15	34,9±7,3
Полости распада CV(+)		
Всего полостей	21	48,8
единичные CV(+)	14	66,7
множественные CV(+)	7	33,3
до 2 см	10	47,6±11,2
2-4 см	7	33,3±10,5
более 4 см	4	19,0±8,8
пневмониогенные	8	38,1
эластические	6	28,6
фиброзные	7	33,3

Все пациенты являлись бактериовыделителями, при этом доля больных с МЛУ-МБТ составила 72,1% 31 из 43 чел., с пре-ШЛУ 25,6% – 11 из 43 чел., с ШЛУ возбудителя 2,3% – 1 из 43 чел. Данные о частоте встречаемости лекарственной устойчивости МБТ к отдельным химиопрепаратам у наблюдаемых больных представлены в диаграмме на рис. 2.

Как следует из диаграммы на рисунке 2, лекарственная устойчивость возбудителя к изониазиду и рифампицину была определена у всех 43 больных. Среди других препаратов наиболее часто резистентность МБТ встречалась к этамбутолу – 58,1%, 25 из 43 чел. Почти половина больных

имели штамм МБТ с лекарственной устойчивостью к протионамиду и левофлоксацину – по 53,5%, 23 из 43 чел. на каждый препарат. Одинаково часто встречалась резистентность к пиразинамиду и капреомицину по 44,2%, 19 из 43 чел., и к ПАСКу и амикацину – по 34,9%, 15 из 43 чел. Лекарственная устойчивость МБТ к циклосерину была выявлена в 20,9%, 9 из 43 чел. Реже встречалась резистентность возбудителя к бедаквилину и линезолиду – 9,3% 4 из 43 чел. и 2,3%, 1 из 43 чел. соответственно.

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний приводится в таблице 3.

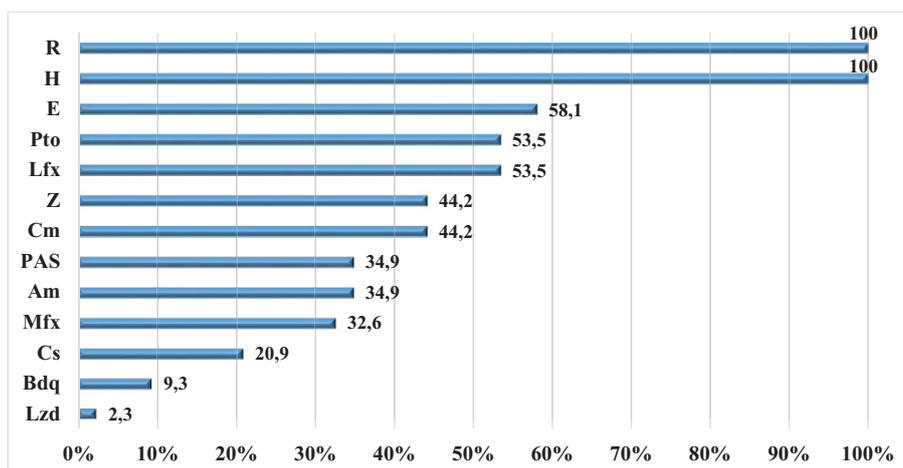


Рис. 2. Лекарственная устойчивость МБТ к отдельным химиопрепаратам
Fig. 2. MBT resistance to particular chemotherapy drugs

Таблица 3

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний

Table 3

Incidence of concomitant pathology

Сопутствующие заболевания	Число случаев, Абс.	%
Бронхиальная астма	3	10
Хронический бронхит	3	10
Вирусные гепатиты В и С	3	10
Гипертоническая болезнь	3	10
Сахарный диабет	3	10
Язвенная болезнь желудка	3	10
Микобактериоз	2	6,7
Нейросенсорная тугоухость	2	6,7
Аутоиммунный тиреоидит	2	6,7
Бронхоэктатическая болезнь	2	6,7
Хронический сальпингоофорит	1	3,3
Аутоиммунный гепатит	1	3,3
Болезнь Крона	1	3,3
Гипотиреоз	1	3,3
Всего	30	100

Как следует из представленных в таблице 3 данных, сопутствующая патология у наблюдаемых больных была различной. В таблице приведены данные по случаям наблюдения, так как некоторые больные имели по несколько сопутствующих заболеваний. Одинаково часто встречались бронхиальная астма, хронический бронхит, вирусные гепатиты, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и язвенная болезнь желудка – по 3 из 30 случая, 10% на каждую нозологию. Реже встречались микобактериоз, нейросенсорная тугоухость, аутоиммунный тиреоидит, бронхоэктатическая болезнь – по 2 случая, 6,7% на каждое заболевание. В единичных случаях были пациенты страдали хроническим сальпингоофоритом, аутоиммунным гепатитом, болезнью Крона и гипотиреозом.

Показатели эффективности химиотерапии к 6 и 12 месяцам лечения по критериям прекращения

бактериовыделения и закрытия полостей деструкции, включая хирургические методы представлены в диаграмме на рис. 3.

Как следует из представленных в диаграмме на рис. 3 данных, прекращение бактериовыделения к 6 мес. химиотерапии наблюдалось у 90,7% - 39 из 43 больных, к 12 мес. лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто у всех больных (100% - 43 из 43 чел.). У всех больных к 6 месяцам лечения отмечалась положительная клиничко-рентгенологическая динамика. Среди больных, имевших полости деструкции (21 человек) оценен критерий закрытия полостей распада: к 6 месяцам лечения отмечено у 38,1% – 8 из 21 больных, к 12 месяцам у 95,2% – 20 из 21 больных.

Хирургическое лечение проводилось в 39,5% – 17 из 43 больных, в том числе, у 10 из 43 чел. 23,5% с фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких, у 7

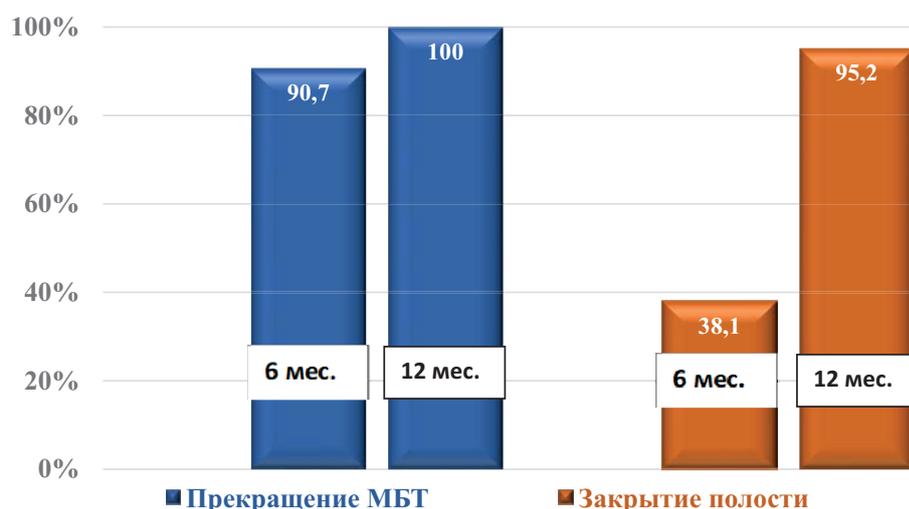


Рис. 3. Эффективность лечения больных
Fig. 3. Patients' treatment efficacy

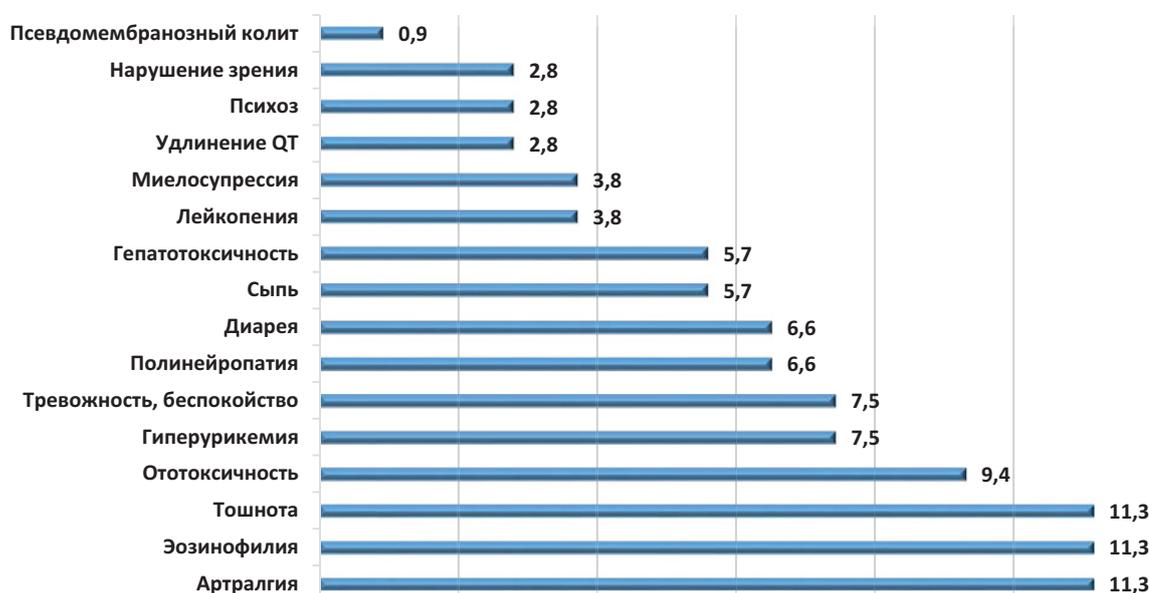


Рис. 4. Структура нежелательных лекарственных реакций
Fig. 4. Structure of adverse drug reactions

из 43 чел., 16,3% – с кавернозным, у 13 из 43 чел., 30,2% с туберкулезом и у 13 из 43 чел. 30,2% с цирротическим туберкулезом лёгких. Оперативное лечение проводилось в плановом порядке малоинвазивным доступом методом видеоассистированной торакоскопии (ВАТС). Сегментарные резекции были выполнены у 17,6% – 3 из 17 больных, комбинированные резекции у 23,5% – 4 из 17 чел., лобэктомии у 58,8% – 10 из 17 больных. На фоне химиотерапии в сроки до 2 мес. были прооперированы 11,8% – 2 из 17 больных, 2-4 мес. – 47,1%, 4-6 мес. – 41,2% больных.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) на фоне химиотерапии наблюдались почти у всех больных – 97,7% (42 из 43) больных. Всего было выявлено 106 случаев НЛР – 2,5 условных НЛР на 1 больного.

Характер и частота встречаемости отдельных НЛР представлены в диаграмме на рис. 4.

Как следует из данных диаграммы на рисунке 4, наиболее часто встречались артралгии, эозинофилии, тошнота (в равных долях по 11,3% – 12 из 106 случаев). Значительно реже встречались нарушения зрения, психозы, удлинения интервала QT – (в равных долях 2,8% – 3 из 106). Псевдомембранозный колит, как осложнение антибактериальной терапии, наблюдался у 1 больного (0,9%). Тяжелые НЛР, потребовавшие постоянной отмены химиотерапии, наблюдались у 18,6% – 8 из 43 больных.

Распределение наблюдаемых больных по продолжительности ХТ представлено в диаграмме на рис. 5.

Как следует из данных диаграммы на рисунке 5, у всех пациентов продолжительность ХТ была более 6 месяцев, при этом у 20,9%, 9 из 43 чел. она составила 6-9 месяцев, для 16 из 43 чел., 37,2% длительность ХТ составила 9-12 месяцев, для 18 из 43 чел., 41,9% ХТ длилась 12-15 месяцев.

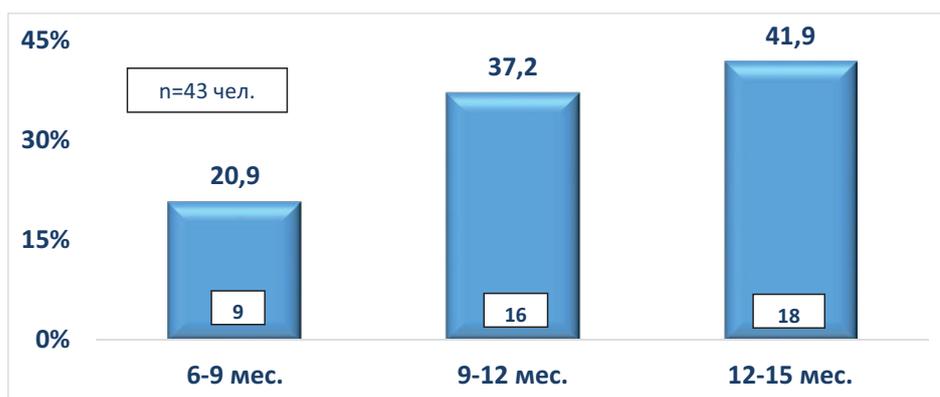


Рис. 5. Распределение наблюдаемых больных по продолжительности ХТ
Fig. 5. Distribution of the followed-up patients by their chemotherapy durations

Таблица 4

Причины отмены химиотерапии

Table 4

Reasons for discontinuation of chemotherapy

Причины отмены	Число случаев Абс.	%
Самовольное прекращение ХТ	14	29,8
Невозможность продолжения ХТ по месту жительства	12	25,5
Ускоренная динамика процесса	8	17,0
Обострение сопутствующей патологии	7	14,9
Неустранимые НЛР	4	8,5
Беременность	2	4,3
Всего	47	100

Примечание: ХТ - химиотерапия

Причины вынужденной преждевременной отмены лечения представлены в *таблице 4*.

Как видно из данных *таблицы 4*, проведен анализ 47 случаев преждевременной отмены ХТ туберкулеза. Некоторые больные имели несколько причин для преждевременной отмены ХТ. Наиболее значимыми причинами преждевременной вынужденной отмены химиотерапии, как следует из *таблицы 4*, были – самовольное прекращение (29,8% – 14 из 47 случаев) и невозможность продолжения ХТ по месту жительства (25,5% – 12 из 47 случаев).

Все наблюдаемые больные проходили контрольное обследование через 12 и 24 месяца после завершения курса ХТ туберкулеза. Через 12 месяцев после завершения химиотерапии не было выявлено ни одного случая рецидива туберкулеза. Через 24 месяца рецидив туберкулеза лёгких был зарегистрирован у 18,6% – 8 из 43 человек, при этом у 11,6% – 5 из 43 чел. в анамнезе отмечалось самовольное прерывание лечения, остальные 3 чел. (7,0%) имели различные причины преждевременной отмены ХТ (беременность, обострение сопутствующего заболевания и невозможность продолжения лечения по месту жительства).

Выводы.

По результатам анализа данных наблюдения 43 больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, преждевременно завершивших курс химиотерапии выявлено, что в

данной когорте чаще встречались лица молодого трудоспособного возраста $60,5 \pm 5,6\%$ с впервые выявленным процессом (53,5%) и МЛУ МБТ (72,1%). В комплексном лечении больных отмечена высокая доля хирургических вмешательств (39,5%), большинство которых проведено в ранние сроки – до 2 месяцев были прооперированы 11,8%, на сроке 2-4 месяца – 47,1%. Высокая эффективность лечения определена по критериям прекращения бактериовыделения: к 6 месяцу химиотерапии наблюдалось у 90,7%, к 12 месяцу у всех больных (100%); и закрытия полостей распада: к 6 месяцу лечения отмечено у 38,1%, к 12 месяцу – у 95,2%.

У досрочно завершивших курс лечения пациентов продолжительность основного курса химиотерапии 6-9 месяцев составила у 20,9% наблюдаемых, 9-12 мес. – у 37,2%, 12-15 мес. – у 41,9%. Среди основных причин преждевременной отмены химиотерапии наибольшую долю составили – самовольное прекращение лечения (29,8%) и отсутствие необходимых химиопрепаратов в региональных противотуберкулезных учреждениях (25,5%).

Через 12 месяцев после завершения химиотерапии не было выявлено ни одного случая рецидива туберкулеза. К 24 месяцам наблюдения рецидивы заболевания зарегистрированы у 18,6% (8/43 больных), при этом среди данных пациентов 5 человек самовольно прекратили лечение.

Проведённое исследование по материалам реальной клинической практики показывает, что комплексное лечение больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом лёгких с использованием современных химиопрепаратов, включая бедаквилин, в сочетании с применением хирургических методов, позволяет достигать высоких показателей эффективности лечения даже в условиях вынужденной преждевременной отмены химиотерапии и создает предпосылки для дальнейшего изучения укороченных режимов терапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

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. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Sep 23; 12: 943545. DOI: 10.3389/fcimb.2022.943545
3. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Борисов С.Е., [и др.]. Оценка клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. - № 16 (2). – С.162–175. [Nikolenko NYu, Kudlay DA, Borisov SE, et al. Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance [Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance]. *Farmakoeconomika, Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology* [Farmakoeconomika, Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology]. 2023; 16(2): 162-175. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.179
4. Bi K, Cao D, Ding C, et al. The past, present and future of tuberculosis treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022 Dec 25; 51(6): 657-668. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2022-0454
5. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med.* 2007; 4: e238. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040238
6. Гайда А.И., Абрамченко А.В., Романова М.И., [и др.]. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 44-53. [Gajda AI, Abramchenko AV, Romanova MI, et al. Obosnovanie dlitel'nosti ximioterapii bol'ny'x tuberkulezom s mnozhestvennoj i preshirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудителя v Rossijskoj Federacii [Substantiation of the duration of chemotherapy for tuberculosis patients with multiple and very wide drug resistance of the pathogen in the Russian Federation]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkix* [Tuberculosis and lung diseases]. 2022; 100(12): 44-53. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53
7. Mekonnen HS, Azagew AW. Non-adherence to anti-tuberculosis treatment, reasons and associated factors among TB patients attending at Gondar town health centers, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2018 Oct 1; 11(1): 691. DOI: 10.1186/s13104-018-3789-4
8. Pontali E, Visca D, Centis R, et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2018; 24(3): 244-252. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000477
9. Клинические рекомендации: Туберкулез у взрослых. – 2024. [Klinicheskiye rekomendatsii: Tuberkulez u vzroslykh [Clinical recommendations: Tuberculosis in adults]. 2024. (In Russ.). Режим доступа [URL]: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_3
10. Комиссарова О.Г., Тихонов А.М., Шорохова В.А., [и др.]. Эффективность и безопасность короткого режима химиотерапии претоманидом у больных с лекарственной устойчивостью к М. Tuberculosis // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 4. – С. 83-90. [Komissarova OG, Tikhonov AM, Shorokhova VA, et al. E'ffektivnost' i bezopasnost' korotkogo rezhima ximioterapii pretomanidom u bol'ny'x s lekarstvennoj ustojchivost'yu k M. Tuberculosis [Efficacy and safety of short-course chemotherapy with pretomanid in patients with multiple and extensive drug resistance of M Tuberculosis]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2023; 4: 83-90. (In Russ.). DOI: 10.20333/25000136-2024-2-42-49
11. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. – 2022. – 151 с. [Klinicheskiye rekomendatsii: Tuberkulez u vzroslykh [Clinical recommendations: Tuberculosis in adults]. 2022; 151 p. (In Russ.). Режим доступа [URL]: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
12. Токтогонова А.А., Кызалакова Ж.Д., Петренко Т.И., [и др.]. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - Т. 96., № 5. - С.36-41. [Toktogonova AA, Kyzalakova ZhD, Petrenko TI, et al. Opyt primeneniya kratkosrochny'x kursov lecheniya u bol'ny'x tuberkulezom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu [Experience in the use of short-term treatment courses in patients with multidrug-resistant tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkix* [Tuberculosis and lung diseases]. 2018; 96 (5): 36-41. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ТИХОНОВ АЛЕКСЕЙ МИХАЙЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8603-68024, Scopus Author ID: 15051823500, SPIN-код: 6006-6732, канд. мед. наук, e-mail: alex13ft@bk.ru; заместитель главного врача, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2.

ЗАХАРОВ АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0628-924X, Scopus Author ID: 59118067400, SPIN-код: 7061-6024, докт. мед. наук, e-mail: yrzahan@mail.ru;

ведущий научный сотрудник отдела фтизиатрии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2.

БУРАКОВА МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0029-6297, Scopus Author ID: 57201183404, SPIN-код: 6899-1590, канд. мед. наук, e-mail: marina-burakova@mail.ru;

ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, врач-фтизиатр ФГБНУ «ЦНИИТ», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2.

ГОРДЕЕВА ОЛЬГА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7219-003X, Scopus Author ID: 57202425749, SPIN-код: 8363-9520, канд. мед. наук, e-mail: hobbetxe@mail.ru;

научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2.

КРАСНИКОВА ЕЛЕНА ВАДИМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5879-7062, Scopus Author ID: 57202418243, SPIN-код: 4252-8340, докт. мед. наук, e-mail: el.krasn@gmail.com;

заведующая 2 хирургическим отделением, ведущий научный сотрудник отдела хирургии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2.

РОМАНОВ ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2682-8108, Scopus Author ID: 59069995200, SPIN-код: 1695-1280, докт. мед. наук, e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru;

заведующий отделом фтизиатрии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

ALEXEY M. TIKHONOV, ORCID ID: 0000-0001-8603-68024, Scopus Author ID: 15051823500, SPIN code: 6006-6732, Cand. sc. med., e-mail: alex13ft@bk.ru; Deputy Chief Physician, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia.

ANDREY V. AKHAROV, ORCID ID: 0000-0003-0628-924X, Scopus Author ID: 59118067400, SPIN code: 7061-6024, Dr. sc. med., e-mail: yrzahan@mail.ru;

Leading Researcher at the Department of Phthiology, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia.

MARINA V. BURAKOVA, ORCID ID: 0000-0003-0029-6297, Scopus Author ID: 57201183404, SPIN code: 6899-1590, Cand. sc. med., email: marina-burakova@mail.ru;

Assistant Professor at the Department of Infectious Diseases with courses in Epidemiology and Phthiology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia; Phthiatrician, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia.

OLGA M. GORDEEVA, ORCID ID: 0000-0002-7219-003X, Scopus Author ID: 57202425749, SPIN code: 8363-9520, Cand. sc. med., e-mail: hobbetxe@mail.ru;

Researcher at the Center for Diagnostics and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia.

ELENA V. KRASNIKOVA, ORCID ID: 0000-0002-5879-7062, Scopus Author ID: 57202418243, SPIN code: 4252-8340, Dr. sc. med., e-mail: el.krasn@gmail.com;

Head of the 2nd Surgical Department, Leading Researcher at the Surgical Department, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia.

VLADIMIR V. ROMANOV, ORCID ID: 0000-0003-2682-8108, Scopus Author ID: 5906999520, SPIN code: 1695-1280, Dr. sc. med., e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru;

Head of the Department of Phthiology, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia.

Анализ потенциала и перспектив реализации товаров аптечного ассортимента через сеть Интернет

И.Е. Ульянова¹, С.Н. Егорова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49

Реферат. Введение. В настоящее время большую популярность приобретает интернет-торговля, продажа лекарственных препаратов через Интернет не является исключением. В научной литературе имеются результаты анализа по реализации потребительских товаров, однако определение сильных/слабых сторон, угроз и возможностей для дистанционной торговли лекарственными препаратами, а также формирование стратегии развития онлайн-торговли осуществляется впервые. **Цель исследования** – провести анализ современного состояния Интернет-аптек, а также выявить перспективы развития и возможности для улучшения сервиса при дистанционной торговле товарами аптечного ассортимента. **Материал и методы.** Объектами исследования явились данные научной литературы. В исследовании использованы методы SWOT-анализа (ГОСТ Р 58531-2019 «Управление организацией. Руководство по внедрению устойчивого менеджмента на малых и средних предприятиях»), логического, сравнительного и контент-анализа. **Результаты и их обсуждение.** Исследование выявило сильные/ слабые стороны, угрозы и возможности для интернет-торговли в целом и для дистанционной торговли товарами аптечного ассортимента на основе данных научной литературы. Дополнительно сформулированы сильные стороны интернет-торговли лекарственными препаратами (повышение доступности лекарственных средств для населения, отсутствие контакта с большими пациентами, конфиденциальность при деликатных вопросах), слабые стороны (проблемы с возвратом товаров аптечного ассортимента, недостаточный уровень фармацевтического онлайн-консультирования, отсутствие регламентированных этических принципов фармацевтического специалиста при дистанционной продаже). Сформулированы возможные угрозы: законодательные ограничения и регулирование в сфере онлайн-торговли, уязвимость к кибератакам и утечкам конфиденциальной информации, а также возможности развития технологий для обеспечения безопасности и качества продукции и инвестиции в технологии с поддержкой искусственного интеллекта. **Выводы.** Установлены возможности современного состояния Интернет-аптек, а также разработана стратегия развития интернет-торговли лекарственными препаратами. Определена и обоснована необходимость совершенствования онлайн-консультирования, а также разработка и внедрение этических принципов дистанционной торговли лекарственными препаратами и другими товарами аптечного ассортимента.

Ключевые слова: SWOT-анализ, интернет-аптеки, фармацевтическое консультирование, этические принципы. **Для цитирования:** Ульянова И.Е., Егорова С.Н. Анализ потенциала и перспектив реализации товаров аптечного ассортимента через сеть Интернет // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.90–97. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).90-97.

Analysis of the potential and prospects for selling pharmacy products via the Internet

Irina E. Ulianova¹, Svetlana N. Egorova¹

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan

Abstract. Introduction. Currently, online commerce is becoming increasingly popular, and the online sales of pharmaceuticals are not an exception. The research literature provides the findings obtained from analyses on selling consumer goods. However, the strengths, weaknesses, threats, and opportunities related to the online sales of medical products, as well as the development of an online trading strategy, are still being identified. The **aim** of this study is to analyze the current situation of online pharmacies and to identify opportunities for developing and improving services in the online sales of pharmaceuticals. **Materials and Methods.** The study subject is the research literature data and the national standard GOST R 58531-2019: Organization management. Guidelines for the implementation of sustainable management in small and medium-sized enterprises. The methods of logical and comparative analysis, as well as content analysis, were used in this study. **Results and Discussion.** The study identified strengths, weaknesses, threats, and opportunities for online commerce in general and for the remote sales of pharmacy products, based on research literature. Additionally, strengths of the online drug trade were formulated, such as increasing the availability of medications to the public and confidentiality in sensitive matters. The weaknesses include issues regarding the return of pharmaceuticals and insufficient online pharmaceutical consulting levels. Potential threats are legislative restrictions, vulnerability to cyberattacks, and leaks of confidential information. Opportunities include technology development to ensure product safety and quality, as well as investments in artificial-intelligence-supported technologies. **Conclusions.** The current state of online pharmacy has been explored, and a strategy for the future development of this field has been developed. The importance of improving online consultations has been recognized, as well as the need for establishing ethical guidelines for online sales of medications and other pharmaceuticals.

Keywords: SWOT analysis, online pharmacies, pharmaceutical consulting, ethical principles.

Введение. Анализ слабых и сильных сторон, потенциальных возможностей и угроз (SWOT-анализ) широко используется в различных направлениях фармации для совершенствования деятельности [1]. В научной литературе исследователями оцениваются сильные/слабые стороны, угрозы и возможности при разработке методических основ управления бизнес-процессами в аптечном сегменте [2], а также при проведении маркетингового анализа внутренней среды фармацевтических организаций [3]. Производители лекарственных препаратов (ЛП) создают SWOT-матрицы, которые способствуют созданию стратегии развития предприятия [4]. SWOT-анализ был использован для определения возможности развития дополнительных профессиональных компетенций фармацевтических специалистов, с целью выявления перспектив развития для повышения качества обслуживания клиентов [5], а также для оценки деятельности отделов обеспечения лекарственными препаратами лечебно-профилактических организаций [6].

В настоящее время организации, осуществляющие дистанционную торговлю ЛП в сети Интернет, нередко в фармацевтической литературе называют Интернет-аптеками [7]. Данный вид торговли и, соответственно, фармацевтической помощи, становится все более популярным в современном мире вследствие удобства и доступности совершения онлайн-покупок лекарственных препаратов, медицинских изделий, дезинфицирующих средств, биологически активных добавок к пище, предметов и средств ухода за больными и других товаров аптечного ассортимента [8].

Понимание SWOT-факторов необходимо для эффективного развития, успешной конкуренции и адаптации дистанционной торговли товарами аптечного ассортимента к изменениям на рынке.

Зарубежными исследователями (Индия) были проведены исследования в отношении аптек и интернет-аптек в Индии: определены сильные/слабые стороны, угрозы и возможности реализации фармацевтических товаров для традиционных аптек, а также проведен перекрестный SWOT-анализ, результаты которого позволяют повысить эффективность и прибыльность и снизить эксплуатационные расходы фармацевтических компаний. [9] Другими исследователями была определена оценка юзабилити (удобства и простоты пользования) сайтов интернет-аптек, а также проведено сравнение видов услуг, предлагаемых основными игроками интернет-аптек в Индии [10]. Однако перекрестный SWOT-анализ по сопоставлению внешних и внутренних факторов с дальнейшей разработкой стратегий развития дистанционной торговли ЛП и иными товарами аптечного ассортимента в отношении онлайн-аптек зарубежными учеными не проводился.

Согласно ГОСТ Р 58531-2019 «Управление организацией. Руководство по внедрению устойчивого менеджмента на малых и средних предприятиях»,

SWOT-анализ является одним из ключевых инструментов стратегического планирования, который позволяет оценить сильные и слабые стороны, а также возможности и угрозы, с которыми сталкивается компания [1]. Проведение данного анализа помогает выявить ключевые проблемы и возможности для реализации товаров аптечного ассортимента (ТАА) через сеть Интернет, что позволяет разработать эффективные стратегии по улучшению ее деятельности.

Цель исследования – провести SWOT-анализ дистанционной торговли товарами аптечного ассортимента и выявить перспективы развития, возможности и потенциальные риски для улучшения фармацевтической помощи в интернет-аптеках.

Материалы и методы.

Объекты исследования – данные научной литературы (поиск проведен в eLibrary, PubMed, по ключевым словам, «интернет-аптека», «онлайн аптека», «дистанционная торговля»).

Методы исследования – SWOT-анализ (ГОСТ Р 58531-2019 «Управление организацией. Руководство по внедрению устойчивого менеджмента на малых и средних предприятиях»), логический, сравнительный и контент-анализ.

Результаты и их обсуждение.

На основании анализа данных научной литературы и в результате логического анализа (выделено курсивом) были определены сильные и слабые стороны, угрозы и возможности, характерные для интернет-торговли потребительскими товарами в целом [11], в том числе для дистанционной торговли товарами аптечного ассортимента (*таблица 1*).

Сильные стороны интернет-торговли потребительскими товарами. Как в зарубежных источниках, так и в отечественной научной литературе было отмечено, что покупатели имеют возможность заказывать необходимые ЛП и другие группы товаров аптечного ассортимента в любое время суток, из любого места, без необходимости посещения аптеки [12, 13, 14]. Данные преимущества характерны для реализации через сеть Интернет не только лекарственных препаратов, но и для интернет-торговли в целом. Покупка ЛП онлайн позволяет сэкономить время, которое обычно тратится на поездку до аптеки, поиск нужного лекарственного препарата и ожидание в очереди [15, 16]. Многие площадки дистанционной торговли ЛП предлагают услугу доставки на дом [17, 18]. Интернет-площадки предлагают различные акции, скидки и специальные предложения для своих клиентов, что позволяет сэкономить денежные средства покупателей [19]. Оплата заказа ЛП через интернет часто происходит удобными способами, такими как банковские карты, электронные кошельки или другие онлайн-платежи, что делает процесс покупки быстрым и безопасным.

В ходе логического анализа нами отмечено, что дистанционный вид покупок позволяет сохранить конфиденциальность покупателя, так как нет необ-

Матрица SWOT-анализа интернет-торговли потребительскими товарами

Table 1

SWOT analysis matrix of online trading with consumer goods

Сильные стороны	Слабые стороны
1. Доступность и удобство для покупателей 2. Услуга доставки на дом 3. Акции и скидки, позволяющие сэкономить на покупке 4. Экономия времени 5. Более низкая цена 6. Конфиденциальность при покупке 7. Возможность сравнения цен и условий 8. Отзывы и рейтинги	1. Задержки в доставке 2. Недостаточная защита данных 3. Технический сбой
Возможности	Угрозы
1. Развитие технологий для обеспечения безопасности и качества продукции 2. Инвестиции в технологии с поддержкой искусственного интеллекта	1. Ограничения в регулировании и контроле качества продукции 2. Законодательные ограничения и регулирование в сфере онлайн-торговли 3. Уязвимость к кибератакам и утечкам конфиденциальной информации

ходимости общаться с фармацевтом при осуществлении покупки. В сети Интернет легко сравнивать цены на различные ЛП и выбирать оптимальное предложение, а также возможно сравнивать условия доставки и оплаты, что также не является специфичным критерием для интернет-торговли товарами аптечного ассортимента. Пациент может ознакомиться с отзывами и рейтингами других покупателей, принимать информированное решение при покупке, а также уточнить сведения об аптечной организации.

Слабые стороны интернет-торговли потребительскими товарами. Неспецифической слабой стороной по данным научной литературы является возможная проблема задержки в доставке заказов, а также недостаточная защита данных покупателей [20, 21, 22]. Нами дополнительно обозначена проблема зависимости интернет-торговли от технологий, так как сбой системы или технический сбой могут привести к задержкам в обработке заказов. Для лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента важное значение имеет проблема, связанная с курьерской доставкой ЛП на дом, а именно отсутствие контроля хранения, температурного и санитарного режима при транспортировке.

Одной из основных **угроз** интернет-торговли, которая отмечается в научной литературе, являются ограничения в регулировании и контроле качества продукции [23, 24, 25]. Данный внешний фактор не зависит от самих интернет-площадок и является неспецифичным. Нами дополнительно сформулирована возможная угроза конкуренции со стороны «традиционных» аптек, которая подкрепляется законодательными ограничениями в сфере онлайн-торговли, а также существует угроза нарушения конфиденциальности персональных данных покупателей. Это может привести к утечке данных и злоупотреблению в отношении их использования третьими лицами.

Согласно проведенному анализу, было выявлено, что дистанционная торговля предоставляет массу **возможностей** для пользователей и бизнеса

в целом. Во-первых, это развитие технологий для обеспечения безопасности и качества ЛП и других групп товаров аптечного ассортимента, а также возможность использования искусственного интеллекта для прогнозирования спроса, предотвращения мошенничества, анализа данных и трендов в здравоохранении и улучшения клиентского опыта.

Далее нами была сформирована матрица анализа сильных/слабых сторон, угроз и возможностей, специфичных для дистанционной торговли товарами аптечного ассортимента (таблица 2), в которой учитывались данные научной литературы, а также факторы, сформулированные авторами (курсивом).

Отечественные исследователи в научной литературе отмечают, что **сильной стороной** фармацевтической интернет-торговли является наличие сведений для потребителей об аптечной организации на аптечных онлайн-платформах [26], что способствует созданию доверия у потребителей, обеспечивает безопасность при покупке ЛП и помогает соблюдать законодательство. На сайтах аптек или в приложениях можно найти широкий выбор лекарственных препаратов, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента по доступным ценам, включая редкие или узкоспециализированные товары, которые могут быть недоступны в обычных аптеках [27, 28, 29].

В ходе логического анализа нами были дополнительно сформулированы такие факторы, относящиеся к сильным сторонам, как повышение доступности ЛП для населения, в том числе для маломобильных людей с ограниченными возможностями здоровья. Отсутствие прямого контакта с пациентами, имеющими симптомы заболеваний, наличие возможности задать деликатный вопрос в рамках ответственного самолечения конфиденциально также являются неоспоримым, на наш взгляд, преимуществом Интернет-аптек.

В отечественной и зарубежной научной литературе описываются возможные специфические для дистанционной торговли лекарственными препаратами **угрозы** как ограничения в продаже определенных категорий ЛП (например, рецептур-

Матрица SWOT-анализа дистанционной торговли товарами аптечного ассортимента

Table 2

SWOT analysis matrix of online trading with pharmacy products

Сильные стороны	Слабые стороны
1. Наличие сведений об аптечной организации на сайтах интернет-аптек 2. Широкий выбор ЛП и медицинских товаров 3. Повышение доступности ЛП для населения. 4. Отсутствие контакта с больными пациентами. Конфиденциальность при деликатных вопросах	1. Риск реализации фальсифицированных и забракованных лекарственных препаратов 2. Недостаточная доверительность со стороны потребителей 3. Недостаточная полнота предоставления информации о предоставлении информации о порядке реализации и ценах на ЛП 4. Отсутствие инструкции по медицинскому применению 5. Проблемы с возвратом товаров аптечного ассортимента 6. Отсутствие фармацевтического консультирования при онлайн-выборе потребителем и отпуске товаров аптечного ассортимента 7. Отсутствие регламентированных этических принципов фармацевтического специалиста при дистанционной продаже
Возможности	Угрозы
1. Увеличение спроса на онлайн-торговлю лекарственными препаратами 2. Предоставление качественных услуг онлайн-консультаций 3. Расширение ассортимента товаров и услуг 4. Интеграция телефармации 5. Партнерство с поставщиками медицинских услуг	1. Ограничения в продаже определенных категорий лекарственных препаратов (например, рецептурных) 2. Риск негативного воздействия на здоровье потребителей при неправильном использовании ЛП 3. Конкуренция со стороны «офлайн»-аптек и других онлайн-платформ 4. Нарушение профессиональной этики фармацевтических специалистов, работающих в сфере дистанционной торговли товарами аптечного ассортимента

ных) [30]. В исследованиях также был отмечен риск негативного воздействия на здоровье покупателей при неправильном использовании ЛП и увеличение случаев неадекватного самолечения при интернет-торговле лекарственными препаратами [31]. Нами дополнительно отмечена конкуренция со стороны «офлайн»-аптек, так как в настоящее время данный формат покупок и консультаций пользуется большим спросом. Кроме того, отсутствие сформулированных этических принципов деятельности фармацевтических специалистов в онлайн-среде может негативно повлиять на качество обслуживания и уровень доверия со стороны пациентов.

В виду увеличения доли E-commerce и всеобщей диджитализации, увеличивается спрос на онлайн-торговлю, а также расширяется ассортимент товаров и услуг, предоставляемых Интернет-аптеками. Перспективна **возможность** реализации качественных фармацевтических онлайн-консультаций, а также внедрение алгоритмов по оказанию мер и средств самопомощи, в рамках концепции ответственного самолечения. Нами отмечена возможность партнерства с поставщиками медицинских услуг (больницами, клиниками, лабораториями) для совместного предоставления комплексных услуг.

В отечественной и зарубежной научной литературе отмечают **слабые стороны** интернет-торговли лекарственными препаратами относительно недостаточной доверительности со стороны потребителей к сервисам по реализации ЛП [29, 32, 33]. Выявлен риск реализации фальсифицированных и забракованных ЛП [14, 34, 35, 36]. Однако введение маркировки «Честный знак» способствует уменьшению данных рисков, так как при получении товара сам потребитель может проверить его подлинность.

В отечественной литературе освещены такие слабые стороны фармацевтической интернет-тор-

говли как недостаточная полнота предоставления информации о порядке реализации и ценах на ЛП, а также отсутствие полной инструкции по медицинскому применению согласно Государственному реестру лекарственных средств, что может создать дополнительный риск неправильного использования лекарственных препаратов [26, 37].

В ходе логического анализа нами дополнительно сформулированы слабые стороны дистанционной торговли лекарственными препаратами. В настоящее время отсутствует единый этический кодекс фармацевтического специалиста при дистанционной продаже. Было выявлено, что в российском этическом кодексе фармацевтического работника, а также кодексе, установленном Международной фармацевтической организацией (FIP), отсутствуют положения для интернет-торговли [38, 39]. Исполнительным комитетом по фармацевтической практике FIP создана рабочая группа по этике [40], так как наличие этических стандартов Интернет-аптек играет важную роль в защите потребителей и обеспечения безопасности их здоровья, учитывает не только правила внутренней этики сотрудников организации, но и этические нормы в общении с клиентами, требования к рекламному контенту, стандарты в отношении уважения к конечному потребителю [41]. Установление четкого этического кодекса для Интернет-аптек поможет снизить риски и обеспечить надежность для пациентов, пользующихся услугами онлайн-аптек.

Нами дополнительно было выявлено, что в случае возникновения проблем с заказанным ЛП через сеть Интернет, процесс возврата или замены товара может быть затруднен. Данная возможность для офлайн-покупок регламентируется Законом №2300-1 «О защите прав потребителей», однако эксперты отметили, что на сайтах правила не обозначены [42].

В научной литературе отмечается отсутствие полноценного фармацевтического консультирования онлайн при дистанционной торговле товарами аптечного ассортимента. При проведении очного и интернет-анкетирования 200 потребителей отечественными авторами было выявлено, что у 53% респондентов имелась потребность в получении качественной и достоверной информации по вопросам ответственного самолечения [43]. В ходе исследования были установлены причины, снижающие качество фармацевтических консультаций, а именно недостаток знаний у фармацевтических специалистов, а также недостаток времени на проведение самого консультирования. Данные проблемы, возникающие в традиционных «офлайн»-аптеках, возможно эффективно решить в рамках дистанционной торговли ЛП, используя алгоритмы фармацевтического онлайн-консультирования. Учитывая актуальность и необходимость создания алгоритмов, которая подтверждается фармацевтическими специалистами [44], можно утверждать о важности стандартизации и унификации проведения фармацевтического консультирования как в офлайн, так и в онлайн формате [45].

В отличие от похода в аптеку, где пациент обязан получить фармацевтическую консультацию согласно Профессиональному стандарту «Провизор» [46], при онлайн-покупке лекарственных препаратов, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента покупатель может лишиться возможности задать вопросы и получить профессиональный совет ввиду отсутствия данной функции на сайте. Действительно, отличительной чертой дистанционной покупки ЛП и других товаров аптечного ассортимента является отсутствие стадии фармацевтического консультирования потребителя, а ведь это является неотъемлемым условием работы аптечных организаций [47, 48]. Отечественные научные исследователи подтверждают, что одной

из основных причин, по которой покупатели предпочитают традиционные аптеки, а не приобретение препаратов через сеть Интернет – отсутствие консультации фармацевтическими работниками [49].

Потребители достаточно высоко оценивают важность наличия фармацевтического консультирования, о чем свидетельствует исследование специалистов «Левада-Центра» [29]. При опросе более 1600 человек сельского и городского населения было выявлено, что одной из причин отказа покупателей от приобретения ЛП онлайн стало отсутствие возможности личной консультации от фармацевта.

Негативное отношение к онлайн покупкам также подтверждается и в научных исследованиях. Установлено, что 68,6% фармацевтических специалистов считают, что одна из основных причин, которая ограничивает использование дистанционной реализации товаров аптечного ассортимента является отсутствие возможности фармацевтического онлайн-консультирования [6].

Согласно ГОСТ Р 58531-2019, в результате проведения SWOT-анализа нами были представлены различные варианты стратегии развития реализации товаров аптечного ассортимента в сети Интернет (таблица 3).

Сопоставлении сильных сторон и возможностей (СиВ), а также сильных сторон и угроз (СиУ) обуславливают необходимость разработки стандартизованных алгоритмов по предоставлению качественного фармацевтического онлайн-консультирования, которые позволят улучшить эффективность работы фармацевтических специалистов, обеспечивая рекомендации для консультирования пациентов в онлайн-формате. Стратегия слабых сторон и возможностей (СлВ) подразумевает разработку этических принципов продвижения лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента в сети Интернет. В рамках разработки стратегии слабые стороны и угрозы (СлУ) было выявлено, что ис-

Таблица 3

Стратегии развития интернет-торговли товарами аптечного ассортимента

Table 3

Strategies for the development of online pharmacy trading

Стратегия Сильные стороны / Возможности	Стратегия Слабые стороны / Возможности
Используя широкий спектр имеющихся функций, применяемых на сайтах Интернет-аптек, а также стандартизированных алгоритмов по предоставлению качественного фармацевтического консультирования онлайн, можно увеличить спрос покупателей, а также увеличить лояльность постоянных пользователей.	В настоящее время присутствует недостаточная доверительность со стороны потребителей к онлайн-аптекам, поэтому интеграция телефармации и предоставление качественного фармацевтического консультирования позволит повысить доверие потребителей к онлайн-аптекам. Прозрачность в отношениях с клиентами и соблюдение этического кодекса фармацевтического специалиста при дистанционной продаже лекарственными препаратами и иными товарами аптечного ассортимента способствуют укреплению репутации компаний и обеспечивает надежность для клиентов.
Стратегия Сильные стороны / Угрозы Несмотря на наличие конкуренции традиционных аптек, онлайн-торговля предоставляет массу возможностей. Повышение юзабилити сайтов интернет-аптек можно достичь путем оказания качественного фармацевтического консультирования онлайн. Проведение обучения фармацевтических специалистов по вопросам этических принципов и правилам работы в интернет-аптеке позволит улучшить пользовательский опыт и повысить качество оказываемых услуг.	Стратегия Слабые стороны / Угрозы У интернет-торговли есть риск негативного воздействия на здоровье покупателей при неправильном использовании лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента. Внедрение новых технологий, таких как искусственный интеллект, а также регламентация объема информации для потребителя, которая должна быть представлена на сайтах Интернет-аптек, помогут повысить эффективность и безопасность онлайн-торговли товарами аптечного ассортимента.

пользование технологий искусственного интеллекта в онлайн-торговле аптечными товарами может привести к значительным улучшениям в эффективности бизнеса и безопасности для покупателей.

Выводы.

В результате исследования были определены сильные/слабые стороны, угрозы и возможности реализации товаров аптечного ассортимента в сети Интернет, и разработана стратегия развития фармацевтической интернет-торговли. Установлено, что ввиду высокого роста спроса на дистанционную торговлю товарами аптечного ассортимента, для эффективной онлайн-реализации необходимо обеспечить надлежащее онлайн-консультирование, которое позволит обеспечить оказание фармацевтической помощи на должном уровне, а также улучшить взаимодействие пользователя с сайтами интернет-аптек.

Полученные результаты обуславливают необходимость разработки и внедрения этических принципов дистанционной торговли лекарственными препаратами и другими товарами аптечного ассортимента.

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. ГОСТ Р 58531-2019. Управление организацией. Руководство по внедрению устойчивого менеджмента на малых и средних предприятиях. – М.: Стандартинформ, 2019. – 23 с. [GOST R 58531-2019: Upravleniye organizatsiyey; Rukovodstvo po vnedreniyu ustoychivogo menedzhmenta na malyykh i srednikh predpriyatiyakh [Organization management; Guidelines for the implementation of sustainable management in small and medium-sized enterprises]. Moskva: Standartinform [Moscow: Standartinform]. 2019; 23 p. (In Russ.). Режим доступа [URL]: <https://files.stroyinf.ru/Data/718/71805.pdf>
2. Афанасьева Т.Г. Разработка методических основ управления бизнес-процессами в аптечном сегменте фармацевтического рынка (на примере лекарственных растительных препаратов): автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук: 14.04.03 / Афанасьева Татьяна Гавриловна; [Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов]. – Москва, 2014. – 47 с. [Afanaseva TG. Razrabotka metodicheskikh osnov upravleniya biznes-processami v aptechnom segmente farmacevticheskogo rynka (na primere lekarstvennykh rastitel'nykh preparatov): avtoreferat doktora farmacevticheskikh nauk [Development of methodological foundations for business process management in the pharmacy segment of the pharmaceutical market (using the example of herbal medicines): abstract of a dissertation by a doctor of pharmaceutical sciences]. Moskva: Rossiyskiy universitet druzhby narodov [Moscow: Peoples' Friendship University of Russia]. 2014; 47 p. (In Russ.).]
3. Габдулхакова А.И. Маркетинговый анализ внутренней среды фармацевтических организаций // Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2015. – № 17. – С.179-185. [Gabdulhakova AI. Marketingovyy analiz vnutrenney sredy farmacevticheskikh organizatsiy [Marketing analysis of the internal environment of pharmaceutical organizations]. Prioritetnye nauchnye napravleniya: ot teorii k praktike [Priority scientific directions: from theory to practice]. 2015; 17: 179-185. (In Russ.).]
4. Мельникова А.С. Определение приоритетов цифровой системы подготовки и переподготовки кадров фармацевтической промышленности Пермского края // Шумпетеровские чтения: материалы VII Междунар. науч.- практ. конф. – Пермь, 2017. – С.161-171. [Mel'nikova AS. Opredeleniye prioritetov cifrovoj sistemy podgotovki i perepodgotovki kadrov farmacevticheskoy promyshlennosti Permskogo kraja [Defining the priorities of the digital system of training and retraining of pharmaceutical industry personnel in the Perm Region]. Perm: Shumpeterovskie chteniya: materialy VII Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Perm: Schumpeter Readings: materials of the VII International Scientific and Practical Conference]. 2017; 161-171. (In Russ.).]
5. Тарабукина С.М., Дремова Н.Б. Перспективы развития дополнительных профессиональных компетенций фармацевтического персонала // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С.103-105. [Tarabukina SM, Dremova NB. Perspektivy razvitiya dopolnitel'nykh professional'nykh kompetentsiy farmacevticheskogo personala [Prospects for the development of additional professional competencies of pharmaceutical personnel]. Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya [Modern organization of drug provision]. 2021; 8 (1): 103-105. (In Russ.). DOI: 10.30809/solo.1.2021.35]
6. Турсуматова Ш.Л., Шобабаева А.Р., Жалимова З.О., [и др.]. Особенности деятельности клинического фармацевта в лечебно-профилактических организациях города Алматы // Вестник КазНМУ. – 2020. – Т. 2, № 1. – С.542-546. [Tursumatova ShL, Shopabaeva AR, Zhalimova ZO, et al. Osobennosti dejatel'nosti klinicheskogo farmacevta v lechebno-profilakticheskikh organizatsiyah goroda Almaty [Features of the clinical pharmacist's activity in medical and preventive organizations of Almaty city]. Vestnik KazNMU [Bulletin of KazNMU]. 2020; 2 (1): 542-546. (In Russ.).]
7. Лобова Е.Д., Смолина В.А. Использование Интернет-технологий при оказании фармацевтической помощи // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С.322-326. [Lobova ED, Smolina VA. Ispolzovanie Internet-tehnologij pri okazanii farmacevticheskoy pomoshhi [The use of Internet technologies in the provision of pharmaceutical care]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal [Saratov Scientific Medical Journal]. 2014; 10 (2): 322-326. (In Russ.).]
8. Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. [Federal'nyj zakon №61 "Ob obrashhenii lekarstvennykh sredstv" [Electronic resource] (In Russ.). Режим доступа [URL]: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/
9. Wahab SN, Ahmed N, Ab Talib MS. An overview of the SWOT analysis in India's pharmaceutical supply chain. Arab Gulf Journal of Scientific Research. 2023; 42 (3): 771-787. DOI: 10.1108/AGJSR-03-2023-0102
10. Jain A, Stafard A. Online Pharmacy in India-A SWOT Analysis. Parishodh Journal. 2020; 9 (3): 4464-4479.
11. ГОСТ Р 57489-2017. Руководство по добросовестной практике продажи товаров дистанционным способом с использованием сети Интернет. – М.: Стандартин-

- форм. – 2017. [GOST R 57489-2017: Rukovodstvo po dobrosovestnoj praktike prodazhi tovarov distancionnym sposobom s ispol'zovaniem seti Internet [GOST R 57489-2017: Guidelines on diligent practice for selling goods by electronic shopping]. Moskva: Standartinform [Moscow: Standartinform]. 2017. (In Russ.). Режим доступа [URL]: <https://docs.cntd.ru/document/1200145762>
12. Fatima S, Malpani R, Sodhi S, et al. E-Buying of Medicines: Trends and Factors Influencing Online Pharmacy. *International Journal of Marketing & Business Communication*. 2019; 8 (2): 01-07.
 13. Shinc K. Advantages of Online Pharmacies: Convenience and Accessibility. *J Pharm Care Health Syst*. 2024; 11:327. DOI: 10.35248/2376-0419.24.11.327
 14. Интернет-аптека как новая форма реализации лекарственных препаратов // Бизнес. Образование. Право. – 2021. – Т. 1, № 54. – С.204-210. [Turchenkova ES, Kovalenko NV. Internet-apteka kak novaya forma realizatsii lekarstvennykh preparatov [Internet pharmacy as a new form of medication sales]. *Biznes; Obrazovanie; Pravo* [Business; Education; Law]. 2021; 1 (54): 204—210. (In Russ.). DOI: 10.25683/VOLBI.2021.54.160
 15. Six Benefits of Online Pharmacy over Conventional Pharmacy. [Электронный ресурс], 10.07.2024. URL: <https://www.hngapp.co.zm/blog/6-benefits-of-online-pharmacy-over-conventional-pharmacy>
 16. Большинство россиян готовы заказать лекарства в онлайн аптеке вместо посещения офлайн аптеки // Исследование Rambler&CO и Сбер ЕАптеки. [Bol'shinstvo rossijan gotovy zakazat' lekarstva v onlajn apteke vmesto poseshheniya oflajn apteki [Most Russians are ready to order medicines at an online pharmacy instead of visiting an offline pharmacy]. *Issledovanie Rambler&CO i Sber EАpteki* [Rambler&CO and Sber Pharmacy Research]. (In Russ.). Режим доступа [URL]: <https://news.rambler.ru/community/48884703-issledovanie-rambler-co-i-sber-eapteki-bolshinstvo-rossijan-gotovy-zakazat-lekarstva-v-onlayn-apteke-vmesto-posesheniya-oflajn-apteki/>
 17. Advantages and Disadvantages of E-Pharmacy. 23.07.2024. URL: <https://www.tigahealth.com/advantages-and-disadvantages-of-e-pharmacy/>
 18. Ndem E, Udoh A, Awofisayo O, et al. Consumer and Community Pharmacists' Perceptions of Online Pharmacy Services in Uyo Metropolis, Nigeria. *Innov Pharm*. 2019; 10 (3): 18. DOI: 10.24926/iip.v10i3.1774
 19. Cherecheş M, Popa C. Online pharmacy: customer profiling. *Acta Medica Marisiensis*. 2021; 67 (4): 1-1. DOI: 10.2478/amma-2021-0031
 20. Kuzma J. Web vulnerability study of online pharmacy sites. *Informatics for health & social care*. 2011; 36 (1): 20-34. DOI: 10.3109/17538157.2010.520418
 21. Baokar S, Golande O, Patil R. Pros and cons of online pharmacy. Conference: Innopharm 2. 2017; Vol. 2. URL: https://www.researchgate.net/publication/314284794_PROS_AND_CONS_OF_ONLINE_PHARMACY
 22. Россияне оказались не готовы к онлайн-продаже лекарств? [Электронный ресурс]. [Rossijane okazalis' ne gotovy k onlajn-prodazhe lekarstv? [Elektronnyj resurs]. [The Russians were not ready for online sale of medicines? [Electronic resource] (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://e-pepper.ru/news/rossiyane-okazalis-ne-gotovy-k-onlayn-prodazhe-lekarstv.html>
 23. Gabay M. Regulation of Internet Pharmacies: A Continuing Challenge. *Hospital Pharmacy*. 2015; 50 (8): 681-682. DOI: 10.1310/hpj5008-681
 24. Saraswat S, Jain R, Awasthi S. Online pharmacies: an emerging trend in Indian healthcare scenarios. *Journal of emerging technologies and innovative research*. 2020; 7 (9): 240-244.
 25. Viswanath P. Will e-pharmacy regulation see the light of day? [Electronic resource]. URL: <https://www.moneycontrol.com/europe/?url=https://www.moneycontrol.com/news/business/will-e-pharmacy-regulation-see-the-light-of-day-4624001.html>
 26. Лукоянова И.Е., Егорова С.Н. Анализ соблюдения требований надлежущей аптечной практики по фармацевтическому консультированию в отношении ОТС-препаратов на сайтах интернет-аптек // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 3. – С.14-21. [Lukoyanova IE, Egorova SN. Analiz soblyudeniya trebovaniy nadlezhashchey aptechnoy praktiki po farmatsevticheskomu konsul'tirovaniyu v otnoshenii OTC-preparatov na saytakh internet-aptek // Современная организация лекарственного обеспечения [Modern organization of drug provision]. 2021; 8 (3): 14-21. (In Russ.). DOI: 10.30809/solo.3.2021.2
 27. Montoya I, Jano E. Online pharmacies: safety and regulatory considerations. *International Journal of Health Services*. 2007; 37 (2): 279-289. DOI: 10.2190/1243-P8Q8-6827-H7TQ
 28. Prashanti G, Sravani S, Noorie S. A Review on Online Pharmacy. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2017; 12 (3): 32-34. DOI: 10.9790/3008-1203043234
 29. Покупка лекарств в Интернете [Электронный ресурс]. [Pokupka lekarstv v Internete [Elektronnyj resurs]. [Purchase of medicines on the Internet [Electronic resource]]. Режим доступа [URL]: <https://www.levada.ru/2020/02/11/pokupka-lekarstv-v-internete/print> (accessed - 23.07.2024). (In Russ.).
 30. Spain J, Siegel C, Rosemary R. Selling drugs online: Distribution-related legal/ regulatory issues. *International Marketing Review*. 2001; 18 (4): 432-449. DOI: 10.1108/EUM0000000005935
 31. Данагулян Г.Г., Сбоева С.Г. Консультационные сценарии дистанционной передачи информации о рациональном использовании лекарств // Фармация. – 2016. – Т. 65, № 6. – С.39–42. [Danaguljan GG, Sboeva SG. Konsultacionnye scenarii distancionnoj peredachi informacii o racionalnom ispolzovanii lekarstv [Consultative scenarios for remote transmission of information on rational use of drugs]. *Farmacija* [Pharmacy]. 2016; 65 (6): 39-42. (In Russ.).
 32. Crawford S. Internet Pharmacy: Issues of Access, Quality, Costs, and Regulation. *Journal of medical systems*. 2003; 27 (1): 57-65. DOI: 10.1023/A:1021009212905
 33. Chordiya S, Garge B. E-pharmacy vs conventional pharmacy. *IP Int J Compr Adv Pharmacol*. 2019; 3 (4): 121–123. DOI: 10.18231/2456-9542.2018.0027
 34. O'Hagan A, Garlington A. Counterfeit drugs and the online pharmaceutical trade, a threat to public safety. *Forensic Research & Criminology International Journal*. 2018; 6 (3): 151-158. DOI: 10.15406/frcij.2018.06.00200
 35. Fittler A, Vida RG, Rádics V, Botz L. A challenge for healthcare but just another opportunity for illegitimate online sellers: Dubious market of shortage oncology drugs. *PLoS One*. 2018; 13 (8): 1–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0203185
 36. Шабров Р.В., Шадрин А.Д., Никитина М.И. Правовые аспекты продвижения лекарственных средств // Ремедиум. – 2017. – Т. 2, № 1. – С.8-21. [Shabrov RV, Shadrin AD, Nikitina MI. Pravovye aspekty prodvizheniya lekarstvennykh sredstv [Legal aspects of the promotion of medicines]. *Remedium* [Remedium]. 2017; 2 (1): 8-21. (In Russ.). DOI: 10.21518/1561-5936-2017-1-2-8-21
 37. Ульянова И.Е., Егорова С.Н. Разработка комплекса предложений по улучшению взаимодействия пользователя с сайтом интернет-аптек // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2023. – Т.

- 10, № 2. – С.5-10. [Ulianova IE, Egorova SN. Razrabotka kompleksa predlozheniy po uluchsheniyu vzaimodeystviya pol'zovatelya s saytom internet-aptek [Development of a set of proposals to improve user interaction with online pharmacy websites]. Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya [Modern organization of drug provision]. 2023; 10 (2): 5-10. (In Russ.]. DOI: 10.30809/solo.2.2023.1
38. Лопатин П.В. под ред. Этический кодекс фармацевтического работника России. – М.: Медицина, 1996. – [Eticheskiy kodeks farmaceuticheskogo rabotnika Rossii [The Ethical code of the pharmaceutical worker of Russia]. Medicina [Medicine]. 1996. (In Russ.]. Режим доступа [URL]:https://med7.net/info/eticeskiy_kodeks_farmazevticeskogo_rabotnika_rossii/?ysclid=m7aatr9u_zb711820378
39. International Pharmaceutical Federation. FIP statement of professional standards – code of ethics for pharmacists. 2024. URL: www.fip.org/statements
40. FIP. Reference Document. Pharmacist ethics and professional autonomy: imperatives for keeping pharmacy aligned with the public interest. International Pharmaceutical Federation (FIP). 2014. URL: www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=358&table_id=
41. Глаз Р.А., Шамаева Е.Ф. Разработка универсальной модели кодекса профессиональной этики для организаций в сфере интернет-маркетинга // Вестник университета. – 2022. – № 2. – С.14–25. [Glaz RA, Shamaeva EF. Razrabotka universal'noj modeli kodeksa professional'noj jetiki dlja organizacij v sfere internet-marketinga [Development of a universal model of the code of professional ethics for organizations in the field of Internet marketing]. Vestnik universiteta [Bulletin of the University]. 2022; 2: 14-25. DOI: 10.26425/1816-4277-2022-2-14-25
42. Федеральный закон о защите прав потребителей № 2300-1 [Электронный ресурс]. [Federal'nyj zakon o zashhite prav potrebitelej № 2300-1 [Electronic resource]. [Federal Law on Consumer Protection No 2300-1 [Electronic resource] (In Russ.]. Режим доступа [URL]: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/
43. Чупандина Е.Е., Куролап М.С., Терновая Н.А. Выявление резервов повышения эффективности фармацевтического консультирования населения // Сеченовский вестник. – 2017. – № 3. – С.70-73. [Chupandina EE, Kurolap MS, Ternovaya NA. Vyyavleniye rezervov povysheniya effektivnosti farmatsevticheskogo konsul'tirovaniya naseleniya [Identification of reserves for increasing the effectiveness of pharmaceutical counseling of the population]. Sechenovskiy vestnik [Sechenovsky Bulletin]. 2017; 3: 70-73. (In Russ.].
44. Соболева М.С., Лоскутова Е.Е., Косова И.В., [и др.]. Проблемы фармацевтического консультирования и пути их решения: стандартизация, обучение, адаптация информации // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – Т. 29, № 3. – С.11–18. [Soboleva MS, Loskutova EE, Kosova IV, et al. Problemy farmaceuticheskogo konsul'tirovaniya i puti ih resheniya: standartizatsiya, obuchenie, adaptatsiya informatsii [Problems of pharmaceutical consulting and ways to solve them: standardization, training, adaptation of information]. Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv [Issues of quality assurance of medicines]. 2020; 29 (3): 11-18. (In Russ.]. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.20.16.011
45. Кугач В.В., Тарасова Е.Н., Куницкий В.С. Фармацевтическое консультирование посетителей аптек при рините и боли в горле // Вестник фармации. – 2014. – Т. 65, № 3. – С.15-30. [Kugach VV, Tarasova EN, Kunickij VS. Farmaceuticheskoe konsul'tirovanie posetitelej aptek pri rinite i boli v gorle [Pharmaceutical consulting for pharmacy visitors with rhinitis and sore throat]. Vestnik farmatsii [Bulletin of pharmacy]. 2014; 65 (3): 15-30. (In Russ.].
46. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 09.03.2016 № 91н об утверждении профессионального стандарта «Провизор». [Prikaz Ministerstva truda i social'noj zashhity RF ot 09/03/2016 № 91n ob utverzhdanii professional'nogo standartar «Provizor» [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of 09/03/2016 No 91n on the approval of the professional standard "Pharmacist" (In Russ.]. Режим доступа [URL]: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71274236/>
47. Романова А.Э. Дистанционная реализация лекарственных средств как возможная новелла в российском законодательстве // Вестник ННГУ. – 2019. – № 3. – С.120-124. [Romanova AE. Distantsionnaya realizatsiya lekarstvennykh sredstv kak vozmozhnaya novella v rossiyskom zakonodatel'stve [Distance selling of medicinal products as a possible innovation in Russian legislation]. Vestnik NNGU [NNSU Herald]. 2019; 3: 120-124. (In Russ.].
48. Шевырёв Д.Н., Тюкалова Н.М. Юридические аспекты интернет-торговли лекарственными средствами // Вестник Казанского юридического института МВД России. – 2015. – № 3. – С.49-53. [Shevyryov DN, Tyukalova NM. Yuridicheskiye aspekty internet-torgovli lekarstvennymi sredstvami [Legal aspects of online trading of medicinal products]. Vestnik Kazanskogo yuridicheskogo instituta MVD Rossii [Bulletin of the Kazan Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia]. 2015; 3: 49-53. (In Russ.].
49. Занина И.А. Дистанционная торговля лекарственными препаратами: ограничения и перспективы // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – № 3. – С.4-10. [Zanina IA. Distantsionnaya trgovlya lekarstvennymi preparatami: ogranicheniya i perspektivy [Distance selling of medicinal products: limitations and prospects]. Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv [Issues of ensuring the quality of medicinal products]. 2020; 3: 4-10. (In Russ.]. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.92.71.010

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

УЛЬЯНОВА ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-1142-9430, e-mail: lukoianovalrina@gmail.com;
аспирант Института фармации, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: 8-843-236-06-52.

ЕГОРОВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7671-3179, докт. фармац. наук, профессор, e-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru;
заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-236-06-52.

ABOUT THE AUTHORS:

IRINA E. ULIANOVA, ORCID ID: 0000-0002-1142-9430, e-mail: lukoianovalrina@gmail.com;
Postgraduate Student, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(843) 236-06-52.

SVETLANA N. EGOROVA, ORCID ID: 0000-0001-7671-3179, Dr. sc. pharm., Professor, e-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru;
Deputy Director for Educational Activities of the Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-843-236-06-52.

Интерпретируемые модели машинного обучения как инструмент объяснения прогнозных оценок в кардиологии

К.И. Шахгельдян^{1,2}, В.Ю. Рублев^{1,3}, Н.С. Куксин¹, Р.Л. Пак¹, Б.И. Гельцер¹

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к.25

²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Россия, 690014, Приморский край, г. Владивосток, ул. Гоголя, д. 41

³ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница №1», Россия, 690091, Приморский край, г. Владивосток, ул. Алеутская, д. 57

Реферат. Введение. Внутригоспитальная летальность при выполнении коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца варьирует от 1 до 6%. В последние годы для прогнозирования внутригоспитальной летальности после коронарного шунтирования все чаще используют методы машинного обучения, широкое внедрение которых в клиническую практику ограничено непрозрачностью результатов прогноза. **Цель исследования** – разработка интерпретируемых моделей машинного обучения для прогнозирования внутригоспитальной летальности у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на основе многоуровневой категоризации непрерывных предикторов. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное исследование по данным 1504 историй болезни пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Было выделено 2 группы лиц, первая из которых включала 79 (5,3%) больных, умерших в стационаре, вторая – 1425 (94,7%) – с благоприятным исходом операции. Для отбора предикторов использовали методы статистического анализа, разработка моделей выполнялась с помощью методов машинного обучения (многофакторной логистической регрессии, случайного леса, стохастического градиентного бустинга). Для многоуровневой категоризации предикторов использовали методы оптимизации на сетке и метод аддитивного объяснения Шепли. **Результаты и их обсуждение.** По результатам многоступенчатого анализа показателей клинико-функционального статуса больных ишемической болезнью сердца были выделены, валидированы и категоризованы предикторы внутригоспитальной летальности. Прогностические модели внутригоспитальной летальности с многоуровневой категоризацией предикторов превосходили по точности модели с предикторами в непрерывной форме (AUC 0.882 vs 0.856) и обеспечивали возможность клинической интерпретации генерируемых заключений. **Заключение.** Разработаны интерпретируемые прогностические модели машинного обучения, основным элементом которых являлась многоуровневая категоризация предикторов внутригоспитальной летальности. Данный подход отличался высокой точностью и объяснимостью результатов прогнозирования, что позволяет использовать его при других заболеваниях кардиологического профиля.

Ключевые слова: прогностические модели, многоуровневая категоризация, внутригоспитальная летальность, коронарное шунтирование, метод аддитивного объяснения Шепли.

Для цитирования: Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю., Куксин Н.С., [и др.]. Интерпретируемые модели машинного обучения как инструмент объяснения прогнозных оценок в кардиологии // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.98–106. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).98-106.

Interpretable machine learning models as an instrument for explaining predictive assessments in cardiology

Karina I. Shakhgeldyan^{1,2}, Vladislav U. Rublev^{1,3}, Nikita S. Kuksin¹, Regina L. Pak¹, Boris I. Geltser¹

¹Far Eastern Federal University, 10/25 Ajax Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia

²Vladivostok State University, 41 Gogolya Str., 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia

³Regional Clinical Hospital No. 1, 57 Aleutskaya Str., 690091 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia

Abstract. Introduction. In-hospital mortality during coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease varies from 1 to 6%. In recent years, machine learning methods have been increasingly used to predict in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting. However, their widespread implementation in clinical practice is limited by the non-transparency of the predictive results. **Aim.** The aim of the study is to develop interpretable machine learning models for predicting in-hospital mortality in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting, based on the multi-level categorization of continuous predictors. **Materials and Methods.** A single-center retrospective study was conducted using data from 1504 case histories of patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. Two groups were identified: The first one included 79 (5.3%) patients who had died in the hospital, and the second one included 1425 (94.7%) patients with favorable coronary artery bypass grafting outcomes. Statistical analysis methods were used to select predictors, and models were developed using machine learning methods, such as multivariate logistic regression, random forest, and stochastic gradient boosting. Grid search optimization and the Shapley additive explanation method were used for the multi-level categorization of predictors. **Results and Discussion.** As a result of the multi-step analysis of the clinical and functional status indicators in patients with coronary artery disease,

in-hospital mortality predictors were identified, validated, and categorized. Predictive models of in-hospital mortality with multi-level categorization of predictors surpassed the models with continuous predictors in terms of performance (AUC 0.882 vs 0.856) and provided clinical interpretability of the generated conclusions. **Conclusions.** Interpretable predictive machine learning models have been developed, with the main element being the multi-level categorization of in-hospital mortality predictors. This approach was characterized by high accuracy and interpretability of the prediction results, which allows using it for other cardiological conditions.

Keywords: predictive models, multi-level categorization, in-hospital mortality, coronary artery bypass grafting, Shapley additive explanation method.

For citation: Shakhgeldyan, K.I.; Rublev, V.U.; Kuksin, N.S.; et al. Interpretable machine learning models as an instrument for explaining predictive assessments in cardiology. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 98-106. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).98-106.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) доминирует среди причин смертности населения в большинстве стран мира [1]. Коронарное шунтирование (КШ) относится к одной из основных хирургических технологий восстановления коронарного кровотока при ИБС [2]. Вместе с тем внутригоспитальная летальность (ВГЛ) при выполнении КШ варьирует в диапазоне от 1 до 6%, что зависит от возраста больных, спектра и тяжести сопутствующих заболеваний и других факторов [3]. В современной клинической практике для стратификации риска ВГЛ после КШ используются шкалы, разработанные с помощью многофакторной логистической регрессии (МЛР): Euroscore II [4], The Society of Thoracic Surgeons [5], NATCH [6]. В последние годы для прогнозирования ближайших и отдаленных результатов КШ помимо МЛР все чаще используют более широкий спектр методов машинного обучения (МО). Показана, в частности, прогностическая эффективность алгоритмов стохастического градиентного бустинга (СГБ), случайного леса (СЛ) и деревьев решений [7-9]. В большинстве исследований для разработки прогностических моделей в клинической медицине используются предикторы в непрерывной форме. Основным недостатком этих моделей является непрозрачность генерируемых прогнозов, что ограничивает их широкое внедрение в повседневную врачебную практику. В последние годы внимание исследователей сосредоточено на разработке интерпретируемых моделей МО, предикторы которых представлены в категориальной форме [10]. В ряде публикаций показано, что многоуровневая категоризация является приоритетным методом поиска пороговых значений предикторов, обеспечивающим высокую точность прогнозирования и объяснимость его результатов [11]. В настоящей работе на примере оценки вероятности ВГЛ у больных ИБС после планового КШ анализируется предсказательная ценность интерпретируемых моделей МО и возможность трансляции данного подхода для прогностических исследований при других заболеваниях кардиологического профиля.

Цель исследования. Разработка интерпретируемых моделей МО для прогнозирования ВГЛ у больных ИБС после КШ на основе многоуровневой категоризации непрерывных предикторов.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование с использованием базы данных больных ИБС после КШ. Было обработано 1504 электронных историй болезни пациентов (1152 мужчин и 352 женщин) со

стабильной ИБС в возрасте от 35 до 83 лет с медианой (Ме) 64 года и межквартильным интервалом (59; 69), поступивших для планового КШ в кардиохирургическое отделение «Приморская краевая клиническая больница № 1» г. Владивостока в период с 2008 по 2023 гг [12]. Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В первую из них вошли 79 (5,3%) больных, умерших в стационаре в течении 30 суток после операции (ВГЛ), во вторую – 1425 (94,7%) пациентов с благоприятным исходом КШ. Критерии включения в исследование: больные со стабильной ИБС и подтвержденной необходимостью планового изолированного КШ. Критерии невключения: больные с острым коронарным синдромом и эндоваскулярной реваскуляризацией. Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом ДВФУ № 1 от 08.12.2021. Дооперационный клинико-функциональный статус больных оценивали в первые сутки стационарного лечения с помощью 150 факторов, наиболее значимые из которых представлены в таблице 1. Анализировали анамнестические данные, эхокардиографические индикаторы, в том числе фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), продольный размер правого предсердия (ППП), диаметр правого предсердия (ДПП), диаметр левого предсердия (ДЛП), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), концентрацию креатинина в крови и др. Конечная точка исследования была представлена показателем ВГЛ после КШ от всех причин в форме категориального бинарного признака («отсутствие» или «развитие»).

Распределение данных по тесту Колмогорова-Смирнова отличалось от нормального, в связи с чем использовали непараметрические методы статистики. Показатели были представлены медианой (Ме) и межквартильными интервалами (Q1; Q3), для межгрупповых сравнений непрерывных переменных применяли тест Манна-Уитни, а для категориальных – χ^2 . Отношение шансов (ОШ) и их 95% ДИ рассчитывали точным тестом Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

Прогностические модели ВГЛ с предикторами в непрерывной форме разрабатывали методами МЛР, СЛ и СГБ. Модели, в которых использовались категориальные предикторы, разрабатывали только на основе МЛР и СГБ. Качество моделей оценивали по 6 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen), специфичность (Spec), F1-score, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV).

Для дихотомизации потенциальных предикторов использовали методы оптимизации на сетке с шагом $\Delta = (\max - \min) / 100$: минимизацию p-value – Min(p-value), максимизацию AUC – Max(AUC), квантили, метод центроидов [13] и аддитивного объяснения Шепли (SHAP) [14]. Последний применяли также для оценки степени влияния предикторов модели на конечную точку. Для выполнения многоуровневой категоризации нами предложено 2 новых подхода. Первый из них предполагал использование пороговых значений, полученных по результатам анализа SHAP-value (рисунки). Второй, мультиметрический, объединял все пороговые значения, выделенные при дихотомизации показателей различными методами, в том числе многоуровневой категоризации по SHAP. При этом близкие пороговые значения объединялись в одно путем усреднения. Кроме того, в работе применяли 2 процедуры категоризации, предложенные ранее [13, 15]. В первой использовали медианы анализируемых факторов в группах сравнения и равноудаленные от них значения (центроиды), с помощью которых выделяли 4 категории для каждого показателя [13]. Вторая процедура была связана с выделением 4-х категорий для каждой переменной по результатам оценки их медиан, 2 и 3 квантили [15].

Датасет был разделен на 2 выборки: для обучения и кросс-валидации – 80%; для итогового тестирования – 20%. Процедура обучения и кросс-валидации выполнялась методом стратифицированного k-Folders на 7 выборках. Усредненные метрики качества AUC, Sen и Spes использовали для выбора лучшей модели, отбора и валидации предикторов и подбора оптимальных гиперпараметров путем перебора по сетке допустимых значений. Для заключительного тестирования лучшие модели МЛР, СЛ и СГБ с оптимальными параметрами и гиперпараметрами обучали на 80% датасета, а проверяли на подгруппе для итогового тестирования. Для достоверной оценки метрик качества процедуру повторяли 100 раз, выполняя первоначальное разделение случайным образом методом Монте-Карло.

Анализ данных и построение моделей проводились в Python с открытым исходным кодом, версии 3.9.16.

Дизайн исследования включал 5 этапов. На первом из них с помощью тестов межгрупповых сравнений формировался пул потенциальных предикторов ВГЛ (таблица 1). На втором этапе с помощью методов МО разрабатывали прогностические модели ВГЛ с предикторами в непрерывной форме (таблица 2). Структуру моделей пошагово

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных ишемической болезнью сердца

Table 1

Clinical and functional parameters of patients with ischemic heart disease

Предиктор	Группа 1 (n=79)	Группа 2 (n=1432)	ОШ (95%) ДИ	p-value
Возраст, лет	68 (64; 73)	64 (59; 69)	–	0.0000092
ППП, см	4.2 (3.8; 4.4)	3.7 (3.4; 4.1)	–	<0.000001
ДПП, см	4.7 (4.3; 5.3)	4.3 (3.8; 4.9)	–	0.000024
ДЛП, см	4.9 (4.25; 5.3)	4.5 (3.9; 5)	–	0.00025
ФВ ЛЖ, %	52 (42; 60)	60 (51; 64)	–	0.0000034
СДЛА, мм рт.ст.	28.5 (23; 39.25)	26 (23; 30)	–	0.0105
КСР, см	3.6 (3.2; 3.95)	3.4 (3.1; 3.8)	–	0.0119
КДР, см	5.2 (4.8; 5.45)	5.1 (4.8; 5.4)	–	0.769
ИМ, абс. (%)	42 (55.2%)	290 (20.35%)	4.44 [2.8; 7.04]	<0.000001
ХСН III–IV ФК, абс. (%)	25 (31.6%)	180 (12.6%)	3.17 [1.9; 5.2]	0.0000048
ЭКА, абс. (%)	40 (50.6%)	477 (33.47%)	2.04 [1.29; 3.2]	0.0023
СС III–IV ФК, абс. (%)	32 (40.5%)	331 (23.2%)	2.25 [1.4; 3.6]	0.00104
Аортальный стеноз	6 (7.6%)	29 (2%)	3.3 [1.2; 7.7]	0.029
НТК, абс. (%)	22 (27.8%)	188 (13.2%)	2.54 [1.5; 4.25]	0.00074
Креатинин, ммоль/л	108.55 (90.1; 125.2)	96 (82; 110)	–	0.000121
КК, мл / мин	60.35 (47.9; 79.6)	77.62 (64.1; 95.3)	–	<0.000001
ТВ, с	18.2 (15.1; 21)	19.9 (17.2; 21.5)	–	0.00275
ПТИ, %	89.25 (81.9; 96)	93.6 (85.7; 101)	–	0.00081
СОЭ, мм/час	15 (9; 28)	13 (7.5; 22.5)	–	0.0467
Глюкоза, ммоль/л	5.625 (4.993; 7.14) 6.657±3.142	5.67 (5.13; 6.475) 6.13±1.76	–	0.989 0.0172
СО, абс. (%)	6 (9.52%)	25 (2.67%)	3.8 [1.5; 9.73]	0.00779

Примечание: ППП – продольный размер правого предсердия; ДПП – диаметр правого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТВ – тромбиновое время; КСР – конечного систолического размера; КДР – конечного диастолического размера; ДЛП – диаметр левого предсердия; КК – клиренс креатинина; СО – срочность проведения коронарного шунтирования (экстренные операции); НТК – наличие недостаточности трикуспидального клапана; ИМ – недавний инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭКА – экстракардиальная артериопатия; СС – стенокардия; ФК – функциональный класс; ПТИ – протромбиновый индекс; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

дополняли новыми предикторами, выделенными на первом этапе исследования, при условии статистически значимого различия на уровне p -value < 0.05 . Прогностическая значимость предиктора подтверждалась, если после его включения в модель значение AUC возрастало. На третьем этапе с помощью различных методов выделения пороговых значений осуществляли бинаризацию непрерывных переменных (таблица 3). На четвертом этапе исследования выполняли многоуровневую категоризацию переменных. В рамках каждого подхода формировали группы потенциальных предикторов ВГЛ. Для оценки степени их влияния на конечную точку были разработаны модели МЛР, весовые коэффициенты которых использовали для кодирования многоуровневых категориальных предикторов. На пятом этапе, используя СГБ, разработаны 4 новых прогностических модели ВГЛ, предикторы которых были получены разными методами многоуровневой категоризации.

Результаты. Межгрупповой анализ факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных ИБС перед КШ, показал, что пациенты первой группы отличаются более старшим возрастом, увеличением продольного (ППП) и поперечного (диаметр – ДПП) размеров правого предсердия, поперечного (диаметр – ДЛП) размера левого предсердия, более низкими значениями ФВ ЛЖ, тромбинового времени (ТВ), протромбинового индекса (ПТИ), клиренса креатинина (КК) и конечного систолического размера ЛЖ (КСР); повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА); большим числом случаев срочного/экстренного (СО) проведения КШ; наличием недостаточности трикуспидального клапана (НТК) в анамнезе, недавно (до 4-х месяцев) перенесенного ИМ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стабильной стенокардии (СС) III-IV функционального класса (ФК), экстракардиальной артериопатии (ЭКА), аортального стеноза в анамнезе (таблица 1).

На втором этапе исследования были разработаны прогностические модели ВГЛ, в которых пре-

дикторы были выделены путем последовательного включения анализируемых факторов в структуру моделей МЛР, СГБ и СЛ. Увеличение точности прогноза по метрике AUC свидетельствовало об их предсказательной ценности. Структура лучших моделей МЛР, СГБ и СЛ включала идентичный набор предикторов в непрерывной (ППП, возраст больных, концентрацию креатинина и глюкозы в крови, СДЛА и ФВ ЛЖ) и дихотомической форме (недавно перенесенный ИМ, наличие ХСН и стабильной стенокардии III-IV ФК, ЭКА и СО).

Сопоставление предсказательной ценности разработанных моделей МЛР, СГБ и СЛ показало, что они обладают высокой прогностической способностью и имеют близкие значения метрик качества при кросс-валидации и итоговом тестировании (AUC варьировала от 0,846 до 0,858), что свидетельствует об отсутствии их переобучения и хороших обобщающих свойствах (таблица 2).

На третьем этапе исследования выполняли дихотомизацию предикторов ВГЛ в непрерывной форме методами поиска оптимального порога отсечения на сетке, расчета центроида и SHAP (таблица 3). Использование пороговых значений, отклонение от которых ассоциируется с увеличением вероятности ВГЛ, позволяет рассматривать бинаризованные данные как факторы риска (ФР) фатального события. ФР кодируется “1”, если значение предиктора превышает порог с постфиксом “+” или не достигает его – с постфиксом “-”, в остальных случаях – “0”.

Результаты исследования показали, что пороговые значения, полученные различными методами бинаризации часто отличались между собой, несмотря на то, что все они имели статистическую значимость по критерию p -value < 0.01 . Так, например, порог отсечения для показателя возраста по версии SHAP составлял >68 лет, в то время как при минимизации p -value точка отсечения фиксировалась на уровне 75 лет (таблица 3). Необходимо отметить, что метод SHAP позволяет не только определить пороговые границы, но и оценить интенсивность влияния на ВГЛ показателей, значения которых

Таблица 2

Оценка точности прогностических моделей ВГЛ у больных ИБС после КШ с использованием предикторов в непрерывной форме

Table 2

Performance evaluation of predictive models for in-hospital mortality in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting, using continuous predictors

Метрики	Кросс-валидация			Итоговое тестирование		
	МЛР	СГБ	СЛ	МЛР	СГБ	СЛ
AUC	0.853 [0.85; 0.856]	0.846 [0.843; 0.849]	0.847 [0.844; 0.851]	0.858 [0.833; 0.884]	0.853 [0.841; 0.864]	0.856 [0.846; 0.867]
Sen	0.771 [0.765; 0.777]	0.765 [0.757; 0.773]	0.771 [0.761; 0.781]	0.782 [0.759; 0.804]	0.784 [0.76; 0.809]	0.892 [0.781; 0.822]
Spec	0.776 [0.773; 0.779]	0.774 [0.771; 0.777]	0.779 [0.761; 0.782]	0.77 [0.763; 0.777]	0.771 [0.763; 0.778]	0.773 [0.766; 0.78]
PPV	0.226 [0.223; 0.229]	0.223 [0.22; 0.227]	0.229 [0.226; 0.233]	0.215 [0.208; 0.221]	0.216 [0.209; 0.223]	0.222 [0.215; 0.228]
NPV	0.977 [0.976; 0.977]	0.976 [0.975; 0.977]	0.976 [0.975; 0.977]	0.978 [0.976; 0.98]	0.978 [0.976; 0.981]	0.98 [0.978; 0.982]
F-score	0.347 [0.343; 0.352]	0.344 [0.339; 0.348]	0.351 [0.347; 0.356]	0.336 [0.327; 0.345]	0.337 [0.328; 0.348]	0.346 [0.327; 0.356]

Дихотомизация непрерывных предикторов ВГЛ с помощью различных методов

Table 3

Dichotomization of continuous predictors of in-hospital mortality using various methods

Предиктор	Min(p-value)	Max(AUC)	Центроид	SHAP
Возраст, лет	75+	67+	66+	68+ 76+
ФВ ЛЖ, %	43–	50–	56–	46– 37–
СДЛА, мм рт.ст.	38+	33.6+	27+	35+ 39+ 48+
Креатинин, ммоль/л	116.5+	116.5+	102+	81– 118+
ППП, см	4+	3.9+	3.95+	4.1+ 4.5+
Глюкоза, ммоль/л	17.3+	7.1+	5.6+	7.1+ 11.4+

Примечание: ППП – продольный размер правого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

находятся в “зоне риска” (*рисунок*). Так, зоны, где наблюдаются отрицательные значения SHAP-value, ассоциируются с благоприятным исходом КШ. Зона с близкими к 0 значениями SHAP-value характеризует отсутствие связи с конечной точкой. Положительные SHAP-value указывают на взаимосвязи анализируемого показателя с ВГЛ. Полученные данные позволяют выделить категориальные ФР ВГЛ, к которым помимо возраста старше 68 лет относятся следующие признаки: ППП > 4.1 см, ФВ ЛЖ < 43%, СДЛА > 39 мм рт.ст., креатинин > 118 ммоль/л (*рисунок*). Все дихотомические показатели подтвердили свой прогностический потенциал в качестве предикторов ВГЛ в разработанных моделях МО.

Оценка динамики изменений SHAP-value явилась основанием для использования этого метода в процедурах многоуровневой категоризации. Так, на примере диаграммы ФВ ЛЖ видно, что вероятность ВГЛ последовательно увеличивается в диапазоне значений данного показателя от 43% до 37% и резко возрастает при его уровне < 37%. Увеличение возраста пациента более 68 лет повышает риск ВГЛ, но вероятность фатального исхода значительно возрастает у пациентов старше 76 лет.

На четвертом этапе исследования на основе использования 4-х методов многоуровневой категоризации были сформированы группы ФР ВГЛ (*таблица 4*). Первый пул ФР был получен при анализе SHAP-value (*рисунок*). Второй – расширял первый пул ФР дихотомическими пороговыми значениями, полученными на предыдущем этапе другими методами бинаризации. Третья группа включала медианы предикторов в группах сравнения и их центроиды, а четвертая – использовала пороговые значения, соответствующие квартилям предикторов. Для кодирования значений многоуровневых категориальных предикторов использовали весовые коэффициенты (ВК) моделей МЛР, разработанных для каждой группы ФР. Если ВК в МЛР был меньше 0, то исключали соответствующий ему ФР из рассмотрения. В таблице 4 вошли ФР только с положительными ВК.

На пятом этапе на основе многоуровневых предикторов, полученных различными методами, были разработаны 4 прогностические модели ВГЛ на основе СГБ (*таблица 5*). Лучшие прогностические свойства продемонстрировала модель с предикторами, выделенными методом мультиметрической категоризации. Она превосходила по точности модель, включающую непрерывные переменные (p-value < 0.00001), и позволяла дать клиническую интерпретацию прогнозу ВГЛ по результатам оценки пороговых значений и ВК ее предикторов (*таблица 4*). С учетом этих данных было установлено, что у больных ИБС после КШ наибольшая вероятность развития неблагоприятного исхода ассоциируется с уровнем глюкозы выше 11.4 ммоль/л (ВК – 2.077) и выше 17.3 ммоль/л (ВК – 3.843), возрастом старше 76 лет (ВК – 1.91) и показателем ППП в диапазоне 4.1 – 4.5 см (ВК – 1.726). К менее значимым факторам риска ВГЛ относятся показатели СДЛА > 39 мм рт.ст. (ВК – 1.465), уровни креатинина > 118 ммоль/л (ВК – 1.137) и < 81 ммоль/л (ВК – 1.093), экстренность операции (ВК – 1.063), СС III–IV ФК (ВК – 1.053), недавний ИМ (ВК – 1.028), ЭКА (ВК – 0.982), ХСН III–IV ФК (ВК – 0.98). Средний уровень влияния на ВГЛ демонстрировали показатели ППП > 4.5 см (ВК – 0.774), ФВ ЛЖ < 37% (ВК – 0.729), возраст в диапазоне от 68 до 76 лет (ВК – 0.688) и СДЛА от 35 до 39 мм рт.ст. (ВК – 0.617).

Обсуждение. В последние годы на основе методов МО разрабатываются прогностические модели, применение которых в клинической практике ограничивается сложностью интерпретации результатов прогноза. Перспективными инструментами для решения этой задачи являются алгоритмы объяснимого искусственного интеллекта, к которым относят определение пороговых значений предикторов прогностических моделей и их ранжирование по интенсивности влияния на конечную точку [16]. Одним из подходов к определению пороговых значений является категоризация предикторов, которая позволяет детализировать соотношения показате-

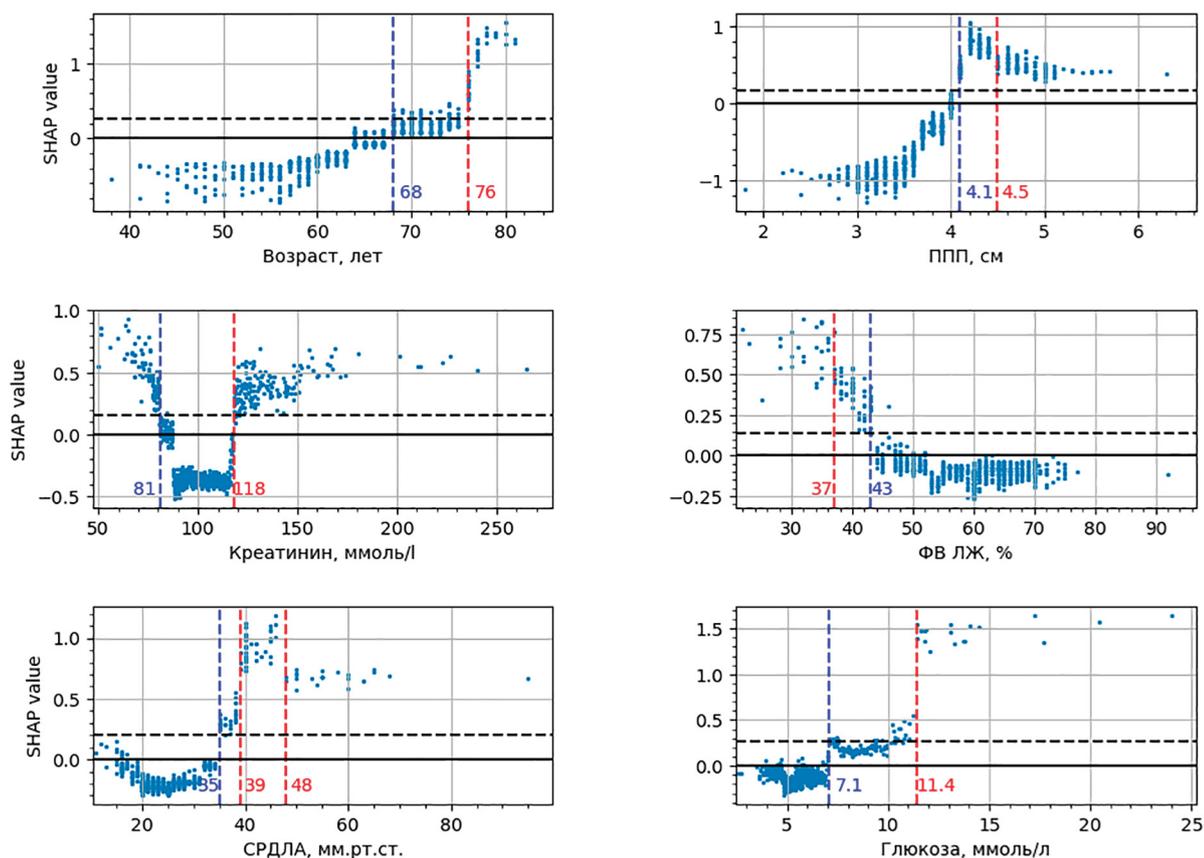


Рисунок. Влияние непрерывных и категориальных показателей на вероятность неблагоприятного исхода
 Figure 1. Influence of Continuous and Categorical Indicators on the Probability of an Adverse Outcome

Примечание: пунктирные линии обозначают пороги отсечения; ППП – продольный размер правого предсердия; ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Весовые коэффициенты и пороги предикторов, полученные методами многоуровневой категоризации

Table 4

Weight coefficients and predictor thresholds obtained through methods of multi-level categorization

Предикторы	Мультиметрическая категоризация		Медианы групп и центроид		Квартили	
	Пороги	ВК	Пороги	ВК	Пороги	ВК
Возраст, лет	[68;76] 76+	0.688 1.91	68+	0.973	[64;69] 69+	0.739 0.982
ППП, см	[4.1;4.5] 4.5+	1.726 0.774	[3.95; 4.2] 4.2+	0.921 1.685	[3.7;4.1] 4.1+	0.84 1.935
ФВ, %	37–	0.729	52–	0	50–	0.182
СДЛА, мм рт. ст.	[35; 39] 39+	0.617 1.465	28+	0.906	[26;30] 30+	0.228 0.881
Креатинин, ммоль/л	81– 118+	1.093 1.137	108+	0.694	110+	0.613
Глюкоза	[11.4; 17.3] 17.3+	2.077 3.843	5.6+	0.444	[5.6; 6.5] 6.5+	0.247 0.677
ИМ	1	1.028	1	0.959	1	2.23
ХСН III–IV ФК	1	0.98	1	1.031	1	0.846
ЭКА	1	0.982	1	1.03	1	0.673
СО	1	1.063	1	1.439	1	1.541
СС III–IV ФК	1	1.053	1	1.06	1	1.27

Примечание: ППП – продольный размер правого предсердия, ФВ – фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, СС – стабильная стенокардия, ИМ – недавний инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЭКА – экстракардиальная артериопатия; СО – срочность проведения коронарного шунтирования (экстренные операции); ВК – весовые коэффициенты.

Performance evaluation of prognostic models for in-hospital mortality based on predictors with multi-level categorization

Метрики	Мультиметрическая категоризация	Медианы групп и центроид	Квартили
AUC	0.882 [0.873; 0.891]	0.859 [0.849; 0.869]	0.856 [0.846; 0.866]
Sen	0.817 [0.796; 0.838]	0.772 [0.748; 0.795]	0.793 [0.772; 0.815]
Spec	0.812 [0.807; 0.817]	0.777 [0.771; 0.783]	0.777 [0.771; 0.782]
PPV	0.258 [0.25; 0.265]	0.216 [0.209; 0.222]	0.22 [0.214; 0.226]
NPV	0.983 [0.981; 0.985]	0.978 [0.975; 0.98]	0.98 [0.978; 0.982]
F-score	0.391 [0.381; 0.4]	0.336 [0.327; 0.345]	0.344 [0.336; 0.353]

лей клинико-функционального статуса больных с результирующей переменной.

Наиболее доступным методом многоуровневой категоризации является дескриптивная статистика с расчетом медиан, квартилей или квантилей [17-19], который неоднократно подвергался критике и, как показано в нашей работе, ухудшал прогностические свойства моделей. Другим распространенным способом категоризации является выделение пороговых значений известных из практики как выход за пределы нормы, которые не связаны с клиническим контекстом прогнозируемого неблагоприятного события [19]. В качестве альтернативы нами были предложены и валидированы два метода многоуровневой категоризации непрерывных переменных способные учитывать клинический контекст: метод SHAP и мультиметрическая категоризация. Первый базируется на извлечении знаний об особенностях взаимосвязей клинических параметров и конечной точки из уже обученной многофакторной прогностической модели, что позволяет более точно определить пороги отсечения предикторов. В основе второго метода лежит оптимизация целевых функций p-value, AUC и расчет порогового значения с помощью центроиды [13]. Использование ФР, выделенных различными методами категоризации, позволяет улучшить прогностические свойства моделей и повысить их интерпретируемость. Так, в модели с непрерывными предикторами AUC составляла 0.858, а при использовании мультиметрической категоризации – 0.882. Кроме того, применение ФР в качестве предикторов детализирует знания об их взаимосвязи с конечной точкой исследования.

Ограничения исследования связаны с его ретроспективным характером, необходимостью валидации моделей на данных из других лечебных учреждений.

Заключение. В настоящем исследовании на основе базы данных пациентов с ИБС после планового КШ разработаны интерпретируемые прогностические модели МО, основным элементом которых являлась мультиметрическая категоризация предикторов ВГЛ. Данный подход обеспечил высокую точность и прозрачность результатов прогнозирования. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования предложенного метода в задачах прогнозирования при других заболеваниях кардиологического профиля.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено в рамках проекта FZNS-2023-0010 Государственного задания ДВФУ. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020; 12 (7): e9349. DOI: 10.7759/cureus.9349
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Гельцер Б.И., Рублев В.Ю., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И. Машинное обучение в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов реваскуляризации миокарда: систематический обзор // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, вып.8. – С.115–124. [Geltser BI, Rublev VU, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI. Mashinnoe obuchenie v prognozirovanii blizhajshih i otdalennyh rezul'tatov revaskulyarizacii miokarda. [Machine Learning in Predicting Short-Term and Long-Term Outcomes of Myocardial Revascularization: A Systematic Review]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2021; 26 (8): 115–124. (In Russ.).] DOI:10.15829/1560-4071-2021-4505
- Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999; 16(1): 9–13. DOI: 10.1016/s1010-7940(99)00134-7
- Suenari K, Chao TF, Liu CJ, Kihara Y, et al. Usefulness of HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation for Asians. *Medicine*. 2017; 96 (1): e5597. DOI:10.1097/MD.0000000000005597
- Vassileva CM, Aranki S, Brennan JM, et al. Evaluation of the Society of Thoracic Surgeons Online Risk Calculator for Assessment of Risk in Patients Presenting for Aortic Valve Replacement After Prior Coronary Artery Bypass Graft: An Analysis Using the STS Adult Cardiac Surgery Database. *The Annals of thoracic surgery*. 2015; 100 (6): 2109–2116. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.149
- Mpanya D, Celik T, Klug E, Ntsinjana H. Machine learning and statistical methods for predicting mortality in heart

- failure. Heart failure reviews. 2021; 26 (3): 545–552. DOI: 10.1007/s10741-020-10052-y
8. Shin S, Austin PC, Ross HJ, et al. Machine learning vs. conventional statistical models for predicting heart failure readmission and mortality. ESC heart failure. 2021; 8 (1): 106–115. DOI: 10.1002/ehf2.13073
 9. Okere AN, Sanogo V, Alqhtani H, Diaby V. Identification of risk factors of 30-day readmission and 180-day in-hospital mortality, and its corresponding relative importance in patients with Ischemic heart disease: a machine learning approach. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2021; 21 (5): 1043–1048. DOI:10.1080/14737167.2021.1842200
 10. Putri Sari Asih et al. Interpretable Machine Learning Model For Heart Disease Prediction. 8th International Conference on Computer Science and Computational Intelligence (ICCSCI 2023). Procedia Computer Science. 2023; 227: 439–445. DOI: 10.1016/j.procs.2023.10.544
 11. Shakhgeldyan KI, Kuksin NS, Domzhalov IG, et al. Interpretable machine learning for in-hospital mortality risk prediction in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary interventions. Computers in Biology and Medicine. 2024; 170: 107953. DOI: 10.1016/j.compbimed.2024.107953
 12. Рублев В.Ю., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. Прогностическая оценка клинико-функционального статуса пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования // Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621907. 2022. бюл. № 8. [Rublev VU, Geltser BI, Shakhgeldyan KI. Prognosticheskaya ocenka kliniko-funkcional'nogo statusa pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca posle koronarnogo shuntirovaniya. [Prognostic Assessment of the Clinical and Functional Status of Patients with Ischemic Heart Disease After Coronary Artery Bypass Grafting]. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh № 2022621907 [Certificate of State Registration of a Database № 2022621907]. 2022; 8. (In Russ.)].
 13. Valente F, Henriques J, Paredes S, et al. A new approach for interpretability and reliability in clinical risk prediction: Acute coronary syndrome scenario. Artif Intell Med. 2021; 117: 102113. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102113
 14. Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions, in: Advances in Neural Information Processing Systems. Proceedings of the 31st Annual Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS'17). 2017. URL: <https://arxiv.org/abs/1705.07874>
 15. Evenson KR, Wen F, Herring AH. Associations of Accelerometry-Assessed and Self-Reported Physical Activity and Sedentary Behavior With All-Cause and Cardiovascular Mortality Among US Adults. Am J Epidemiol. 2016; 184 (9): 621–632. DOI: 10.1093/aje/kww070
 16. Molnar C. Interpretable Machine Learning. A Guide for Making Black Box Models Explainable Electronic resource.2023. URL: <https://christophm.github.io/interpretable-ml-book/>
 17. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. BMJ. 2006; 332 (7549): 1080. DOI: 10.1136/bmj.332.7549.1080
 18. Mabikwa OV, Greenwood DC, Baxter PD, Fleming SJ. Assessing the reporting of categorised quantitative variables in observational epidemiological studies. BMC Health Serv Res. 2017; 17 (1): 201. DOI: 10.1186/s12913-017-2237-9
 19. Turner EL, Dobson JE, Pocock SJ. Categorization of continuous risk factors in epidemiological publications: a survey of current practice. Epidemiol Perspect Innov. 2010; 7: 9. DOI: 10.1186/1742-5573-7-9

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ШАХГЕЛЬДЯН КАРИНА ИОСИФОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4539-685X, докт. тех. наук, доцент, e-mail: carinashakh@gmail.com; зав. лабораторией анализа больших данных в здравоохранении и медицине Школы медицины и наук о жизни, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25; директор Научно-образовательного центра искусственного интеллекта, ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Россия, 690014, Приморский край, г. Владивосток, ул. Гоголя, д. 41, тел.: +7 (924) 231-44-91.

РУБЛЕВ ВЛАДИСЛАВ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7620-4454, e-mail: dr.rublev.v@gmail.com; младший научный сотрудник лаборатории анализа больших данных в здравоохранении и медицине Школы медицины и наук о жизни, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25; врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Россия, 690091, Приморский край, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57.

КУКСИН НИКИТА СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-9106-0117, e-mail: kuksin.ns@dvfu.ru; аспирант, Институт математики и компьютерных технологий, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR(S):

KARINA I. SHAKHGELDYAN, ORCID ID: 0000-0002-4539-685X, Dr. sc. tech., Associate Professor, e-mail: carinashakh@gmail.com; Head of the Big Data Analysis Laboratory in Medicine and Healthcare, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajax Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia; Director of the Artificial Intelligence Research and Education Center, Vladivostok State University, 41 Gogolya Str., 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia. Tel. +7 (924) 231-44-91.

VLADISLAV U. RUBLEV, ORCID ID: 0000-0001-7620-4454, e-mail: dr.rublev.v@gmail.com; Junior Researcher at the Big Data Analysis Laboratory in Healthcare and Biomedicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajax Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia; Cardiovascular Surgeon at the Department for Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Pacemakers, Regional Clinical Hospital No. 1, 57 Aleutskaya Str., 690091 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia.

NIKITA S. KUKSIN, ORCID ID: 0009-0005-9106-0117, e-mail: kuksin.ns@dvfu.ru; Postgraduate Student, Institute of Mathematics and Computer Technology, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajax Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia.

ПАК РЕГИНА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0009-0004-3745-5399, e-mail: nonchalant@bk.ru; ассистент департамента клинической медицины, младший научный сотрудник лаборатории анализа больших данных в здравоохранении и медицине Школы медицины и наук о жизни, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25.

ГЕЛЬЦЕР БОРИС ИЗРАЙЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9250-557X, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, e-mail: boris.geltser@vwsu.ru; зам. директора по науке Школы медицины и наук о жизни, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, д. 10, к. 25.

REGINA L. PAK, ORCID ID: 0009-0004-3745-5399, e-mail: nonchalant@bk.ru; Assistant Professor at the Department of Clinical Medicine, Junior Researcher at the Big Data Analysis Laboratory in Healthcare and Biomedicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajax Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia. Tel. +7 (924) 322-55-48.

BORIS I. GELTSER, ORCID ID: 0000-0002-9250-557X, Dr. sc. med., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, e-mail: boris.geltser@vwsu.ru; Deputy Science Director of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, 10/25 Ajax Bay, Russky Island, 690922 Vladivostok, Primorsky Krai, Russia. Tel. +7 (914) 703-38-04.

Роль эпигенетических факторов в развитии кардиомиопатий

М.А. Макаров¹, А.Р. Садыкова¹, А.А. Сулейманова¹, А.И. Шакирова¹, А.М. Козлова², Т.С. Зимина³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, 29

³ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия, 420127, Казань, ул. Максимова, 34/24

Реферат. Введение. В настоящее время особое место в медицине уделяют эпигенетике. Это достаточно новое и интенсивно развивающееся направление. Прогрессивное развитие эпигенетики дает нам возможность изучать различные тяжелые заболевания, в том числе и кардиомиопатию. Благодаря этому в последние годы выявлены основные механизмы эпигенетической регуляции в развитии кардиомиопатии. **Цель исследования** – изучить роль эпигенетических факторов в развитии кардиомиопатий, с целью выявления потенциальных биомаркеров, прогнозирования риска развития заболевания и разработки новых терапевтических стратегий. **Материал и методы.** Осуществлен анализ данных современных исследований по проблеме роли эпигенетических факторов, влияющих на развитие кардиомиопатий. **Результаты и их обсуждение.** Эпигенетика, особенно в контексте сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой важную область исследования. В последние годы значительно расширились знания о роли эпигенетических модификаций, таких как метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты и модификации гистонов, а также некодирующих рибонуклеиновых кислот, в патогенезе различных форм кардиомиопатий. Эпигенетические изменения могут приводить к аномальным электрофизиологическим свойствам клеток, влияя на усвоение кальция и повышать риск аритмий. Модификации гистонов, такие как ацетилирование и метилирование, регулируют активность промоторов и влияют на экспрессию генов, связанных с гипертрофией миокарда и сердечной функцией. Некодирующие РНК, включая микроРНК, контролируют активность генов на посттранскрипционном уровне, что имеет значимые последствия для кардиомиоцитов. **Выводы.** Эпигенетические процессы играют значимую роль в реализации генетической программы кардиомиопатии. Они определяют особенности формирования разнообразных признаков и механизмов развития, как в норме, так и при патологиях. Однако эпигенетические исследования дают нам преимущество не только в лучшем понимании характеристик болезни, но и в разработке новых подходов к диагностике и лечению заболеваний.

Ключевые слова: кардиомиопатия, эпигенетика, метилирование ДНК, модификация гистонов, некодирующие РНК.

Для цитирования: Макаров М.А., Садыкова А.Р., Сулейманова А.А., [и др.]. Роль эпигенетических факторов в развитии кардиомиопатий // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.107–114. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).107-114.

Role of epigenetic factors in the development of cardiomyopathies

Maxim A. Makarov¹, Aida R. Sadykova¹, Aisylu A. Suleymanova¹, Aigul I. Shakirova¹, Aigoul M. Kozlova², Tamara S. Zimina³

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia

²Republican Clinical Oncology Dispensary, 29 Sibirskiy Tract Str., 420029 Kazan, Russia

³City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov Str., 420127 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Currently, epigenetics is given a special place in medicine. This is a fairly new and intensively developing area. Progressive development of epigenetics gives us an opportunity to study various serious diseases, including cardiomyopathy. Due to this, in recent years, the main mechanisms have been identified for epigenetic regulation in the development of cardiomyopathy. **Aim.** To study the role of epigenetic factors in the development of cardiomyopathies for identifying potential biomarkers, predicting the risk of the disease involvement, and developing new therapeutic strategies. **Material and Methods.** Modern research data are analyzed regarding the role of epigenetic factors affecting the development of cardiomyopathies. **Results and Discussion.** Epigenetics, especially in the context of cardiovascular diseases, is an important research area. In recent years, knowing the role of epigenetic modifications, such as deoxyribonucleic acid methylation, histone modifications, and non-coding ribonucleic acids, in the pathogenesis of various cardiomyopathies, has significantly expanded. Epigenetic changes can lead to abnormal electrophysiological properties of cells, affect calcium handling, and increase the risk of arrhythmias. Histone modifications, such as acetylation and methylation, regulate the activity of promoters and influence the expression of genes associated with hypertrophy and cardiac function. Non-coding RNAs, including microRNAs, control gene activity at the post-transcriptional level,

which has significant consequences for cardiomyocytes. **Conclusions.** Epigenetic processes play a significant role in implementing the genetic program of cardiomyopathy disease. They determine the formation peculiarities of various signs and mechanisms of development, both in normal and pathological conditions. However, epigenetic studies give us an advantage in both better understanding of the disease characteristics and developing new approaches to the diagnosis, as well as the treatment of pathologies based on the data obtained.

Keywords: cardiomyopathy, epigenetics, DNA methylation, histone modification, non-coding RNAs.

For citation: Makarov, M.A.; Sadykova, A.R.; Suleymanova, A.A.; et al. Role of the epigenetic factors in the development of cardiomyopathies. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 107-114. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).107-114.

Введение. На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире, которые оказывают значительное влияние на качество жизни людей. Несмотря на огромное количество работ, которые ведутся в этой области по сей день, кардиомиопатии считаются одними из наименее изученных заболеваний сердца. Они входят в группу клинически и этиологически гетерогенных патологий, в основе которого лежат структурные и функциональные изменения миокарда в отсутствие других известных причин, таких как артериальная гипертензия, пороки клапанов и врожденных пороков сердца достаточных для того, чтобы вызвать наблюдаемую патологию миокарда.

Возникновение этого заболевания связывают с различными факторами, среди которых значимую роль занимают генетические изменения/(перепрограммирования экспрессии генов). Было проведено большое количество исследований, посвященных изучению эпигенетических процессов, которые не только послужили источником для лучшего понимания механизмов развития кардиомиопатий, формированием клинической картины течения болезни, но и значительно продвинули и ускорили достижение новых подходов в области качественной диагностики и лечения заболевания.

Цель исследования. Изучить роль эпигенетических факторов в развитии кардиомиопатий, с целью выявления потенциальных биомаркеров, прогнозирования риска развития заболевания и разработки новых терапевтических стратегий.

Материалы и методы. Анализ данных современных исследований по проблеме роли эпигенетических факторов, влияющих на развитие кардиомиопатий. Источники: PubMed, E-library, CyberLeninka, ScienceDirect, NCBI (National Library of Medicine).

Результаты и их обсуждение. Эпигенетика заняла свое место в современной биологической науке. Ее особенно бурное развитие происходит начиная с 2000-х годов, в первую очередь, благодаря появлению огромных технических возможностей исследования биологии клеток на молекулярном уровне [1]. Эпигенетические процессы играют важную роль в реализации генетической программы, определяя особенности формирования разнообразных признаков (фенотипов) как в норме, так и при патологии, в том числе и сердечно-сосудистой системы [2]. Они направлены на предотвращение геномной нестабильности, то есть высокой частоты мутаций в геноме, участвуют в инактивации X-хромосомы, гетерохроматинизации, геном импринтинге и др. [3]. Наиболее изученными и значимыми механиз-

мами эпигенетики являются: метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция экспрессии генов с помощью различных типов некодирующих последовательностей РНК (miRNA, lncRNA, circRNA, piRNA и т.д.).

Метилирование ДНК

Метилирование представляет собой химическую модификацию (стабильную и наследуемую) молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности и без нарушения кодирующей способности ДНК [4]. Активация данного процесса обеспечивается ДНК-метилтрансферазами (DNMT), которые сгруппированы в классы DNMT1, DNMT2 и DNMT3. Они осуществляют перенос метиловой группы из S-аденозилметионина (SAM) в 5'-положение цитозинового основания в «острова CpG». Как правило, метилированные позиции, локализованные в генах, приводят в последующем к изменениям в механизме транскрипции в результате нарушения связывания промоторов с транскрипционным фактором. В зависимости от локальной плотности метильных групп на промоторе, экспрессия генов может как подавляться, так и стимулироваться [5]. Это играет важную роль в механизме развития кардиомиопатий.

Метилирование ДНК – это эпигенетическая модификация хроматина, заключающейся в ковалентном присоединении метильной группы к положению C5 цитозина в димерах, соединенных с цитозином и гуанином (CpG), которая чаще всего происходит в промоторах [6]. Главные отрицательные эффекты заключаются в образовании эпигенетического молчания генов и ингибирование связывания факторов транскрипции в зависимости от гиперметилирования и гипометилирования. ДНК-метилтрансферазы (DNMT) являются ферментами, катализирующих эту реакцию. У млекопитающих известны три различных DNMT: DNMT1, DNMT3A и DNMT3B [7].

Изоформа DNMT1 отвечает за поддержание метилированных остатков, DNMT3A играет важную роль в поддержании функции кардиомиоцитов [8]. Кроме того, метилирование ДНК регулирует экспрессию тяжелой цепи миозина 7 (Myh7), белка саркомера, важного для сократимости сердца [9]. Повышенная экспрессия Myh7 является общей чертой HCM и сердечной недостаточности [10,11].

В работе Gilsbach et al. [12] показывают, что эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, участвуют в спецификации типа клеток во время эмбрионального развития, так как при сравнении взрослых здоровых кардиомиоцитов и недифференцированных ES-клеток было выявлено 79 655 дифференциально метилированных областей (DMR): из них 90% были гипометилированы,

а 10% были гиперметилированы в кардиомиоцитах по сравнению с ES-клетками.

Кроме того, в некоторых исследованиях было выдвинуто предположение, что не только патогенные мутации, но и эпигенетические модификации важны для формирования патологического фенотипа.

Так, некоторые особенности в изменении уровня метилирования ДНК зарегистрированы при наличии патогенных вариантов в гене LMNA (мутации в сайте сплайсинга с.357-2A>G и миссенс-мутации р.Arg335Trp) Наибольшие различия по уровню метилирования зарегистрированы для CpG-сайтов с промежуточным уровнем метилирования (30–60%) в контроле. Профиль метилирования ДНК зависел как от наличия/отсутствия, так и от типа мутации в гене LMNA [13].

LVNC присутствует по крайней мере у 5% детей с кардиомиопатией. Конкретный фенотип кардиомиопатии, связанный с LVNC, предсказывает риск смерти или трансплантации, и должен информировать клиническое руководство [14].

В работе N.Glezeva с соавт. [15] приведены результаты таргетного (полногеномного) бисульфитного «секвенирования, в котором были выявлены изменения метилирования ДНК в кодирующей и некодирующей РНК (нРНК) при различных этиологических подтипах СН (при обструктивной ГКМП, ДКМП, ишемической КМП) по сравнению с контрольной группой без СН. Были проанализированы 62678 дифференциально метилированных участка длиной 500 п.н. в ткани межжелудочковой перегородки, что позволило выявить 195 уникальных метилированных областей в когортах с СН по сравнению с контролем: 5 у пациентов с ГКМП, 151 у пациентов с ДКМП и 55 у пациентов с ишемической КМП. Было обнаружено, что новые участки ассоциируются с промоторными областями ряда генов, кодирующих белок, и нРНК, некоторые из которых регулируют ключевые процессы при СН.

В случае с ГКМП выявили значительное гиперметилирование 2 новых генов (HEY2 и MSR1) в дополнение со сниженной экспрессией этих генов в ткани. HEY2 является важным эффектором, играющим важную роль в развитии сердца, и исследования продемонстрировали мутации и делеции гена у пациентов с дефектами атриоventрикулярной перегородки [16]. Ген MSR1 ответственен за оптимизацию воспалительной реакции и липидного гомеостаза, и его делеция может вызвать разрыв сердца после инфаркта миокарда.

Из анализа метилирования в ткани ДКМП сообщают о гипометилировании с повышенной экспрессией двух генов, которые играют важную роль для обновления и стабильности внеклеточного матрикса – MMP2 и CTGF. Они вовлечены в процессы фиброза, поэтому выражены в слабееющих сердцах, в сердечной ткани пациентов с риском развития СН.

При дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) 42 745 дифференциально метилированный CpG-сайт (DMC) преобладало гиперметилирование (отношение $\uparrow/\downarrow = 0.92$); Изменение уровня метилирования выявлено для генов LY75, ERBB3, HOXB13 и ADORA2. Из 90 выявленных диффе-

ренциально метилированных генов (ДМГ) – 1/3 \uparrow , 2/3 \downarrow , следовательно преобладало гипометилирование. Изменение уровня метилирования выявлено для генов LY75, ERBB3, HOXB13 и ADORA2 Анализ ткани при ишемической КМП выявил гиперметилирование и сниженную экспрессию генов MYOM3 и COX17, а также гипометилирование CTGF с повышенной экспрессией генов. MYOM3 участвует в сокращении мышц и сборке миофибрилл. COX17 является шапероном для цитохром с-оксидазы и высококонсервативным белком в дыхательной цепи митохондрий, поэтому он играет значительную роль в развитии сердца. Что же касается гена CTGF, то в ходе исследования было выявлено его гипометилирование у пациентов с ишемической КМП в уникальной области, который отличается от выявленного в группе пациентов с ДКМП. Уровни экспрессии были в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Также были предоставлены доказательства локализации CTGF в областях фиброза. Все эти имеющиеся данные свидетельствуют о том, что регуляция CTGF путем метилирования ДНК способствует неблагоприятному ремоделированию сердца у пациентов с ИКМП.

В исследовании Тонг-Тонг Ву с соавт. [17] показали, что экспрессия ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) в сердце здоровой крысы снижается с возрастом. У животных же с сердечной недостаточностью, вызванных перегрузкой давлением (ГКМП), и сердечными травмами, вызванных адриамицином (ДКМП), экспрессия DNMT1 внезапно повышается, что соответствует повышенной экспрессии этого же фермента у пациентов с семейной гипертрофической кардиомиопатией. Проведенные ими эхокардиографические и гистопатологические исследования показали, что дефицит ДНК-метилтрансферазы 1 в миокарде связан с устойчивостью к патологиям сердца, так как малые количества DNMT1 влияют на экспрессиальное перепрограммирование генов и активацию путей, участвующих в защите миокарда и антиапоптозе в ответ на патологический стресс.

При ишемической кардиомиопатии отмечено гиперметилирование гена ASB1; статус метилирования гена ассоциирован с фракцией выброса левого желудочка, ударным объемом, конечно-систолическим и конечно-диастолическим размером левого желудочка [18]. Еще три гена (SLC2A1, MPV17L, PLEC) с разным статусом метилирования были выявлены при ишемической кардиомиопатии в исследовании В. Li [19].

Гистоны

Многие эпигенетические модификации нарушают основную единицу хроматина, нуклеосому, состоящую из 147 пар оснований ДНК, обернутых вокруг гистоновой октамеры, который состоит из двух копий каждого из четырех основных гистонов: H2A, H2B, H3 и H4. В отличие от тех, которые наблюдаются с модификациями ДНК [20], вариации гистонов более точны, поскольку они зависят от модифицированных аминокислотных остатков и количества добавленных остатков. Модификации гистона включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинацию или сумолизацию [21]. Они придают нуклеосоме регуляторное свойство гена. Гистонме-

тилтрансферазы, деметилазы, ацетилтрансферазы, деацетилазы и факторы ремоделирования АТФ вместе составляют комплексы ремоделирования хроматина [22].

Гистонметилазы, деметилазы, ацетилазы и деацетилазы являются многодоменными белками, что, вероятно, объясняет их многофункциональные требования. Мутации во многих из этих ферментов ответственны за врожденные сердечные заболевания [23]. Гистоны могут быть моно-, ди- или три-метилованы в остатках лизина, моно- или диметилованы в остатках аргинина симметричным или асимметричным образом [24].

Гистоны характеризуются прямым связыванием с ДНК, а посттрансляционные модификации (ПТМ) гистонов изменяют структуру хроматина и динамически регулируют транскрипционное состояние генов [25]. Посттранскрипционные (ПТМ) модификации гистонов достигаются действиями «читателей», которые специфически распознают сайты модификации для последующей активации или репрессии транскрипции, «писателей», которые добавляют группы модификаторов, и «ластиков», которые удаляют группы модификаторов [26]. Все эти ПТМ регулируются ферментами, и их ферментативная активность может контролироваться реакционноспособными кофакторами, такими как субстраты и промежуточные продукты метаболизма [27]. Лучшее понимание регуляции ПТМ на гистонах является ацетилирование, метилирование и фосфорилирование [28].

Ацетилирование гистонов играет важную роль в модификации гистонов и предполагается, что многие участки ацетилирования связаны с заболеваниями сердца [29]. Гистонацетилтрансферазы (ГАТ) обеспечивают важную эпигенетическую регуляцию, которая приводит к образованию транскрипционно-активного некомпактного хроматина. CREB-связывающий белок и р300 являются наиболее характерными ГАТ, которые необходимы для развития сердца [30]. Было обнаружено, что р300 участвует в экспрессии GATA-связывающего белка 4 (GATA4), регулируя ацетилирование гистонов в эмбриональных сердцах мышей. РНК-опосредованная понижающая регуляция р300 модулировала глобальное ацетилирование H3 и накопление H3K4, H3K9 и H3K27 в промоторах GATA4 и TBX5, причем наблюдалось явное ингибирование транскрипции GATA4, в то время как на TBX5 это не влияло [31]. Активация р300 может вызвать гипертрофию, благодаря активации транскрипционных факторов, например, того же самого белка GATA4, что вызывает изменение уровней экспрессии генов плода, таких как ANP, BNP, эндотелин-1 и β -MHC и в конечном итоге приводит к гипертрофии кардиомиоцитов [32,33]. Во многих работах высказывается предположение о возникновении гипертрофии при ацетилировании H3K9 с помощью р300. В исследовании Shuo Li с соавт. [34] было выявлено, что анакардиновая кислота, ингибируя экспрессию р300, ослабляет гиперацетилирование H3K9 у мышей с поперечным сужением аорты. Высокая экспрессия генов,

связанных с гипертрофией сердца (ANP, β -MHC), была снижена при лечении анакардиновой кислотой в сердцах мышей с данной патологией. Кроме того, стоит отметить, что также наблюдалось улучшение сердечной функции и выживаемость животных. Экспериментальные исследования в работе Sunagawa с соавт. [35] продемонстрировали влияние куркуминоидов, выделенных из куркумы длинной, включая деметоксикуркумин и бисдеметоксикуркумин, на активность р300 и гипертрофические реакции в кардиомиоцитах.

Метилирование гистонов также играет решающую роль в развитии сердечной недостаточности. В ходе исследования R Kaneda с соавт. [36] установлено, что триметилирование гистона H3 по лизину-4 (K4TM) или лизину-9 (K9TM) заметно нарушается в кардиомиоцитах в связи с развитием сердечной недостаточности на модели болезни крыс. Высокопроизводительное секвенирование, выполненное с использованием чипов для K4TM или K9TM, полученных из ткани левого желудочка человека, также показало, что гены, кодирующие белки, расположенные вблизи меток K4TM, различаются в функциональных и поврежденных миоцитах, однако оба набора генов кодируют белки, которые функционируют в одних и тех же путях передачи сигнала для сердечной функции, что указывает на дифференциальную маркировку K4TM при развитии сердечной недостаточности. Остается открытым вопрос, связаны ли изменения в этих метках просто с болезненными состояниями или они способствуют возникновению и прогрессированию болезненных состояний. Представленные данные в работе AV Stein с соавт. [37] убедительно доказывают, что эпигенетических изменений может быть достаточно, чтобы вызвать заболевание, изменяя профиль транскрипции полностью дифференцированных кардиомиоцитов. Такие изменения могут вызывать аномальные электрофизиологические свойства, которые влияют на усвоение кальция и фактически улучшают сократительную способность, но в конечном итоге повышают чувствительность сердца к аритмиям. Однако, эти исследования [36, 37] не представили доказательств роли гистоновой метки в регуляции экспрессии генов. Исследование Parait с соавт. [38] показывает, что специфическая эпигенетическая сигнатура, определяемая ацетилированием и метилированием гистонов, регулирует экспрессию генов гипертрофии, регулируя активность промоторов. В ходе распределения семи модификаций гистонов в кардиомиоцитах взрослых мышей, подвергнутых стимуляции прогипертрофии *in vivo*, был обнаружен набор промоторов с эпигенетическим паттерном, который различает конкретные функциональные классы генов, регулируемых при гипертрофии.

В ряде исследований также было установлено, что изменение уровня метилирования или ацетилирования гистонов согласуется с изменением уровня экспрессии ферментов, которые обеспечивают данный процесс, а также наблюдается их взаимодействие с генами КМП и кодируемыми ими белками.

М.Е. Перин с соавт. [39] показали, что гистонлизин-N-метилтрансфераза EZH2, катализирующая метилирование гистона 3 по лизину 27, в ишемизированной ткани левого желудочка человека, полученной от пациентов с терминальной стадией СН, является эпигенетическим регулятором дифференциальной экспрессии генов, значимых для метаболического перепрограммирования при данной КМП.

Некодирующие РНК

На сегодняшний день было выяснено, что некодирующий геном играет ключевую роль в генетическом программировании и регуляции генов во время развития, а также в здоровье и сердечно-сосудистых заболеваниях. Около 99% генома человека не кодируют белки, но транскрипционно активны, представляя широкий спектр некодирующих РНК (ncRNA) с важными регуляторными и структурными функциями. Некодирующие РНК, такие как ncRNA, такие как микроРНК (miR), малые интерференционные РНК (siRNA) и длинные некодирующие РНК (lncRNA), были определены как критические новые регуляторы сердечно-сосудистых факторов риска и функций клеток, которые непосредственно влияют на развитие заболевания [40].

МикроРНК (miR) – это семейство небольших (19-25 нуклеотидов) одноцепочечных некодирующих молекул РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Ингибирование экспрессии генов происходит посредством комплементарного спаривания оснований со последовательностями, в основном расположенными в 3' нетранслированной области (3' UTR) целевой мРНК, что приводит к ретрансляционной репрессии или деградации мРНК [41]. В сердце miR регулируют экспрессию генов после транскрипции и, как было показано, контролируют развитие сердечно-сосудистой системы, воспаление, гипертрофию, фиброз и регенерацию (см. недавний обзор 11-13). Дисрегулированные микроРНК могут быть использованы в качестве нового диагностического биомаркера, специфичного для заболевания, и цели лечения [42]. Следует также отметить miRs, которые регулируют сократимость сердца (miRs 25 и 22), регенерацию (семейство miR-302-367 и miR99/100), воспаление (miRs 155 и 221/222) и фиброз (miRs 21, 208b и 125b), а также сосудистые функции [40]. Существует значительная корреляция между концентрациями микроРНК-208b и сердечного тропонина Т в плазме крови. Это позволяет предположить, что микроРНК-208b может нести прогностическую ценность [43]. Связь между экспрессией микроРНК и развитием кардиомиоцитов в пренатальном периоде была обнаружена в ряде исследований при удалении фермента Dicer из кардиомиоцитов и эпикарда мышей. Данная мутация вызывала выраженные дефекты сердечно-сосудистой системы и приводила к эмбриональной либо неонатальной смерти организма [44].

H19 – это lncRNA, которая экспрессируется в различных тканях и значительно увеличивается во время дифференциации миобластов и регенерации мышц. H19 может действовать как губка для нескольких микроРНК, тем самым регулируя экспрессию многочисленных генов и сигнальных путей.

При патологической сердечной недостаточности и сердечной гипертрофии H19 и его хозяин miR-675 регулируются повышено. Некоторые исследователи выявили варианты H19 в группе пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и сравнили их частоту аллелей и генотипов с частотой здорового контроля.

У пациентов без вариаций саркомеров генотип H19 rs2107425 CC был значительно увеличен ($p = 0,017$; нечетное соотношение: 1,51). Последовательность транскрипта H19 выявила гетерозиготных носителей редкого аллеля, rs945977096 AG, который отсутствовал в контрольном элементе. В патологических тканях HCM и сердечной недостаточности H19 и его хозяин miR-675 были регулируются выше. Затухание H19 привело к гипертрофии кардиомиоцитов, в то время как гиперэкспрессия привела к уменьшению размера клеток как на исходном, так и в ответ на фенилэфрин, эффект, который может быть опосредован miR-675. Таким образом, гомозиготы для rs2107425 CC будут иметь более высокий риск развития HCM [45]. В одном из исследований было выявлено что miR-483-5p является важной мишенью в профилактике кардиометаболических заболеваний. MiR-483-5p участвует в эндокринноподобной передаче сигналов между органами, где повышенная выработка miR-483-5p, например, в печени, может быть первичным событием, воздействуя на другие органы, такие как жировая ткань, стимулируя дисметаболические процессы, приводящие к увеличению кардиометаболического риска [46].

Сообщается, что несколько микроРНК регулируют прогипертрофные гены, включая гипертрофию ассоциированный кальмодулин, NFAT, Mef2a, Gata4 и Hand2, и считаются ключевыми регуляторами развития HF [47]. Терапевтическая сердечная доставка одной такой микроРНК, miR-1, гипертрофия сердца, вызванная перегрузкой обратного давления, и ослабленное патологическое ремоделирование [48]. miR-133, кластеризованный с miR-1, также подавляется во время HF, и его репрессии достаточно, чтобы вызвать гипертрофию сердца и увеличить экспрессию целевой мРНК, таких как RhoA (GDP-GTP-обменный белок, регулирующий сердечную гипертрофию), Cdc42 (киназа, вовлеченная в гипертрофию) и Nelf-A/WHSC2 (ядерный фактор, участвующий в кардиогенезе) [49]. В соответствии с иверэкспрессией miR-133, которая ингибирует экспериментально индуцированную гипертрофию. Аналогичным образом, miR-199b, прямая мишень пути кальцинеурина/NFAT, увеличивается в СН мыши и человека, а ингибирование miR-199b in vivo с помощью специфического антагомира снизило ядерную активность NFAT и вызвало заметное ингибирование гипертрофии и фиброза [50].

Выводы. Эпигенетика играет ключевую роль в понимании механизмов, лежащих в основе различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая кардиомиопатии. С начала 2000-х годов значительно расширились знания о том, как эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция некодирующими РНК, влияют на экспрессию генов

и, соответственно, на фенотипические проявления заболеваний. Метилирование ДНК и модификации гистонов являются важными механизмами, которые регулируют транскрипцию генов, связанных с сердечной функцией, и их изменения могут приводить к развитию патологий. Некодирующие РНК, такие как микроРНК и длинные некодирующие РНК, выступают в качестве критических регуляторов, влияя на экспрессию мРНК и, следовательно, на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Они играют важную роль в процессах воспаления, гипертрофии и фиброза, что подчеркивает их потенциальное значение в диагностике и лечении. Дальнейшие исследования в области эпигенетики могут открыть новые горизонты для разработки терапевтических стратегий, направленных на коррекцию нарушений, связанных с эпигенетическими изменениями, и улучшение диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

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. Романовская Т.В. Эпигенетика: электронный учебно-методический комплекс для специальности: 1–318001 «Биология» / Т. В. Романовская; БГУ, Биологический фак., Каф. генетики. – Минск: БГУ, 2022. – 88 с. [Romanovskaya TV. Epigenetika: elektronnyy uchebno-metodicheskiy kompleks dlya spetsialnosti: 1–318001 «Biologiya» [Epigenetics: electronic educational methodical system for speciality: 1–318001 “Biology”]. Minsk: BSU [Minsk: BGU]. 2022; 88 p. (in Russ.).]
2. Кучер А.Н., Назаренко М.С. Эпигенетика кардиомиопатий: модификации гистонов и метилирование ДНК // Генетика. – 2023. – Т. 59. – №3. – С.266–282. [Kucher AN, Nazarenko MS. Epigenetika kardiomiopatii: modifikacii gistonov i metilirovanie DNK – Epigenetics of cardiomyopathies: histone modifications and DNA methylation. Genetika-Genetics. 2023; 59 (3): 266–282. (in Russ.). DOI: 10.31857/S0016675823030086]
3. Садыкова А.Р., Пилипчук С.А., Шайдуплина Д.М., [и др.]. Влияние генетических и эпигенетических факторов на развитие артериальной гипертензии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 3. – С.90–196. [Sadykova AR, Pilipchuk SA, Shaidullina DM, et al. Vliyaniye geneticheskikh i epigeneticheskikh faktorov na razvitie arterialnoi gipertenzii [The impact of genetic and epigenetic factors on the development of arterial hypertension]. Vestnik sovremennoi klinicheskoi medicini [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2023; 16 (3): 90–196. (in Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).90–96]
4. Фомченко Н.Е., Воропаев Е.В. Биологические аспекты метилирования ДНК (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 3. – С.55–59. [Fomchenko NE, Vorpayev EV. Biologicheskiye aspect metilirovaniya DNK (obzor literatury) [Biological aspects of DNA methylation (review)]. Problemy zdoroviya i ekologii [Problems of health and ecology]. 2012; 3: 55–59. (in Russ)]. DOI: 10.51523/2708–6011.2012–9–3–11]
5. Hosseini S, Meunier C, Nguyen D, et al. Comparative analysis of genome-wide DNA methylation in Neurospora. Epigenetics. 2020; 15 (9): 972–987. DOI: 10.1080/15592294.2020.1741758
6. Пендина А.А., Гринкевич В.В., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Метилирование ДНК – универсальный механизм регуляции активности генов // Экологическая генетика. – 2004. № 2 (1). – С.27–37. [Pendina AA, Grinkevich VV, Kuznetsova TV, Baranov BC. Metilirovanie DNK – universalny mekhanizm regulyatsii aktivnosti genov [DNA methylation – universal mechanism of genes activity regulation]. Ekologicheskaya genetika [Ecological genetics]. 2004; 2 (1): 27–37. (in Russ)].
7. F De Majo, M Calore. Chromatin remodelling and epigenetic state regulation by non-coding RNAs in the diseased heart. Non-coding RNA Research. 2018; 3 (1): 20–28. DOI: 10.1016/j.ncrna.2018.02.003
8. Madsen A, Hoppner G, Krause J, et al. An important role for DNMT3A-mediated DNA methylation in cardiomyocyte metabolism and contractility. Circulation. 2020; 142 (16): 1562–1578. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044444
9. Clifford CP, Nunez DJ. Human beta-myosin heavy chain mRNA prevalence is inversely related to the degree of methylation of regulatory elements. Cardiovasc Res. 1998; 38 (3): 736–743. DOI: 10.1016/s0008–6363(98)00058–3
10. Chien KR. Myocyte survival pathways and cardiomyopathy: implications for trastuzumab cardiotoxicity. Semin Oncol. 2000; 27 (6 Suppl 11): 9–14; discussion 92–100.
11. Frey N, Katus HA, Olson EN, et al. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target. Circulation. 2004; 109 (13): 1580–1589. DOI: 10.1161/01
12. Gilsbach R, Preissl S, Grüning BA, et al. Dynamic DNA methylation orchestrates cardiomyocyte development, maturation and disease. Nat Commun. 2014; 5: 5288. DOI: 10.1038/ncomms6288
13. Morival JLP, Widyastuti HP, Nguyen CHH, et al. DNA methylation analysis reveals epimutation hotspots in patients with dilated cardiomyopathy-associated laminopathies. Clinical Epigenetics. 2021; 13 (1): 139. DOI: 10.1186/s13148–021–01127–0
14. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. J Card Fail. 2015; 21 (11): 877–884. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.381
15. Glezeva N, Moran B, Collier P, et al. Targeted DNA methylation profiling of human cardiac tissue reveals novel epigenetic traits and gene deregulation across different heart failure patient subtypes. Circulation: Heart Failure. 2019; 12 (3): e005765. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005765
16. Jordan VK, Rosenfeld JA, Lalani SR, et al. Duplication of HEY2 in cardiac and neurologic development. Am J Med Genet A. 2015; 167A (9): 2145–2149. DOI: 10.1002/ajmg.a.37086
17. Wu TT, Ma YW, Zhang X, et al. Myocardial tissue-specific Dnmt1 knockout in rats protects against pathological injury induced by Adriamycin. Laboratory Investigation. 2020; 100 (7): 974–985. DOI: 10.1038/s41374–020–0402–y
18. Ortega A, Tarazón E, Gil-Cayuela C, et al. ASB1 differential methylation in ischaemic cardiomyopathy: relationship with left ventricular performance in end-stage heart failure patients. ESC Heart Fail. 2018; 5 (4): 732–737. DOI: 10.1002/yhf2.12289/2018
19. Li B, Feng Z H, Sun H, et al. The blood genome-wide DNA methylation analysis reveals novel epigenetic changes in

- human heart failure. *Cell; Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21 (8): 1828–1836.
20. Kornberg RD, Lorch Y. Primary Role of the Nucleosome. *Mol Cell.* 2020; 79 (3): 371–375. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.07.020
 21. Boeger H, Griesenbeck J, Kornberg RD. Nucleosome retention and the stochastic nature of promoter chromatin remodeling for transcription. *Cell.* 2008; 133 (4): 716–726. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.051
 22. Moore–Morris T, van Vliet PP, Andelfinger G, et al. Role of Epigenetics in Cardiac Development and Congenital Diseases. *Physiol Rev.* 2018; 98 (4): 2453–2475. DOI: 10.1152/physrev.00048.2017
 23. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone–modifying genes in congenital heart disease. *Nature.* 2013; 498 (7453): 220–223. DOI: 10.1038/nature12141
 24. Bannister AJ, Schneider R, Myers FA, et al. Spatial distribution of di– and tri–methyl lysine 36 of histone H3 at active genes. *J Biol Chem.* 2005; 6, 280 (18): 17732–6. DOI: 10.1074/jbc.M500796200
 25. Cavalieri V. The expanding constellation of histone post–translational modifications in the epigenetic landscape. *Genes.* 2021; 12: 1596. DOI: 10.3390/GENES12101596
 26. Funamoto M, Imanishi M, Tsuchiya K, et al. Roles of histone acetylation sites in cardiac hypertrophy and heart failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2023; 10: 1133611. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1133611
 27. Huang Z, Song S, Zhang X, et al. Metabolic substrates, histone modifications, and heart failure. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2023; 1866: 194898. DOI: 10.1016/J.BBAGRM.2022.194898
 28. Lizcano F, Garcia J. Epigenetic control and cancer: the potential of histone demethylases as therapeutic targets. *Pharmaceuticals.* 2012; 5(9): 963–990. DOI: 10.3390/ph5090963
 29. Qin J, Guo N, Tong J, et al. Function of histone methylation and acetylation modifiers in cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2021; 159: 120–129. DOI: 10.1016/J.YJMCC.2021.06.011
 30. Shikama N, Lutz W, Kretzschmar R, et al. Essential function of p300 acetyltransferase activity in heart, lung and small intestine formation. *The EMBO Journal.* 2003; 22 (19): 5175–5185. DOI: 10.1093/emboj/cdg502
 31. Zhou W, Jiang D, Tian J, et al. Acetylation of H3K4, H3K9, and H3K27 mediated by p300 regulates the expression of GATA4 in cardiocytes. *Genes Dis.* 2018; 6: 318–325. DOI: 10.1016/J.GENDIS.2018.10.002
 32. Yanazume T, Hasegawa K, Morimoto T, et al. Cardiac p300 is involved in myocyte growth with decompensated heart failure. *Molecular and Cellular Biology.* 2003; 23 (10): 3593–606. DOI: 10.1128/MCB.23.10.3593–3606.2003
 33. Sunagawa Y, Morimoto T, Takaya T, et al. Cyclin–dependent kinase–9 is a component of the p300/GATA4 complex required for phenylephrine–induced hypertrophy in cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 2010; 285 (13): 9556–9568. DOI:10.1074/jbc.M109.070458
 34. Li S, Peng B, Luo X, et al. Anacardic acid attenuates pressure–overload cardiac hypertrophy through inhibiting histone acetylases. *J Cell Mol Med.* 2019; 23: 2744–2752. DOI: 10.1111/JCMM.14181
 35. Sunagawa Y, Funamoto M, Sono S, et al. Curcumin and its demethoxy derivatives possess p300 HAT inhibitory activity and suppress hypertrophic responses in cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci.* 2018; 136 (4): 212–217. DOI: 10.1016/j.jphs.2017.12.013
 36. Kaneda R, Takada S, Yamashita Y, et al. Genome–wide histone methylation profile for heart failure. *Genes Cells.* 2009; 14 (1): 69–77. DOI: 10.1111/j.1365–2443.2008.01252.x
 37. Stein AB, Jones TA, Herron TJ, et al. Loss of H3K4 methylation destabilizes gene expression patterns and physiological functions in adult murine cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 2011; 121 (7): 2641–50. DOI: 10.1172/JCI44641
 38. Papait R, Cattaneo P, Kunderfranco P, et al. Genome–wide analysis of histone marks identifying an epigenetic signature of promoters and enhancers underlying cardiac hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2013; 110 (50): 20164–9. DOI: 10.1073/pnas.1315155110
 39. Pepin ME, Ha CM, Crossman DK, et al. Genome–wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure. *Laboratory Investigation.* 2019; 99 (3): 371–386. DOI: 10.1038/s41374–018–0104–x
 40. Poller W, Dimmeler S, Heymans S, et al. Non–coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2018; 39 (29): 2704–2716. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx165
 41. Philippen LE, Dirx E, Wit JB, et al. Antisense MicroRNA Therapeutics in Cardiovascular Disease: Quo Vadis? *Mol Ther.* 2015; 23 (12): 1810–8. DOI: 10.1038/mt.2015.133
 42. Rizal A, Waranugraha Y, Wikananda AP, et al. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers for atrial fibrillation: a systematic review and meta–analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1128708. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1128708
 43. Skvortsov VV, Khalilova UA. Micro–RNA as a predictor of cardiovascular diseases. *Lechaschy Vrach.* 2021; 7 (24): 34–38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.007
 44. Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA–1–2. *Cell.* 2007; 129 (2): 303–317. DOI: 10.1016/j.cell.2007.03.030
 45. Gómez J, Lorca R, Reguero JR, et al. Genetic variation at the long noncoding RNA H19 gene is associated with the risk of hypertrophic cardiomyopathy. *Epigenomics.* 2018; 10 (7): 865–873. DOI: 10.2217/epi–2017–0175
 46. Gallo W, Ottosson F, Kennbäck C, et al. Replication study reveals miR–483–5p as an important target in prevention of cardiometabolic disease. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2021; 21: 162. DOI: 10.1186/s12872–021–01964–0
 47. Ikeda S, Kong SW, Lu J, et al. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics.* 2007; 31 (3): 367–373. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00144.2007
 48. Karakikes I, Chaanine AH, Kang S, et al. Therapeutic cardiac–targeted delivery of miR–1 reverses pressure overload–induced cardiac hypertrophy and attenuates pathological remodeling. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2 (2): e000078. DOI: 10.1161/JAHA.113.000078
 49. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA–133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 2007; 13 (5): 613–618. DOI: 10.1038/nm1582
 50. da Costa Martins P, Salic K, Gladka M, et al. MicroRNA–199b targets the nuclear kinase Dyrk1a in an auto–amplification loop promoting calcineurin/NFAT signalling. *Nature Cell Biology.* 2010; 12 (12): 1220–1227. DOI: 10.1038/ncb2126

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098, канд. мед. наук, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.

САДЬКОВА АИДА РИФГАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8324-2424, канд. мед. наук, e-mail: aidasad@mail.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.

СУЛЕЙМАНОВА АЙСЫЛУ АСГАТОВНА, ORCID ID: 0009-0001-1522-0298, e-mail: suleimanova-aisuly2017@yandex.ru; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

ШАКИРОВА АЙГУЛЬ ИЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0009-0003-9201-3975, e-mail: shakirovaigul2002@mail.ru; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

КОЗЛОВА АЙГУЛЬ МАРАТОВНА, ORCID ID: 0009-0003-4059-7171, e-mail: aigoul@mail.ru; зав. отделом предлучевой топометрической подготовки ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, 29.

ЗИМИНА ТАМАРА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0008-9378-1833, e-mail: Air2010@yandex.ru; заведующая группой анестезиологии и реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия, 420127, Казань, ул. Максимова, 34/24.

ABOUT THE AUTHORS:

MAXIM A. MAKAROV, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098, Cand. sc. med., e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

AIDA R. SADYKOVA, ORCID ID: 0000-0001-8324-2424, Cand. sc. med., e-mail: aidasad@mail.ru; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

AISYLU A. SULEYMANOVA, ORCID ID: 0009-0001-1522-0298, e-mail: suleimanova-aisuly2017@yandex.ru; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

AIGUL I. SHAKIROVA, ORCID ID: 0009-0003-9201-3975, e-mail: shakirovaigul2002@mail.ru; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

AIGOUL M. KOZLOVA, ORCID ID: 0009-0003-4059-7171, e-mail: aigoul@mail.ru; Head of the Department of Pre-Radiation Topometry, Republican Clinical Oncology Dispensary, 29 Sibirskiy Tract Str., 420029 Kazan, Russia.

TAMARA S. ZIMINA, ORCID ID: 0009-0008-9378-1833, e-mail: Air2010@yandex.ru; Head of the Anesthesiology and Intensive Care Group, Anesthesiologist / Intensive Care Specialist, City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov Str., 420127 Kazan, Russia.

Взаимосвязь когнитивных нарушений и ожирения

Э.Г. Муталова¹, А.И. Нафикова¹, А.Э. Нигматуллина¹, В.Р. Галаяутдинова¹, Г.Я. Камалтдинова¹, Г.В. Асадуллина¹, Л.И. Самигуллина¹, З.Я. Рустямова¹, Р.И. Садикова¹, С.А. Фрид¹, Ф.С. Мусина¹, А.А. Жуманиязова²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

²ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 13» города Уфа, Россия, 450112, Уфа, ул. Нежинская, 28

Реферат. Введение. В настоящее время прирост населения с избыточной массой тела и ожирением увеличивается с каждым годом, что подтверждает присвоение рассматриваемой проблеме статус неинфекционной эпидемии 21 века. В то же время распространенность когнитивных нарушений среди населения планеты также чрезвычайно высока. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), высказываются предположения о том, что в результате увеличения продолжительности жизни населения к 2050 году этот показатель может вырасти в три раза. **Цель исследования** – провести анализ данных, опубликованных в современной литературе, связывающих ожирение с когнитивными нарушениями. **Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных исследований, опубликованных в электронных библиографических базах данных Pubmed и Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar и Cyberleninka за последние 10 лет. Проведен анализ работ, содержащих информацию о факторах риска, патогенетических аспектах ожирения и когнитивных нарушений. **Результаты и их обсуждение.** Собрана актуальная информация о коморбидности когнитивных изменений при ожирении. Систематизированы данные, связанные с анализом возможных патофизиологические механизмов, оправдывающих эту связь, проанализированы гендерные и возрастные особенности характера когнитивных нарушений. **Заключение.** Различные исследования показали, что ожирение связано с большой распространенностью развития когнитивных нарушений. В развитии когнитивных нарушений у больных ожирением значимая роль принадлежит совокупности факторов – гиперлептинемии, лептинорезистентности, гиперинсулинемии и нарушению толерантности к углеводам, повышению активности провоспалительных маркеров, эндотелиальной дисфункции и гиперхолестеринемии, а также полиморфным вариантам генов и эндоканнабиноидной системе. Согласно результатам исследований, при избыточном весе и ожирении в основном встречаются изменения в виде легкого когнитивного снижения, затрагивающего память, внимание, речь, праксис и способность к обучению. Выявлены возрастные различия в отношении когнитивных изменений при ожирении: у детей и подростков эти изменения чаще ассоциированы с нарушением функции памяти и концентрации внимания, у лиц среднего возраста – с общим когнитивным снижением.

Ключевые слова: ожирение, когнитивная дисфункция, лептин, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, воспаление, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром.

Для цитирования: Муталова Э.Г., Нафикова А.И., Нигматуллина А.Э., [и др.]. Взаимосвязь когнитивных нарушений и ожирения // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.115–123. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).115-123.

Relationship between cognitive impairment and obesity

Elvira G. Mutalova¹, Azalia I. Nafikova¹, Albina E. Nigmatullina¹, Velena R. Galyautdinova¹, Gulnara J. Kamaltdinova¹, Gulnara V. Asadullina¹, Liana I. Samigullina¹, Zulfiya Ya. Rustyamova¹, Regina I. Sadikova¹, Svetlana A. Frid¹, Flarisa S. Musina¹, Altinai A. Zhumaniyazova²

¹Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia

²City Clinical Hospital No. 13, 28 Nezhinskaya str., 450112 Ufa, Russia

Abstract. Introduction. Currently, the growth of the overweight and obese population is increasing every year, which confirms that the problem in question has been assigned the status of a non-infectious epidemic of the 21st century. At the same time, the prevalence of cognitive impairment is extremely high among the global population. According to the World Health Organization (WHO), there are suggestions that due to the increased life expectancy, this figure may have grown threefold by 2050. **The aim** of this study is to analyze data published in modern literature, which links obesity with cognitive impairment. **Materials and Methods.** The review includes data from foreign and domestic studies published in electronic bibliographic databases, such as Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar, and Cyberleninka, over the past 10 years. Publications were analyzed that provide information on risk factors and pathogenetic aspects of obesity and cognitive impairment. **Results and Discussion.** Relevant information was collected regarding the comorbidity of cognitive changes in obesity. We have systematized the data related to the analysis of possible pathophysiological mechanisms justifying this relationship and analyzed the gender- and age-related characteristics of the nature of cognitive impairment. **Conclusions.** Various studies have shown that obesity is associated with a high prevalence of developing cognitive impairment. In the development of cognitive impairment in obese patients, a combination of factors is essential, namely, hyperleptinemia, leptin resistance, hyperinsulinemia and impaired carbohydrate tolerance, increased activity of pro-inflammatory markers, endothelial dysfunction and hypercholesterolemia, as well as polymorphic gene variants and the endocannabinoid system. According to the research

findings, changes in overweight and obesity mainly occur in the form of mild cognitive decline affecting memory, attention, language, praxis, and learning ability. Age-related differences have been identified regarding cognitive changes in obesity: In children and adolescents, these changes are more often associated with impaired memory function and concentration, while in middle-aged people – with general cognitive decline.

Keywords: obesity, cognitive dysfunction, leptin, insulin resistance, hypertriglyceridemia, inflammation, endothelial dysfunction, metabolic syndrome.

For citation: Mutalova, E.G.; Nafikova, A.I.; Nigmatullina, A.E.; et al. Relationship between cognitive impairment and obesity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 115-123. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).115-123.

Введение. Проблема ожирения становится все более актуальной и приобретает масштабы эпидемии неинфекционного характера, затрагивая с каждым годом все большее число человек независимо от возраста, пола и места проживания. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила ожирение и избыточный вес как «патологическое или чрезмерное накопление жира, которое может негативно повлиять на здоровье» [1]. По данным информационного бюллетеня ВОЗ (2020), стандартизированная по возрасту распространенность ожирения среди взрослых (18 лет и старше) во всем мире увеличилась с 2000 г. к 2019 г. в 1,5 раза, а общая распространенность среди детей (5–19 лет) увеличилась вдвое (с 2,9% до 6,8%) [2]. Помимо ожирения, избыточный вес среди детей продемонстрировал тревожную тенденцию к росту. По оценкам во всем мире 5,6%, или 38,3 млн детей до 5 лет, имели избыточный вес в 2019 году по сравнению с примерно 30,3 млн в 2000 году. Прогрессирующий рост количества детей и подростков, страдающих избыточным весом, позволяет потенциально прогнозировать резкое увеличение распространения ожирения в будущем, так как почти у 60% взрослых ожирение начинается в детском и подростковом возрасте [3]. Опубликованные Росстатом данные о заболеваемости показали рост числа новых случаев ожирения более чем на 10% за год. Среди детей до 14 лет у 108 тыс. в 2022 году было выявлено ожирение. В Российской Федерации в настоящее время более 30 % трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, из них 10% страдают тяжелым ожирением [4]. Распространенность избыточной массы тела была ниже среди мужчин (56,2%) по сравнению с женщинами (62,8%). Доля мужчин и женщин, страдающих ожирением, составила 18,6 и 32,9% соответственно. Разработанная прогностическая модель ВОЗ демонстрирует, что 33% мужчин и 26% женщин в Российской Федерации будут страдать ожирением уже к 2030 году [5].

Распространенность ожирения среди детей и подростков резко возросла во второй половине XX в., обозначив новую проблему для общественного здравоохранения многих стран. Широкая распространенность ожирения в детском возрасте вызвана экономическими и социальными изменениями в обществе. В странах с низким и средним уровнями дохода семей имеются факторы, приводящие к неправильному питанию в антенатальный период, период грудного вскармливания и в младшем возрасте ребенка. Употребление более дешевых продуктов с высоким содержанием жиров, сахара, соли в совокупности с низким уровнем физической активности приводит к резкому росту ожирения

в младшей популяции [6]. Эта проблема связана не только с изменившимся образом жизни детей в семье и учебных заведениях, но также и с социально-экономическими условиями и политикой государства в области образования, транспорта, городского планирования, окружающей среды, сельского хозяйства, производства пищевых продуктов. Анализ распространенности ожирения и факторов внешней среды, таких как экономическая ситуация, гастрономические предпочтения населения, степень урбанизации страны, стабильность политического режима, показал, что Россия входит в число самых неблагоприятных стран по распространенности ожирения среди всех европейских государств. Высокий уровень ожирения связывается с продолжительным стрессом, который переживает население регионов, проходящих форсированную вестернизацию. Также значительное негативное влияние оказывают распространение западных фастфудов и продуктов быстрого приготовления, доступность автотранспорта и сокращение числа людей, ведущих активный образ жизни. Среди пациентов с ожирением особую категорию составляют молодые женщины с избыточной массой тела, сформировавшейся после родов. Существует ряд факторов риска возникновения ожирения и ассоциированных патологических состояний, специфичных только для молодых женщин. Избыточная прибавка массы тела во время беременности связана с повышенным риском возникновения ожирения с дислипидемией, развитием ИР и нарушениями углеводного обмена. В анамнезе у женщин с ожирением больше беременностей, чем у женщин с нормальной массой тела. Низкая масса тела при рождении ассоциирована с наличием абдоминального ожирения, а высокий индекс массы тела при рождении – с наличием ожирения у девушек [7]. В проспективном исследовании было выявлено, что при избыточной прибавке массы тела во время беременности повышается риск возникновения ожирения в отдаленном периоде после родов [8]. Выявление этих «специфических» факторов еще раз подтвердило мнение, что в жизни женщины есть определенные «критические» периоды, во время которых особенно велик риск формирования ожирения и появления других факторов риска или поражения органов-мишеней, которые необходимо активно выявлять. Такими периодами являются период беременности, родов и послеродовой период, причем они важны как для матери, так и для ребенка. Период полового созревания и перименопаузальный период – это периоды выраженной гормональной перестройки, проведение профилактических и лечебных мероприятий в эти периоды максимально эффективно [9].

Значение ожирения в формировании сферы психического здоровья остается дискуссионным. Нормальная энергетическая система человека при ожирении может быть нарушена, что может привести к когнитивным нарушениям. Исследования показали, что когнитивные нарушения могут возникать из-за факторов, связанных с ожирением, таких как диабет, гипертония, высокий уровень холестерина и метаболический синдром. Ожирение связано со снижением пластичности мозга, двигательного контроля и познания, однако исследования, изучающие, как ожирение влияет на когнитивные функции, ограничены [10]. Однако избыточный вес и ожирение, а также связанные с ними неинфекционные заболевания, в значительной степени можно предотвратить. Исследования показывают, что влияние ожирения на когнитивные функции не сразу заметно, поскольку ожирение может влиять на когнитивные функции разных людей по-разному, особенно в разных возрастных группах [11].

Распространенность когнитивных нарушений среди трудоспособного населения чрезвычайно высока. При этом разными группами исследователей была показана связь ожирения и когнитивного дефицита в различных возрастных группах. Детское ожирение также становится все более распространенным. Было обнаружено, что детское ожирение связано с дефицитом когнитивных способностей, касающихся внимания и способности к переключению [12]. Поперечное исследование детей с избыточным весом установило, что полнота связана с худшими оценками, особенно по математике, чтению и исполнительным функциям, в то время как физическая форма с лучшими когнитивными способностями, достижениями и поведением [13]. У детей с избыточным весом выявляются проблемы с пространственными когнитивными задачами, и результаты показали различия как для точности мысленного вращения, так и для двигательных способностей [14]. Дети с избыточным весом допускали больше ошибок, когда задачи вращения были сложными по сравнению с детьми с нормальным весом [14]. Выявлено, что у подростков и детей ожирение может привести к ухудшению когнитивных показателей, особенно для исполнительных функций [15, 16]. Исследования показали, что когнитивные функции, включая исполнительные функции и функции внимания, были снижены у подростков с ожирением [17, 18]. Еще одно пилотное исследование продемонстрировало, что у подростков с ожирением были недостаточны когнитивные функции, включая нарушения исполнительных функций и внимания [17]. Анализ зависимости между когнитивными показателями и висцеральным жиром (ВЖ) показал, что больший объем ВЖ у подростков (12-18 лет) был связан с более низкими показателями по шести показателям исполнительных функций ($p=0,0001-0,02$) [18].

Незнанов Н. Г. и соавт. (2011) в скрининговом исследовании лиц в возрасте от 33 до 57 лет с применением опросника «Самооценка когнитивных ошибок» (Cognitive Failures Questionnaire, CFQ), шкалы оценки когнитивных функций «Mini Mental

State Examination» (MMSE), теста рисования часов и теста «10 слов по Лурии» показали, что избыточная масса тела является предрасполагающим фактором для развития когнитивной недостаточности у мужчин [19]. В работе Li с соавт. (2008) установлена связь между индексом массы тела и когнитивным снижением у детей и подростков США в возрасте от 8 до 16 лет с применением субтеста «Кубики Коса», являющегося составной частью теста интеллекта Векслера (WISC). Выявленное когнитивное снижение проявлялось в нарушении зрительно-пространственных функций, в то время как оставались сохранными рабочая память, внимание и способность к обучению [20]. В исследовании Суханова А.В. и Денисовой Д.В. (2011) с использованием корректурной пробы, теста Лурия с запоминанием 10 слов, а также теста исключения понятий, получены статистически достоверные данные связи избыточной массы тела с нарушениями памяти и концентрации внимания школьников 14–17 лет [21]. Таким образом, у лиц с избыточной массой тела выявляются такие когнитивные нарушения, как легкое когнитивное снижение, нарушение зрительно-пространственных функций, нарушение памяти и концентрации внимания. При этом когнитивные нарушения у лиц с избыточной массой тела являлись менее выраженными и менее вариативными по сравнению со спектром когнитивных нарушений, ассоциированных с ожирением.

В настоящее время обсуждаются два противоположных мнения относительно связи когнитивных нарушений и ожирения. Одни исследователи допускают, что когнитивные нарушения могут являться фактором риска возникновения ожирения, так как могут спровоцировать сбой в регуляции пищевого поведения, следствием которого является дисбаланс энергетического обмена, способствующий избыточному накоплению жировой ткани [22]. Другая группа рассматривает ожирение как фактор риска развития когнитивных нарушений. В исследовании Zeki A. et al. (2012) было показано, что именно центральное ожирение связано с гиперлептинемией и худшим выполнением нейropsихологических тестов на когнитивные функции. Уровень лептина коррелирует со степенью когнитивных нарушений и может считаться одним из потенциальных факторов риска их возникновения у пациентов с метаболическим синдромом, однако не зависит от степени тяжести КД [23]. Сам механизм когнитивных нарушений связывают с тем, что лептин является посредником ионотропного рецептора глутамата, индуцирующего долговременный потенциал через приток кальция, который имеет определяющее значение для памяти и обучения [24]. Дополнительно в исследованиях на животных у лептинрезистентных грызунов отмечалось нарушение пространственной памяти [25].

С точки зрения связи между ожирением и когнитивными нарушениями в литературе обсуждаются следующие механизмы: воспаление, эндотелиальная дисфункция (ЭД), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к углеводам, цереброваскулярная патология, гипертриглицеридемия, гиперактивация эндоканнабиноидной системы

(ЭКС), гиперлептинемия, сахарный диабет (СД) 2-ого типа, липтинорезистентность, генная мутация, метаболический синдром (МС), нарушение синтеза нейропептида Y, глиоз [26, 27].

В ряде исследований выявлен повышенный риск развития когнитивных нарушений у пациентов с МС. При этом влияние ИР на когнитивные функции нельзя объяснить лишь пожилым возрастом больных или другими метаболическими нарушениями, связанными со старением. Даже молодые люди с нарушением толерантности к глюкозе хуже выполняли тесты на логическую и ассоциативную память, независимо от уровня глюкозы в крови в момент тестирования [28]. У лиц средней возрастной группы (40–59 лет) с нарушением толерантности к глюкозе также выявлено ухудшение показателей тестов, оценивающих нейродинамические и мнестические процессы (независимое от влияния других факторов) относительно возрастной нормы. Такие же когнитивные изменения отмечались у лиц среднего возраста с СД 2 типа [29]. Ronan L. и соавт. (2020) обнаружили связь между повышением индекса массы тела и значительным уменьшением/истончением средней толщины коры головного мозга в префронтальной области и нижней лобной извилине, а также латеральной орбитофронтальной коре у школьников 9–11 лет [30]. Известно, что эти области связаны с такими исполнительными функциями как ингибиторный контроль, чувствительность к подкреплению (вознаграждению) и рабочей памятью.

В исследованиях российских и зарубежных ученых показан факт влияния гипертриглицеридемии на развитие когнитивных нарушений у пациентов с ожирением, при этом женщины чаще являются группой риска по их развитию [31]. Одним из вариантов патогенеза может быть лизосомальная дисфункция, которая предшествует нейродегенерации и когнитивному дефициту [32]. Другим – триглицериды, опосредующие когнитивные нарушения, изменяют содержание N-метил-D-аспартата – компонента гиппокампа, поэтому снижение триглицеридов может уменьшить когнитивные нарушения и окислительный стресс в головном мозге [33]. Дислипидемия является одним из наиболее серьезных факторов развития сосудистой патологии. Показано, что повышение показателя ТГ/ЛПВП соответствует более низким показателям памяти среди лиц старше 80 лет [34]. Данная зависимость прослеживается и у лиц более молодого возраста. Так, недавно проведенное исследование в Китае выявило точно такую же взаимосвязь у пациентов в возрасте от 45 лет. Проспективный анализ ARIC 13 997 человек показал, что повышенный уровень общего холестерина и ТГ коррелировал с более выраженным снижением когнитивных функций при последующем наблюдении в течение 20 лет, что отражало значимость проведения ранней коррекции дислипидемии для профилактики развития не только «коронарных» проблем, но и когнитивных нарушений в будущем [35].

Поперечное исследование 184 человек с нормогликемией показало, что пациенты, страдающие ожирением, имели большее когнитивное снижение по сравнению с худыми пациентами контрольной

группы. Объясняется это тем, что избыточная жировая ткань стимулирует высвобождение медиаторов воспаления, таких как ФНО- α и ИЛ-6, и снижает выработку адипонектина, способствуя развитию провоспалительных механизмов сердечно-сосудистых патологий, включая гиперкоагуляцию, атеросклероз, резистентность к инсулину и СД. Несмотря на обоснованный патогенетический механизм, влияние абдоминального ожирения на когнитивные функции в разных возрастных группах неодинаково. Так, метаанализ 21 лонгитудинального исследования с минимальным периодом наблюдения 2 года показал, что избыточная масса тела или ожирение положительно коррелировали с возникновением деменции у участников младше 65 лет, однако в возрасте старше 65 лет данная тенденция менялась на противоположную [36]. В исследованиях часто отмечают, что у пожилых людей избыточная масса тела сочетается с большей когнитивной сохранностью, тогда как в молодом и среднем возрасте абдоминальное ожирение является фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Еще одно исследование, в котором использовался биомаркер резистентности к инсулину в виде триглицеридно-глюкозного индекса (ТГл), рассчитанный на основе значений ТГ и уровня глюкозы в сыворотке натощак, выявило, что повышенный индекс ТГл также тесно был связан с риском развития когнитивных нарушений. Для лиц с СД 2 типа было предложено использовать индекс ТГл для прогнозирования риска снижения когнитивных функций в будущем [37].

В ряде исследований было показано, что повышение С-реактивного белка (СРБ) может быть не только маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и когнитивных расстройств [38]. Уровень СРБ достаточно стабилен на протяжении суток и может отражать уровень воспалительного ответа. Кроме того, было установлено, что воспаление может быть ассоциировано с морфологическими изменениями головного мозга. По результатам исследования Зуевой И.Б. и др. (2017), у пациентов МС и когнитивными нарушениями по сравнению с группой без когнитивных расстройств были выше параметры воспаления. Увеличение СРБ ассоциировалось со снижением оперативной памяти и показателя скорости реакции и способности концентрировать внимание, тогда как увеличение уровня фибриногена было ассоциировано со снижением показателей процессов запоминания, сохранения и воспроизведения информации, логической памяти и ориентировкой во времени и пространстве. Активация процессов воспаления может отражать один из возможных патофизиологических механизмов, влияющих на развитие когнитивного дефицита у пациентов с МС [39]. СРБ является одним из маркеров воспаления, синтезируется печенью и регулируется цитокинами. В Rotterdam Study (2007), Edinburgh Study (2007) было показано, что повышение концентрации СРБ ассоциировано с когнитивным дефицитом [38]. Известно, что ожирение характеризуется провоспалительным состоянием и повышением уровня СРБ. В проспективных ис-

следованиях показано, что лица с повышенной продукцией ФНО- α имеют повышенный риск развития когнитивных расстройств. Циркулирующие цитокины, свободные жирные кислоты и иммунные клетки достигают головного мозга на уровне гипоталамуса и инициируют местное воспаление, в том числе пролиферацию микроглии. Henneghan et al. (2018) обнаружили, что провоспалительные цитокины, в частности IL-6, были связаны с результатами различных когнитивных тестов, включая тесты на беглость речи [40]. В Сингапурском общенациональном исследовании уровень ИЛ-1 β в плазме коррелировал с более медленной скоростью реакции [41]. Результаты проведенного метаанализа 32 исследований, включавших 7483 больных с СД 2 типа показывают, что повышенные уровни ИЛ-6, СРБ и ФНО- α в значительной степени связаны с когнитивными нарушениями у пациентов с СД 2 типа и могут служить маркерами воспаления при СД 2 типа с легкими когнитивными нарушениями [42]. В Сеульском исследовании было продемонстрировано, что цитокины, стресс, эмоциональный и когнитивный интеллект тесно связаны друг с другом в отношении структуры и функций мозга. Кроме того, провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-6 оказывали отрицательное воздействие, тогда как противовоспалительные цитокины (например, ИЛ-10 и IFN- γ) оказывали положительное влияние на уровень стресса и различные аспекты эмоционального и когнитивного состояния, интеллект. Также эти взаимосвязи между цитокинами, стрессом, эмоциональным и когнитивным интеллектом различались в зависимости от доминирования правого и левого полушария [43].

У пациентов с МС нарушение когнитивной функции связывают еще со снижением регионального мозгового кровотока, взаимосвязанного с ЭД. Оксидативный стресс индуцирует развитие ЭД, гиперкоагуляции и воспаления, что достаточно хорошо корректируется приемом антиоксидантов и значительно улучшает когнитивные функции у пациентов с ожирением и СД 2 типа [44]. Несколько потенциальных механизмов могут объяснить сложную взаимосвязь между воспалением, ЭД и когнитивными функциями. Во-первых, связь тахикардии с цереброваскулярными расстройствами (например, поражения белого вещества и клинический инсульт) [43], что в свою очередь, может повлиять на когнитивную функцию. Во-вторых, усиление неблагоприятного воздействия воспаления на сердечно-сосудистую систему [45] и ухудшение когнитивной функции [46]. В-третьих, системное воспаление через дисбаланс вегетативной нервной системы вызывает когнитивные нарушения [46]. Наконец, исследования показали, что нездоровый образ жизни (например, отсутствие физической активности, хронический стресс и бессонница) и метаболические заболевания [47], которые в дальнейшем могут быть связаны с системным воспалением, ухудшают когнитивную функцию [48].

Наиболее частыми когнитивными дисфункциями, сопутствующими ожирению, являются различные нарушения памяти. Они чаще всего ассоциированы

с биохимическими изменениями, возникающими при ожирении. Ряд авторов связывает нарушение пространственной памяти с гиперлептинемией и лептинорезистентностью [49]. По мнению Матвеевой М. В. с соавт. (2016) механизм влияния лептина на процессы пространственной памяти объясняют тем, что он является посредником ионотропного рецептора глутамата, индуцирующего долговременный потенциал через приток кальция, который имеет большое значение для памяти и обучения. Уровень лептина коррелирует со степенью когнитивных нарушений и может считаться одним из потенциальных факторов риска их возникновения у лиц с ожирением, однако, не зависит от степени тяжести этих расстройств [50]. Нарушения пространственной памяти могут быть связаны с влиянием ИР [51]. Некоторые исследователи видят потенциальные механизмы нарушения пространственной памяти в разрастании глиальных клеток и местном воспалении в некоторых областях головного мозга, участвующих в реализации мнестической деятельности, инициируемых циркулирующими цитокинами, свободными жирными кислотами и иммунными клетками [52]. Нарушения консолидации памяти связывают с нарушением синтеза нейропептида Y в гипоталамусе, вызванным дисбалансом нейромедиаторов грелина и лептина, приводящим к ожирению. Так как гиппокамп и гипоталамус находятся в анатомической близости друг с другом, то данные нарушения приводят к дисфункции консолидации памяти в гиппокампе и ассоциируются с ожирением [53]. Кроме того, ряд нарушений долговременной памяти при моногенном ожирении может быть вызван мутацией в гене SIM1 [54], так как ген SIM1 находится в 6 хромосоме (локус 6q16.3) и кодирует транскрипционный фактор, необходимый для формирования супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Лица, страдающие от ожирения, также чаще всего являлись носителями гетерозиготной мутации в гене SIM1, в отличие от лиц без ожирения, у которых таких мутаций не было выявлено. В исследовании Ramachandrapa S. с соавт. (2013) выявлено 13 мутаций в гене SIM1, ассоциированных с нарушениями симпатической нервной системы, интеллектуальными нарушениями и ухудшением долговременной памяти [54]. По данным нейропсихологических тестов, проведенных Зуевой И.Б., установлено, что у пациентов с ожирением снижается концентрация внимания и страдает краткосрочная память. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная связь между содержанием 2-арахидоноилглицерола и вниманием, краткосрочной памятью. В связи с чем был сделан вывод, что эндогенные каннабиноиды, так же как экзогенные, оказывают влияние на процессы не только памяти, но и внимания [55].

Заключение. Таким образом, ожирение представляет собой социально значимое заболевание. В настоящее время нет единого мнения, является ли ожирение самостоятельным фактором риска развития когнитивного дефицита. Большинство исследователей склоняется к тому, что в развитии когнитивных нарушений у больных ожирением

значимая роль принадлежит совокупности факторов – гиперлептинемии, лептинорезистентности, гиперинсулинемии и нарушению толерантности к углеводам, повышению активности провоспалительных маркеров, эндотелиальной дисфункции и гиперхолестеринемии, а также полиморфным вариантам генов и эндоканнабиноидной системе. Согласно результатам исследований, при избыточном весе и ожирении в основном встречаются изменения в виде легкого когнитивного снижения, затрагивающего память, внимание, речь, праксис и способность к обучению. Выявлены возрастные различия в отношении когнитивных изменений при ожирении: у детей и подростков эти изменения чаще ассоциированы с нарушением функции памяти и концентрации внимания, у лиц среднего возраста – с общим когнитивным снижением. Очевидно, что проблема взаимосвязи ожирения и когнитивных изменений изучена недостаточно и требует дополнительных исследований.

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. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1-253.
2. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization. 2020; 92 p.
3. Долгих В.В., Климкина Ю.Н., Рычкова Л.В., Коровин С.А. Эпидемиологические особенности психосоматических расстройств на примере ожирения // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. – № 4. – С.19–23. [Dolgikh VV, Klimkina YuN, Rychkova LV, Korovin SA. Epidemiologicheskiye osobennosti psikhosomaticheskikh rasstroystv na primere ozhireniya // Acta Biomedica Scientifica. – 2014; 4: 19–23.
4. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации. Здравоохранение в России 2023: статистический сборник. – Москва: Росстат, 2023. – 179 с. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki Rossiyskoy Federatsii [Federal State Statistics Service of the Russian Federation]. Zdravookhraneniye v Rossii 2023: statisticheskiy sbornik [Healthcare in Russia 2023: statistical digest]. Moskva: Rosstat [Moscow: Rosstat]. 2023; 179 p.
5. Global Health Observatory Data Repository. Report WHO [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2013 [cited 2015 Feb 12].
6. Obesity and overweight. Report of a WHO. Geneva: World Health Organization. 2015 [cited 2016 Apr 18].
7. Yang Z, Dong B, Song Y, et al. Association between birth weight and risk of abdominal obesity in children and adolescents: a school-based epidemiology survey in China. BMC Public Health. 2020; 20:1686. DOI: 10.1186/s12889-020-09456-0
8. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Circulation. 2012; 125(11):1367-80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044784
9. Галиханова Л.И., Ямлихина Э.Г., Муталова Э.Г. Проблема ожирения у молодых женщин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Том 15, № 2 (86). – С.59-66.
10. Ghosal A, Ghosal AK, Ghosal S. Cognition, Brain Function and Plasticity in the Overweight and Obese - A Review. J Diabetes Metab Disord. 2021;8:040. DOI: 10.24966/DMD-201X/100040
11. Wang C, Chan JSY, Ren L, et al. Obesity Reduces Cognitive and Motor Functions across the Lifespan. Neural Plasticity. 2016;1:1-12. DOI: 10.1155/2016/2473081/
12. Cserjési R, Molnár D, Luminet O, Lénárd L. Is there any relationship between obesity and mental flexibility in children? Appetite. 2007;49(3):675-8. DOI: 10.1016/j.appet.2007.04.001
13. Davis CL, Tomporowski PD, McDowell JE, et al. Exercise improves executive function and achievement and alters brain activation in overweight children: a randomized, controlled trial // Health Psychol. 2011;30(1):91-8. DOI: 10.1037/a0021766
14. Jansen P, Schmelter A, Kasten L, et al. Impaired mental rotation performance in overweight children. Appetite. 2011;56(3):766-9. DOI: 10.1016/j.appet.2011.02.021
15. Kamijo K, Khan NA, Pontifex MB, et al. The relation of adiposity to cognitive control and scholastic achievement in preadolescent children. Obesity (Silver Spring). 2012;20(12):2406-11. DOI: 10.1038/oby.2012.112
16. Verdejo-García A, Pérez-Expósito M, Schmidt-Río-Valle J, et al. Selective alterations within executive functions in adolescents with excess weight. Obesity (Silver Spring). 2010;18(8):1572-8. DOI: 10.1038/oby.2009.475
17. Lokken KL, Boeka AG, Austin HM et al. Evidence of executive dysfunction in extremely obese adolescents: a pilot study. Surg Obes Relat Dis. 2009;5(5):547-52. DOI: 10.1016/j.soard.2009.05.008
18. Schwartz DH, Leonard G, Perron M et al. Visceral fat is associated with lower executive functioning in adolescents. Int J Obes (Lond). 2013;37(10):1336-43. DOI: 10.1038/ijo.2013.104
19. Незнанов Н.Г., Пиотровская В.Р., Ванаева К.И., и др. Результаты скрининговой оценки когнитивных функций у лиц с избыточной массой тела. // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т.17, №2. – С.156-161. [Neznanov NG, Piotrovskaya VR, Vanaeva KI, et al. Rezul'taty skringovoy otsenki kognitivnykh funktsiy u lits s izbytochnoy massoy tela [Results of screening assessment of cognitive functions in overweight individuals]. Arterial'naya hipertenziya [Arterial hypertension]. 2011; 17(2):156-161. (In Russ.)].
20. Li Y, Dai Q, Jackson JC, Zhang J. Overweight is associated with decreased cognitive functioning among school-age children and adolescents. Obesity. 2008;16(8):1809–15. DOI: 10.1038/oby. 2008.296
21. Суханов А.В., Денисова Д.В. Ассоциация массы тела с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование // Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т.90, №6. – С.26-28. [Sukhanov AV, Denisova DV. Assotsiatsiya massy tela s sostoyaniem kognitivnykh funktsiy v podrostkovom vozraste: populyatsionnoe issledovanie [Association of body weight with cognitive performance in adolescence: a population-based study]. Zhurnal imeni GN Speranskogo [Journal named after GN Speransky]. 2011; 90(6):26-28. (In Russ.)].

22. Новикова Е.А., Баирова Т.А., Рычкова Л.В. Связь tandemного повтора 48bp VNTR гена DRD4 с избыточной массой тела/ожирением (обзор литературы). [Novikova EA, Bairova TA, Rychkova LV. Svyaz tandemnogo povtora 48bp VNTR gena DRD4 s izbytochnoy massoy tela/ozhireniyem (obzor literatury) [Association of the 48bp VNTR tandem repeat of the DRD4 gene with overweight/obesity (literature review)]. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2 (5): 63–68. DOI: 10.12737/article_59e85bc95a4e77.95444674
23. Zeki A, Hazzouri A, Haan MN, et al. Central Obesity, Leptin and Cognitive Decline: The Sacramento Area Latino Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012; 33 (6): 400–409. DOI: 10.1159/000339957
24. Li XL, Aou S, Oomura Y, et al. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience*. 2002; 113 (3): 607–615. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00162-8
25. Kamal A, Biessels GJ, Urban IJA, Gispen WH. Hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: impairment of long-term potentiation and facilitation of long-term depression. *Neuroscience*. 1999; 90 (3): 737–745. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00485-0
26. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*. 2019; 29 (5): 1028–1044. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009
27. Argueta DA, DiPatrizio NV. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. *Physiology & Behavior*. 2017; 171: 32–39. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.12.044
28. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 100(4):2019–2022. DOI: 10.1073/pnas.0336073100
29. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37 (3): 685–711. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.06.001
30. Ronan L, Alexander-Bloch A, Fletcher PC. Childhood Obesity, Cortical Structure, and Executive Function in Healthy Children. *Cerebral Cortex*. 2020;30(4):2519–2528. DOI: 10.1093/cercor/bhz257
31. Дубина Е.А., Ротарь О.П., Могучая Е.В., [и др.]. Метаболический синдром и когнитивная дисфункция у лиц пожилого возраста: женщины – группа риска // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20. – № 4. – С. 238–248. [Dubina EA, Rotar' OP, Moguchaya EV, et al. Metabolicheskiy sindrom i kognitivnaya disfunktsiya u lits pozhilogo vozrasta: zhenshchiny – gruppy riska [Metabolic syndrome and cognitive dysfunction in the elderly: women at risk]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2014; 20(4):238–248. (In Russ.)].
32. Sims-Robinson C, Bakeman A, Rosko A, et al. The Role of Oxidized Cholesterol in Diabetes-Induced Lysosomal Dysfunction in the Brain. *Mol Neurobiol*. 2016;53(4):2287–2296. DOI: 10.1007/s12035-015-9207-1
33. Farr SA, Yamada KA, Butterfield DA, et al. Obesity and Hypertriglyceridemia Produce Cognitive Impairment. *Endocrinology*. 2008;149(5):2628–2636. DOI: 10.1210/en.2007-1722. DOI: 10.1210/en.2007-1722
34. Katsumata Y, Todoriki H, Higashiesato Y, et al. Very old adults with better memory function have higher low-density lipoprotein cholesterol levels and lower triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratios: KOCO Project. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(1):273–279. DOI: 10.3233/JAD-121138
35. Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, et al. Association of midlife lipids with 20-year cognitive change: A cohort study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):167–177. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.07.757
36. Pedditzi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing*. 2016;45(1):14–21. DOI: 10.1093/ageing/afv151
37. Wang H, Ling Q, Wu Y, Zhang M. Association between the triglyceride glucose index and cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1278730. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1278730
38. Marioni RE, Stewart MC, Murray GD, et al. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia. *Psychosom Med*. 2009; Oct;71(8):901–6. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181b1e538.
39. Зуева И.Б., Кривоносов Д.С., Урумова Е.Л. и др. Воспаление и когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т.16, №1. – С. 38–42. [Zuyeva IB, Krivonosov DS, Urumova YeL, et al. Vospaleniye i kognitivnyye funktsii u patsiyentov s metabolicheskim sindromom [Inflammation and cognitive functions in patients with metabolic syndrome]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya* [Regional circulation and microcirculation]. 2017; 16 (1): 38–42. (In Russ.)].
40. Henneghan AM, Palesh O, Harrison M, Kesler SR. Identifying cytokine predictors of cognitive functioning in breast cancer survivors up to 10 years post chemotherapy using machine learning. *J Neuroimmunol*. 2018; 320:38–47. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.012
41. Cheung YT, Ng T, Shwe M, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann. Oncol*. 2015; 26 (7): 1446–1451. DOI: 10.1093/annonc/mdv206
42. Du Y, Zhang Q, Zhang X, et al. Correlation between inflammatory biomarkers, cognitive function and glycemic and lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2023;121-122:110683. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2023.110683
43. Jung Y-H, Shin NY, Jang JH, et al. Relationships among stress, emotional intelligence, cognitive intelligence, and cytokines. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(18):e15345. DOI: 10.1097/MD.00000000000015345
44. Dorrance AM, Matin N, Pires PW. The effects of obesity on the cerebral vasculature. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(3):462–72. DOI: 10.2174/1570161112666140423222411
45. Lim SL, Gao Q, Nyunt MS, et al. Vascular health indices and cognitive domain function: Singapore longitudinal ageing studies. *J Alzheimers Dis*. 2015;50:27–40. DOI: 10.3233/JAD-150516
46. Naiberg MR, Newton DF, Goldstein BI. Flow-Mediated Dilation and Neurocognition: Systematic Review and Future Directions. *Psychosom Med*. 2016;78: 192–207. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000266
47. Osika W, Montgomery SM, Dangardt F, et al. Anger, depression and anxiety associated with endothelial function in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*. 2011;96:38–43. DOI: 10.1136/adc.2008.152777
48. Shaik MA, Venketasubramanian N, Cheng CY, et al. Ankle brachial index, MRI markers and cognition: the epidemiology of dementia in Singapore study. *Atherosclerosis*. 2017;263: 272–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.002
49. Zeki A, Hazzouri A, Haan MN, et al. Central obesity, leptin and cognitive decline: the Sacramento Area Latino Study

- on Aging. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2012; 33 (6): 400–409. DOI: 10.1159/000339957
50. Матвеева М.В., Самойлова Ю. Г., Жукова Н. Г. Ожирение и когнитивная дисфункция // Ожирение и метаболизм. – 2016. – 13 (3). – С. 3–8. [Matveyeva MV, Samoylova YuG, Zhukova NG. Ozhireniye i kognitivnaya disfunktsiya [Obesity and cognitive dysfunction]. Ozhireniye i metabolizm [Obesity and Metabolism]. 2016; 13 (3): 3–8. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet201633–8
51. Wang J, Freire D, Knable L, et al. Childhood and adolescent obesity and long-term cognitive consequences during aging. Journal of Comparative Neurology. 2015; 523 (5): 757–768. DOI: 10.1002/cne. 23708
52. Stranahan AM. Models and mechanisms for hippocampal dysfunction in obesity and diabetes. Neuroscience. 2015; 309: 125–139. DOI: 10.1016/j. neuroscience. 2015.04.045
53. Lahiri D, Zawia N, Greig N, et al. Early-life events may trigger biochemical pathways for Alzheimer’s disease: the «LEARN» model. Biogerontology. 2008;9:375–379. DOI: 10.1007/s10522-008-9162-6
54. Ramachandrapa S, Raimondo A, Cali AMG, et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. Journal of Clinical Investigation. 2013; 123: 3042–3050. DOI: 10.1172/JCI68016
55. Зуева И.Б., Ванаева К.И. Эндогенные каннабиоиды и когнитивные функции у пациентов с ожирением // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т.32, № 5. – С.63–68. [Zueva IB, Vanaeva KI. Endogennye kannabioidy i kognitivnye funktsii u patsientov s ozhireniem [Endogenous cannabinoids and cognitive function in obese patients] Bulletin of RAMS [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2012;32(5):63–68. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819, докт. мед. наук, профессор, e-mail: emutalova@mail.ru; зав. кафедрой госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

НАФИКОВА АЗАЛИЯ ИЛШАТОВНА, ORCID ID: 0009-0006-5943-2993, e-mail: azali_nafikova@mail.ru; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477, канд. мед. наук, e-mail: albanigma@mail.ru; доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

ГАЛЯУТДИНОВА ВЕЛЕНА РАМИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930, e-mail: velena.galyautdinova1704@gmail.com; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

КАМАЛТДИНОВА ГУЛЬНАРА ЯДГАРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240, канд. мед. наук, e-mail: kgj69@mail.ru; доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

АСАДУЛЛИНА ГУЛЬНАРА ВЕНЕРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041, канд. мед. наук, e-mail: asgulnara@rambler.ru; доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

САМИГУЛЛИНА ЛИАНА ИСКАНДАРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325, канд. мед. наук, e-mail: liana_sam@inbox.ru; доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

РУСТЯМОВА ЗУЛЬФИЯ ЯВДАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140, канд. мед. наук, E-mail: rzulfiya@yandex.ru; доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

ABOUT THE AUTHORS:

ELVIRA G. MUTALOVA, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819, Dr. sc. med., Professor, e-mail: emutalova@mail.ru; Head of the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

AZALIA I. NAFIKOVA, ORCID ID: 0009-0006-5943-2993, e-mail: azali_nafikova@mail.ru; Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

ALBINA E. NIGMATULLINA, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477, Cand. sc. med., e-mail: albanigma@mail.ru; Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel. +7-347-272-41-73.

VELENA R. GALYAUTDINOVA, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930, e-mail: velena.galyautdinova1704@gmail.com; Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

GULNARA J. KAMALTDINOVA, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240, Cand. sc. med., e-mail: kgj69@mail.ru; Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

GULNARA V. ASADULLINA, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041, Cand. sc. med., e-mail: asgulnara@rambler.ru; Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

LIANA I. SAMIGULLINA, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325, Cand. sc. med., e-mail: liana_sam@inbox.ru; Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

ZULFIYA YA. RUSTYAMOVA, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140, Cand. sc. med., e-mail: rzulfiya@yandex.ru; Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

САДИКОВА РЕГИНА ИЛЬГИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194, канд. мед. наук, e-mail: regina281210@yandex.ru; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

ФРИД СВЕТЛАНА АРКАДЬЕВНА, ORCID ID: 000-0003-0131-4266, канд. мед. наук, e-mail: valex69@mail.ru; доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

МУСИНА ФЛАРИСА САБИРЬЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052, канд. мед. наук, e-mail: musinaflarisa@mail.ru; доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73.

ЖУМАНИЯЗОВА АЛТЫНАЙ АМАНГЕЛЬДИЕВНА, канд. мед. наук; заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 13» города Уфа, Россия, 450112, Уфа, ул. Нежинская, 28. Тел. 8-347-216-13-13.

REGINA I. SADIKOVA, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194, Cand. sc. med., e-mail: regina281210@yandex.ru; Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

SVETLANA A. FRID, ORCID ID: 000-0003-0131-4266, Cand. sc. med., e-mail: valex69@mail.ru; Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

FLARISA S. MUSINA, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052, Cand. sc. med., e-mail: musinaflarisa@mail.ru; Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73.

ALTINAI A. ZHUMANIYAZOVA, Cand. sc. med.; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, City Clinical Hospital No. 13, 28 Nezhinskaya str., 450112 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-216-13-13.

Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии фибрилляции предсердий

А.Р. Садыкова¹, К.А. Раков¹, М.Е. Храмов¹, М.А. Макаров¹, А.М. Садыкова², С.Ш. Кривоносова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49

²ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54

³ГАУЗ «Городская клиническая больница №11» г. Казани, 420127, Россия, ул. Максимова, 34/24

Реферат. Цель исследования – провести анализ результатов современных исследований по проблеме эпигенетических факторов, влияющих на развитие фибрилляции предсердий. **Материал и методы.** Осуществлен обзор современной литературы по проблеме генетических и эпигенетических факторов, влияющих на развитие фибрилляции предсердий. Используемые источники: PubMed, ResearchGate, E-library, Cyberleninka. **Результаты и их обсуждение.** Основными эпигенетическими механизмами являются метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, конфигурации гистонов, некодирующие рибонуклеиновые кислоты. Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной сердечной аритмией в общей популяции, и поэтому постоянно предпринимаются большие усилия для понимания молекулярных субстратов, лежащих в ее основе. Эпигенетическая регуляция фибрилляции предсердий постепенно расшифровывается: в ближайшие годы намечается бурный рост исследований, раскрывающих вклад эпигенетических механизмов в субстраты, связанные с этой аритмией, такие, как генные регуляторные сети, связывающие метилирование ДНК и / или модификации гистонов, регуляция транскрипции ключевых факторов, связанных с аритмией, таких как PITX2, TBX5 и ZFH3, или сложные генные регуляторные сети lncRNA-микроРНК-мРНК, влияющие на электрофизиологические субстраты и субстраты структурного ремоделирования, лежащие в основе аритмии. **Заключение.** Эпигенетические факторы играют важную роль в процессе развития фибрилляции предсердий наряду с генетическими факторами. Их изучение имеет важное значение для выявления биологических маркеров развития данного заболевания и мишеней для фармакотерапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эпигенетика, метилирование ДНК, модификация гистонов, некодирующие РНК.

Для цитирования: Садыкова А.Р., Раков К.А., Храмов М.Е., [и др.]. Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии фибрилляции предсердий // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.124–131. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).124-131.

Role of the genetic and epigenetic factors in the development of atrial fibrillation

Aida R. Sadykova¹, Kirill A. Rakov¹, Matvei E. Khramov¹, Maxim A. Makarov¹, Alsu M. Sadykova², Svetlana Sh. Krivonosova³

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia

²City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykova Str., 420132 Kazan, Russia

³City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov Str., 420127 Kazan, Russia

Abstract. Aim of this review is to analyze the results of modern studies on the epigenetic factors influencing the development of atrial fibrillation. **Materials and Methods.** The most modern literature was reviewed, discussing the genetic and epigenetic factors influencing the development of atrial fibrillation. Sources: PubMed, ResearchGate, eLibrary, Cyberleninka. **Results and Discussion.** The main epigenetic mechanisms are DNA methylation, histone configurations, and non-coding RNAs. Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in the general population, and therefore, significant efforts are being made to understand the molecular substrates underlying AF. The epigenetic AF regulation is gradually being deciphered. Thus, in the upcoming years, there is a significant chance of rapid growth in research revealing the contribution of epigenetic mechanisms to the AF-associated substrates, such as genetic regulation networks linking DNA methylation and/or histone modifications in the regulation of transcription of AF-associated key factors, such as PITX2, TBX5, and ZFH3, among others, or complex gene regulatory networks of lncRNA-microRNA-mRNA, affecting the electrophysiological substrates and structural remodeling substrates underlying AF. **Conclusions.** Epigenetic factors, along with genetic ones, play an important role in the development of atrial fibrillation. Studying them is important to identify the biological markers of this disease development and targets for its pharmacotherapy.

Keywords: atrial fibrillation, epigenetics, DNA methylation, histone modifications, non-coding RNAs

For citation: Sadykova, A.R.; Rakov, K.A.; Khramov, M.E.; et al. Role of the genetic and epigenetic factors in the development of atrial fibrillation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 124-131. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).124-131.

Введение. Известно, что фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной наджелудочковой аритмией, поражающей до 1% населения в целом. Ее распространенность экспоненциально увеличивается с возрастом и

может достигать 8% пожилого населения (возраст старше 80 лет), представляя, таким образом, одно из наиболее серьезных последствий для здоровья во всем мире. Наличие ФП вносит существенный вклад в заболеваемость и смертность, существенно

влияя на качество жизни пациентов и повышая риск эмболического инсульта и сердечной недостаточности. Помимо возраста, существует множество типов сердечных заболеваний, которые повышают риск развития ФП. К ним относятся артериальная гипертензия, кардиомиопатии, обструктивное апноэ сна или клапанная дисфункция. В течение многих лет ФП не считалась генетическим заболеванием. Однако, обнаружение первого одиночного случая ФП в семье с аутосомно-доминантным типом наследования стало доказательством генетического вклада в развитие ФП. Впоследствии несколько исследований дополнительно продемонстрировали, что ФП, и, в частности, одиночная ФП, имеют существенную генетическую основу. Семейные исследования, наряду с популяционными общегеномными ассоциативными исследованиями (GWAS), пролили свет на генетические мутации и полиморфизмы, которые ассоциируются с ФП и частично объясняют ее наследуемость. Метаанализ GWAS при ФП выявил более 100 локусов риска развития ФП. Однако идентификация локусов риска – это только начало длительного процесса, направленного на выявление механизмов, с помощью которых эти варианты повышают риск ФП.

Генетические варианты могут вносить вклад в патофизиологию ФП, изменяя структуру и, следовательно, экспрессию и функцию белков, ответственных за различные клеточные активности. Признано, что гетерогенность в экспрессии генов среди клеток и отдельных людей частично обусловлена взаимодействием множества факторов окружающей среды и индивидуального образа жизни, но связь между этими внешними факторами риска и внутренними генетическими механизмами была неясной. Открытие эпигенетики помогло научному сообществу объяснить связь между генами и окружающей средой [1].

Цель исследования.

Провести анализ результатов современных исследований по проблеме эпигенетических факторов, влияющих на развитие фибрилляции предсердий.

Материалы и методы.

Анализ данных современных исследований по проблеме генетических и эпигенетических факторов, влияющих на развитие фибрилляции предсердий.

Результаты и их обсуждения.

Термин “эпигенетика” определяется как изменения в экспрессии генов, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности ДНК, а скорее являются результатом изменений, связанных с упаковкой и/или трансляцией генетической информации. Множество разнообразных эпигенетических процессов, включая экспрессию некодирующих молекул РНК, метилирование ДНК и модификацию гистонов, влияют на экспрессию генов, которые, в свою очередь, приводят к радикальным изменениям в клеточной структуре и функциях, влияя, таким образом, на реакцию организма на заболевания. Эпигенетические механизмы могут быть приобретенными или унаследованными и представляют собой средство, с помощью которого сердечно-сосудистый транскрипт контролируется

хорошо скоординированным образом во время развития и заболевания [1].

Идентификация некодирующих регуляторных элементов, обуславливающих риск развития ФП, подразумевает важность транскрипционных регуляторов при ФП, что подтверждается идентификацией сигналов риска развития ФП во многих локусах факторов транскрипции. Существуют сотни подтвержденных и предполагаемых факторов транскрипции, некоторые из которых обладают тканеспецифичной экспрессией или состоянием, специфичным для регуляции дифференцировки клеток и программ развития (обзор представлен в исследовании Lambert et al.). Связывание доступных регуляторных элементов зависит как от доступности, так и от активности (включая аффинность связывания) факторов транскрипции. Кроме того, доза фактора транскрипции имеет решающее значение для регуляции транскрипции. Например, мутации или гаплоидостаточность экспрессируемых при развитии факторов транскрипции, таких как TBX5, NKX2-5, PRRX1, HAND2 и PITX2, приводят к генетическим синдромам, которые имеют множество симптомов, включая врожденные дефекты сердца и других тканей и нарушения проводимости. Многие распространенные варианты, связанные с ФП и сердечной проводимостью, близки к этим и другим генам, кодирующим факторы транскрипции, что позволяет предположить, что различия в их регуляции могут влиять на предрасположенность к ФП.

Пример важности дозировки транскрипционного фактора при ФП обнаружен в локусе PITX2. PITX2 экспрессирует 3 изоформы – PITX2A, PITX2B и PITX2C последняя экспрессируется независимым промотором и представляет основную изоформу сердца. Исследования на мышах показали, что PITX2C необходим для асимметричного развития сердца, придания левосторонней идентичности левому предсердию и синусовой вене (включая подавление развития синоатриального узла с левой стороны) и для правильного развития миокарда легочной вены. Кроме того, сердечная экспрессия PITX2 почти исключительно ограничена левым предсердием в нормальном сердце взрослого человека, и его экспрессия увеличивается после повреждения миокарда в неонатальном левом желудочке. Как левое предсердие, так и рукава легочной вены являются потенциальными субстратами для развития ФП, и легочная вена часто является источником эктопических очагов у пациентов с ФП. В то время как гомозиготные мыши с мутацией PITX2C демонстрируют эмбриональную летальность, сниженная экспрессия PITX2C в процессе развития приводит к индуцируемости ФП при стимуляции, что указывает на роль этого гена в развитии восприимчивости к ФП. Одним из ключевых выводов исследований экспрессии генов является то, что PITX2 является одним из наиболее дифференциально экспрессируемых генов левого предсердия в сердце здорового взрослого человека. Кроме того, гены, связанные с фенотипом правого предсердия, такие, как BMP10 (костный морфогенный белок 10), по-видимому, подавляются PITX2, таким образом

связывая PITX2 с левосторонней идентичностью левого предсердия. Были предложены различные возможные механистические объяснения дефицита PITX2, приводящего к ФП. Было замечено, что снижение PITX2 приводило к нарушению регуляции генов калиевых и кальциевых каналов, что в конечном итоге приводило к сокращению потенциала действия предсердий, деполяризации мембранного потенциала покоя и предрасположенности к ФП. PITX2 также может регулировать miR-17-92 и miR-106b-25 (семейство кластеров микроРНК); при удалении из генома мыши возникала восприимчивость к ФП. Анализ экспрессии генов при специфичном для предсердий нокауте PITX2 продемонстрировал сходные транскрипционные изменения в гомеостазе кальция и микроРНК, связанных с ФП. Кроме того, благодаря использованию рыбок данио и мышинных моделей дефицита PITX2, изменения длины саркомеров и метаболическая дисфункция в кардиомиоцитах были связаны с ФП. Эти данные свидетельствуют о том, что, хотя у мышей с дефицитом PITX2 и предрасположенностью к ФП, по-видимому, морфологически нормальное левое предсердие, помимо ионных каналов существуют критические мишени для PITX2, которые имеют важное значение для электрофизиологии. Постнатальная функция PITX2 была исследована с использованием методов условной делеции, что привело к изменению экспрессии генов, кодирующих ионные каналы, белки клеточных соединений, гены, ответственные за кальций, и факторы транскрипции, некоторые из которых ранее были задействованы GWAS. Важно отметить, что у этих мышей наблюдаются отклонения на ЭКГ, указывающие на дисфункцию синусового узла, но, как ни странно, не индуцируемые ФП. Эти исследования условной делеции на мышах, по-видимому, указывают на то, что PITX2 также играет важную роль в постнатальном левом предсердии, необходимом для поддержания нормального синусового ритма, в дополнение к его более устоявшимся функциям в процессе развития. Продолжение изучения различных ролей PITX2 как в развивающемся, так и в постнатальном сердце углубит наше понимание этого важнейшего фактора сердечной транскрипции.

TBX5 – еще один хорошо изученный пример дозозависимого фактора транскрипции, который находится в центре сети факторов транскрипции сердца. Мутации *TBX5*, приводящие к гаплоиндефициту, вызывают синдром врожденной верхней конечности (кисти) и пороки сердца. Напротив, мутация “усиления функции” в большой голландской семье вызывает атипичный синдром Холта-Орама без явных структурных дефектов сердца, но более чем у 65% пострадавших членов семьи наблюдается раннее начало ФП. Участки вблизи *TBX5* были связаны с удлинением периода PR-интервал в дополнение к риску ФП. Мышиные модели спонтанной ФП встречаются редко, однако условная делеция *TBX5* в сердце взрослого человека привела к модели первичной спонтанной ФП. Эта модель идентифицировала *TBX5* как прямой активатор *PITX2*, при этом *TBX5* и *PITX2* антагонистически регулируют

экспрессию ключевых генов, кодирующих белок ионных каналов, таких как *Scn5a*, *Gja1*, *Ryr2* и *Atp2a2*. ФП у мышей с дефицитом *TBX5* была механистически связана с механизмами транспорта кальция и экспрессией *Atp2a2*, который кодирует главную Ca^{2+} -АТФазу сарко/эндоплазматического ретикулаума сердца (SERCA2). Генетическая делеция фосфоламбана, ингибитора SERCA2 (*Pln*), нормализовала функцию SERCA и спасла ФП, связанную с дефицитом *TBX5*. Интересно, что варианты вблизи *Pln* также были связаны с ФП. Более того, условная гаплонедасточность *TBX5* у взрослых мышей вызывала снижение экспрессии предсказанных генов-мишеней и предрасположенность к ФП; дополнительная гаплонедасточность *PITX2* спасла эти фенотипы, поддерживая концепцию регуляции антагонистических генов *in vivo*. Эти данные привели к модели, описывающей некогерентный цикл прямой связи, управляемый *TBX5* и модулируемый *PITX2*. Эта регуляторная сеть, управляемая *TBX5*, была дополнительно исследована с использованием секвенирования некодирующих РНК (нкРНК) для выявления регуляторных элементов, имеющих решающее значение для гомеостаза сердечного ритма. Этот дифференциальный метод глубокого секвенирования идентифицировал регуляторные элементы, связанные с lncRNA (длинная некодирующая РНК), которые контролируют экспрессию генов, отвечающих за усвоение кальция, включая *Ryr2* и *Atp2a2*. Эти данные прояснили важные аспекты регуляторной сети, управляющей физиологией усвоения кальция, а также идентифицировали lncRNA, необходимую для экспрессии *Ryr2*. Эта lncRNA также была тесно связана с хроматином и требовалась для стабилизации РНК PolII у промотора *Ryr2*, что позволяет предположить, что она играет функциональную роль в экспрессии генов. Хотя транскрипты некодирующих РНК при ФП в целом не будут обсуждаться в этом обзоре, исследование функциональных lncRNAs в будущих исследованиях может дать инструментальное представление о поддержании экспрессии генов, отвечающих за сердечный ритм.

Кооперативные взаимодействия между факторами транскрипции *TBX5*, *GATA4* и *NKX2-5* являются ключевыми для надлежащего связывания в их соответствующих сайтах связывания и кооперативной регуляции экспрессии нижестоящих генов-мишеней и развития сердца. Напротив, было продемонстрировано, что *TBX5* и *Gata4* антагонистически взаимодействуют для регуляции контроля предсердного ритма. Фенотип гаплоиндуцированности *TBX5* для взрослых, восприимчивость к аритмии и пролонгированная продолжительность потенциала действия были снижены за счет гаплоиндуцированности *Gata4*, но не за счет гаплоиндуцированности *Nkx2-5*. Поскольку гаплоиндуцированность *Gata4* нормализует пониженную экспрессию генов кальциевых каналов *Ryr2* и *Atp2a2* у мышей с гаплоиндуцированностью *TBX5*, была выдвинута гипотеза, что благоприятный эффект был опосредован восстановлением гомеостаза кальция. В здоровых кардиомиоцитах ингибирующий эффект *Gata4* в

сочетании со стимулирующим эффектом *TBX5* приводит к сбалансированной экспрессии *Atp2a2*. Однако у мышей с гаплонедостаточностью *TBX5* *Gata4* превышает баланс, вызывая чрезмерное подавление экспрессии *Atp2a2*. Снижение экспрессии *Atp2a2* вызывает циклическую дисфункцию Ca^{2+} , приводящую к снижению Ca^{2+} -приток в SR. Следовательно, имеется избыток цитозольного Ca^{2+} , что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и восприимчивости к аритмии. Гаплоиндуцированность *Gata4* у мышей с гаплоиндуцированностью *TBX5* восстановила баланс доз транскрипционных факторов и синусовый ритм. Гаплоиндуцированность *PIn* также оказывала аналогичный спасительный эффект на гаплоиндуцированность *TBX5*, подтверждая участие *SERCA*. Это исследование иллюстрирует потенциальное взаимодействие транскрипционных факторов в сети, способствующей развитию ФП.

Для ряда генов, ассоциированных с ФП, включая *TBX5*, анализ eQTL (локуса количественного признака экспрессии) предсказывает, что повышенная, а не сниженная экспрессия приведет к повышенной восприимчивости к ФП. В соответствии с этим семейная мутация “усиления функции” в *TBX5* вызывала раннее развитие ФП у людей с атипичным синдромом Холта-Орама. Последовательно, когда мышинные ортологи (ортология – это гомология между генами или белками, наблюдаемая между разными организмами, имеющими общего предка) интервала PR или областей, ассоциированных с ФП, были удалены из локусов *TBX3* и *TBX5*, соответственно, наблюдалось умеренное (<в 2 раза) увеличение экспрессии соответствующих генов, что приводило к нарушению регуляции гена-мишени и нарушениям проводимости. Эти данные указывают на то, что уровни экспрессии этих факторов транскрипции строго сбалансированы в синусовом ритме, и что, подобно гаплоиндуцированности, слегка повышенная экспрессия факторов транскрипции может иметь физиологически значимые последствия. На сегодняшний день модели потери функции использовались для изучения роли определенных генов в развитии ФП, однако приведенные выше данные свидетельствуют о том, что необходимо рассмотреть физиологические модели избыточной экспрессии, чтобы надлежащим образом воспроизвести изменения экспрессии генов, связанные с риском развития ФП, и точно смоделировать молекулярные и клинические особенности ФП.

Транскрипция контролируется комбинацией активных и репрессивных факторов транскрипции в соответствии с эпигенетикой, то есть “молекулами и механизмами, которые могут увековечивать альтернативные состояния активности генов в контексте одной и той же последовательности ДНК”. Это определение включает метилирование ДНК, модификации гистонов, конформацию хроматина и (ядерные / некодирующие) РНК, все из которых участвуют в регуляции транскрипции генов [2].

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 цитозинфосфо-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 [3].

При ФП изменения в метилировании ДНК были исследованы с помощью геномного профилирования цельной крови у участников Framingham Heart Study [4]. Было обнаружено, что дифференциальное метилирование 2 сайтов CpG в значительной степени связано с распространенной ФП, а 5 других CpG были связаны с возникающей ФП. Поскольку эти участки были идентифицированы в крови, неясно, имеют ли они прямое отношение к структуре или функции предсердий. В ходе дальнейшего исследования левого предсердия пациентов с постоянной ФП было идентифицировано 417 дифференциально метилированных CpG, которые в основном локализованы в геномном теле и межгенных областях за пределами CpG-островков [5]. Было обнаружено, что биологическая функция этих дифференциально метилированных генов связана с воспалением, транспортом натрия и калия, фиброзом и липидным обменом.

Принято считать, что гипометилирование при заболеваниях встречается чаще, чем гиперметилирование [6]. Однако в контексте ФП глобальные уровни метилирования ДНК значительно повышены у пациентов с ФП, что имеет положительную корреляцию с возрастом [7]. Кроме того, было продемонстрировано, что метилирование ДНК играет важную роль в поддержании фиброза сердца, где ДНК-метилтрансферазы 3A (*DNMT3A*), вероятно, играют существенную роль в члене семейства ассоциативных доменов Ras 1A (*RASSF1A*), опосредованном активирующей регуляцией *ERK1/2* [8,9]. Более того, сердечная недостаточность индуцирует гиперметилирование промотора *Pitx2c*, и ангиотензин II может способствовать гиперметилированию при сердечной недостаточности [10]. Кроме того, фактор некроза опухоли- α (*TNF-\alpha*) снижает экспрессию *SERCA2* через DNMT1, который индуцирует метилирование промотора в кардиомиоцитах [11]. Лаборатория Emelia идентифицировала два сайта CpG, достоверно связанных с распространенной ФП, и пять сайтов CpG, ассоциированных с возникающей ФП, и четырнадцать ранее зарегистрированных в масштабах всего генома значимых SNP, связанных с ФП, каждый из которых был связан по крайней мере с одним сайтом CpG; наиболее значимой ассоциацией является rs6490029 в локусе *CUX2* и cg10833066 [12].

Гистоны

Модификация гистонов представляет собой важный механизм эпигенетической регуляции. N-конец

гистонов может претерпевать различные посттранскрипционные модификации, и наиболее распространенные модификации включают фосфорилирование, ацетилирование, метилирование и убиквитинирование, но происходят и другие [13]. Таким образом, такие посттранскрипционные модификации играют важную биологическую роль в широком спектре клеточных процессов, включая контроль клеточного цикла и метаболизма, репарацию ДНК и, что особенно важно, в транскрипции генов. На сегодняшний день сообщалось только о посттранскрипционной модификации путем ацетилирования, связанной с ФП.

Ацетилирование гистонов, модулируемое гистонацетиленсферазами (HATs), обычно связано с открытыми конфигурациями хроматина и, следовательно, с активной транскрипцией генов, в то время как деацетилирование гистонов, катализируемое различными классами гистоновых деацетилаз (HDAC), связано с сайленсингом генов [14]. В настоящее время наше понимание функционального влияния HDAC на модификацию гистонов при ФП остается в значительной степени неизученным. Однако HDAC, помимо гистонов, регулирующих посттранскрипцию, и ядерного хроматина, также может транслоцироваться в цитоплазму, модулируя ацетилирование и деацетилирование других белков [15,16,17]. В этом контексте появляются новые данные, демонстрирующие ключевую роль HDAC, влияющих на посттранскрипционную регуляцию различных белков в кардиомиоцитах в контексте ФП [18,19], особенно на цитоскелетные и проводящие белки [20], в то время как их роль в сократительных и ионных каналах остается неясной [21]. Кроме того, ингибирование HDAC может значительно блокировать или останавливать прогрессирование ФП [22,23,24,25], что еще раз подтверждает важную роль HDAC в развитии ФП, однако молекулярные механизмы требуют дальнейшего изучения.

МикроРНК

МикроРНК (miRNAs), которые принимают участие в структурном и электрическом ремоделировании в процессе развития ФП, являются важными генетическими элементами, которые необходимо учитывать.

Небольшие некодирующие РНК, известные как микроРНК, кодируются ядерной ДНК и транскрибируются РНК-полимеразой II. Их основная роль заключается в контроле посттранскрипционной экспрессии генов путем связывания с комплементарными последовательностями-мишенями в мессенджерной РНК (mRNA), что предотвращает трансляцию или деградацию транскрибируемой мишени. Другими словами, микроРНК играют роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии белка и принимают участие в патогенезе заболевания. Нарушенные микроРНК могут быть использованы в качестве нового биомаркера диагностики конкретного заболевания и мишени для лечения. Эффективность микроРНК в выявлении ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и инсульт, получила широкое признание [26].

Несколько микроРНК были идентифицированы как потенциальные участники регуляции фиброзного ремоделирования, происходящего во время ФП. микроРНК-21 подавляет антагонист 1 передачи сигналов sprouty RTK (*SPRY1*), негативный регулятор пути внеклеточной регулируемой сигналом киназы (*ERK*). При ФП активируется путь *ERK*, который опосредованно способствует фиброзу через miR-21 (**МикроРНК-21**)-индуцированное подавление *SPRY1* [27].

Кроме того, miR-21 также способствует развитию фиброза сердца через преобразователь сигнала фактора транскрипции и активатор сигнального пути транскрипции 3 (*STAT3*), снижая экспрессию молекулы клеточной адгезии 1 (*CADM1*) [28]. Наконец, в то же время, когда повышается регуляция miR-21, уровни экспрессии домена WW, содержащего убиквитин протеинлигазу 1 E3 (*WWP1*), понижаются, способствуя активации сигнального пути TGF- β 1/Smad2, который поддерживает пролиферацию фибробластов сердца у пациентов с ФП [29]. С другой стороны, сверхэкспрессия miR-23b и miR-27b усиливает повышающую регуляцию генов, связанных с фиброзом, путем нацеливания на рецептор 3 трансформирующего фактора роста бета (*TGFBR3*) [30] и заднюю активацию передачи сигналов SMAD3. Кроме того, miR-26 модулирует Ca²⁺-проницаемый транзитный рецепторный потенциал белка canonical-3 (*TRPC3*). miR-26 подавляется при ФП, тем самым увеличивая экспрессию *TRPC3*, которая, в свою очередь, стимулирует пролиферацию, дифференцировку и активацию фибробластов [31]. miR-29 нацелена на множество генов внеклеточного матрикса, включая коллагены, фибриллины и эластин, эта miRNA подавляется, и ее экспрессия обратно пропорциональна уровням белка внеклеточного матрикса и развитию ФП [32]. В этом контексте повышающая регуляция miR-30a снижает фиброз миокарда, индуцированный ФП, путем воздействия на репрессор транскрипции семейства snail 1 (*SNAIL1*) [33], тогда как избыточная экспрессия miR-30c ослабляет фиброз предсердий, индуцированный TGF- β 1, путем воздействия на рецептор бета-трансформирующего фактора роста 2 (*TGFBR2*) [34], поскольку оба они подавляются у пациентов с ФП с увеличением фиброзной ткани. Кроме того, было продемонстрировано, что miR-30, miR-133 и miR-132 регулируют фактор роста соединительной ткани (*CTGF*), который является ключевой молекулой в процессе фиброза, и выработку коллагена, эти miR-РНК подавлены у пациентов с ФП, способствуя, таким образом, фиброзу предсердий [35,36]. Кроме того, было обнаружено, что никотин способствует развитию ФП, индуцируя структурное ремоделирование предсердий посредством подавления miR-133 и miR-590 TGF- β 1 и *TGFBR2* [37]. Более того, miR-146b-5p, матриксная металлопептидаза 9 (*MMP-9*), участвующая в деградации внеклеточного матрикса и формировании фиброза, и содержание коллагена были повышены, тогда как тканевой ингибитор металлопротеиназы 4 (*TIMP-4*) был понижен у пациентов с ФП [38].

Другим уровнем регуляции анатомических / структурных компонентов микроРНК является апоптотическая гибель клеток, было продемонстрировано, что miR-122 активируется у пациентов с ФП, ингибируя активацию ERK, которая приводит к апоптозу. Напротив, miR-133 выполняет кардиопротекторную роль, зависящую от передачи сигналов АКТ серин/треонинкиназы (АКТ) в ситуации контроля, индуцируя апоптоз у пациентов с ФП из-за его понижающей регуляции [39,40].

Помимо электрического и структурного ремоделирования, связанного с ФП, другие микроРНК участвуют в ФП, нацеливаясь на родственные пути, т.е. miR-21 модулирует сигнальный путь фосфатазы и гомолога тензина (*PTEN*) / фосфоинозитид-3-киназы (*PI3K*), преобразователя сигналов транскрипции 3 (*STAT3*) и *Smad7*, способствующих фиброзу предсердий; miR-31 вызывает аритмию за счет истощения дистрофина и нейрональной синтазы оксида азота (*nNOS*); miR-34a активируется у пациентов с ФП, играя важную роль в ранних электрофизиологических изменениях и развитии ФП посредством регуляции экспрессии анкирина-В (*ANK 2*); и, наконец, понижающая регуляция miR-199a индуцирует сиртуин 1 (*SIRT-1*), кардиопротекторный белок, в качестве компенсаторного механизма ингибирования процесса окислительного стресса, который способствует патогенезу ФП [41,42,43,44 ,45,46]. Наконец, у пациентов с ФП наблюдалось резкое повышение уровня белка тяжелой цепи миозина 7 (*MYH7*), что является признаком гипертрофии сердца. Предполагается, что повышенная экспрессия miR-208a/b при ФП способствует повышению уровня белка *MYH7* посредством ингибирования экспрессии транскрипционного фактора *SRY-box 5* (*SOX5*) и *SOX6*, однако механистические последствия *MYH7* при ФП остаются неясными [47]. Все эти данные подтверждают роль микроРНК в патофизиологии ФП. Функциональные исследования, нацеленные на микроРНК, необходимы для изучения терапевтического потенциала этих молекул при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, хотя существует множество опасений относительно безопасности микроРНК-терапии, поскольку способность микроРНК воздействовать на множество путей в ткани-мишени или в различных органах, и необходимы дальнейшие исследования для подтверждения безопасности микроРНК [48,49,50].

Выводы.

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной сердечной аритмией, в возникновении и прогрессировании которой играют роль как генетические, так и эпигенетические факторы, в частности: метилирование ДНК, транскрипция некодирующих последовательностей РНК, модификация гистонов. Изучение данных факторов имеет важное значение для выявления биологических маркеров развития данного заболевания, а также мишеней для фармакотерапии.

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. Lozano-Velasco E, Franco D, Aranega A, Daimi H. Genetics and Epigenetics of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 10; 21 (16): 5717. DOI: 10.3390/ijms21165717
2. Van Ouwerekerk AF, Hall AW, Kadow ZA, et al. Epigenetic and Transcriptional Networks Underlying Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 2020; 127 (1): 34–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316574. Epub 2020 Jun 18. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Aug 28; 127(6): e143–e146. DOI: 10.1161/RES.0000000000000429
3. Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: The nuts and bolts of repression. *J Cell Physiol.* 2007; 213: 384–390. DOI: 10.1002/jcp.21224
4. Lin H, Yin X, Xie Z, et al. Methylome-wide Association Study of Atrial Fibrillation in Framingham Heart Study. *Sci Rep.* 2017; 7: 40377. DOI: 10.1038/srep40377
5. Zhao G, Zhou J, Gao J, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in permanent atrial fibrillation. *Mol Med Rep.* 2017; 16 (4): 5505–5514. DOI: 10.3892/mmr.2017.7221
6. Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, et al. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts. *Circulation.* 2011 Nov 29; 124 (22): 2411–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040071
7. Shen K, Tu T, Yuan Z, et al. DNA methylation dysregulations in valvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2017 Sep; 40(9): 686–691. DOI: 10.1002/clc.22715
8. Tao H, Yang JJ, Shi KH, et al. DNA methylation in cardiac fibrosis: new advances and perspectives. *Toxicology.* 2014 Sep 2; 323: 125–9. DOI: 10.1016/j.tox.2014.07.002
9. Tao H, Yang JJ, Chen ZW, et al. DNMT3A silencing RASSF1A promotes cardiac fibrosis through upregulation of ERK1/2. *Toxicology.* 2014 Sep 2; 323: 42–50. DOI: 10.1016/j.tox.2014.06.006
10. Kao, Yu-Hsun; Chen, Yao-Chang; Chung, Chen-Chih; et al. Heart failure and angiotensin II modulate atrialPitx2cpromotor methylation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2013; 40(6): 379–384. DOI:10.1111/1440–1681.12089
11. Kao, Yu-Hsun; Chen, Yao-Chang; Cheng, Chen-Chuan; et al. Tumor necrosis factor- α decreases sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase expressions via the promoter methylation in cardiomyocytes*. *Critical Care Medicine*, 2010; 38(1): 217–222. DOI: 10.1097/ccm.0b013e3181b4a854
12. Lin H, Yin X, Xie Z, et al. Methylome-wide Association Study of Atrial Fibrillation in Framingham Heart Study. *Sci Rep.* 2017 Jan 9; 7: 40377. DOI: 10.1038/srep40377
13. Tingare, Asmita; Thienpont, Bernard; Roderick, H. Llewelyn. Epigenetics in the heart: the role of histone modifications in cardiac remodelling. *Biochemical Society Transactions*, 2013; 41(3), 789–796. DOI: 10.1042/BST20130012
14. Tao H, Shi KH, Yang JJ, Li J. Epigenetic mechanisms in atrial fibrillation: New insights and future directions. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 May; 26(4): 306–18. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.08.006
15. Sucharov CC, Langer S, Bristow M, Leinwand L. Shuttling of HDAC5 in H9C2 cells regulates YY1 function through CaMKIV/PKD and PP2A. *AJP: Cell Physiology.* 2006; 291(5): C1029–C1037. DOI:10.1152/ajpcell.00059.2006

16. Tetsuro Ago, Yanfei Yang, Peiyong Zhai, Junichi Sadoshima. Nifedipine Inhibits Cardiac Hypertrophy and Left Ventricular Dysfunction in Response to Pressure Overload. 2010; 3(4): 304–313. DOI:10.1007/s12265-010-9182-x
17. Zhang D, Wu C–T, Qi X, et al. Activation of Histone Deacetylase–6 Induces Contractile Dysfunction Through Derailment of Tubulin Proteostasis in Experimental and Human Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014; 129(3): 346–358. DOI:10.1161/circulationaha.113.005300
18. Zhang D, Hu X, Henning RH, Brundel BJ. Keeping up the balance: role of HDACs in cardiac proteostasis and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2016 Apr 1; 109(4): 519–26. DOI: 10.1093/cvr/cvv265
19. Zhang D, Hu X, Li J, et al. Converse role of class I and class IIa HDACs in the progression of atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Dec; 125: 39–49. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.09.010
20. Fang Liu, Mark D Levin, Nataliya B Petrenko, et al. Histone–deacetylase inhibition reverses atrial arrhythmia inducibility and fibrosis in cardiac hypertrophy independent of angiotensin. 2008; 45(6): 0–723. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.08.015
21. Brundel BJM, Li J, Zhang D. Role of HDACs in cardiac electropathology: Therapeutic implications for atrial fibrillation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020 Mar; 1867(3): 118459. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.03.006
22. Shimazu T, Hirschev MD, Newman J, et al. Suppression of Oxidative Stress by –Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor. *Science*. 2013; 339(6116): 211–214. DOI:10.1126/science.1227166
23. Lkhagva Baigalmaa, Chang Shih–Lin, Chen Yao–Chang, et al. Histone Deacetylase Inhibition Reduces Pulmonary Vein Arrhythmogenesis through Calcium Regulation. *International Journal of Cardiology*, 2014; 177(3): 982–989. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.175
24. Seki M, LaCanna R, Powers JC, et al. Class I Histone Deacetylase Inhibition for the Treatment of Sustained Atrial Fibrillation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Sep; 358(3): 441–9. DOI: 10.1124/jpet.116.234591
25. Scholz Beatrix, Schulte Jan Sebastian, Hamer Sabine, et al. HDAC (Histone Deacetylase) Inhibitor Valproic Acid Attenuates Atrial Remodeling and Delays the Onset of Atrial Fibrillation in Mice. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019; 12(3): e007071. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.007071
26. Rizal A, Waranugraha Y, Wikananda AP, Yuniadi Y. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers for atrial fibrillation: a systematic review and meta–analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Apr 28; 10: 1128708. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1128708
27. Cardin S, Guasch E, Luo X, et al. Role for MicroRNA–21 in Atrial Profibrillatory Fibrotic Remodeling Associated With Experimental Postinfarction Heart Failure. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012; 5(5): 1027–1035. DOI:10.1161/CIRCEP.112.973214
28. Cao Wei, Shi Peng, Ge Jian–Jun. MiR–21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017; 17(1): 88. DOI:10.1186/s12872-017-0520-7
29. Tao H, Zhang M, Yang JJ, Shi KH. MicroRNA–21 via Dysregulation of WW Domain–Containing Protein 1 Regulate Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2018 Jan; 27(1): 104–113. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.01.022
30. Yang Z, Xiao Z, Guo H, et al. Novel role of the clustered miR–23b–3p and miR–27b–3p in enhanced expression of fibrosis–associated genes by targeting TGFBR3 in atrial fibroblasts. *J Cell Mol Med*. 2019 May; 23(5): 3246–3256. DOI: 10.1111/jcmm.14211
31. Harada M, Luo X, Qi XY, et al. Transient Receptor Potential Canonical–3 Channel–Dependent Fibroblast Regulation in Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012; 126(17): 2051–2064. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121830
32. Dawson K, Wakili R, Ordög B, et al. MicroRNA29: a mechanistic contributor and potential biomarker in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013 Apr 9; 127(14): 1466–75, 1475e1–28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001207
33. Yuan CT, Li XX, Cheng QJ, et al. MiR–30a regulates the atrial fibrillation–induced myocardial fibrosis by targeting snail 1. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Dec 1; 8(12): 15527–36.
34. Xu J, Wu H, Chen S, et al. MicroRNA–30c suppresses the pro–fibrogenic effects of cardiac fibroblasts induced by TGF– β 1 and prevents atrial fibrosis by targeting TGF β R11. *J Cell Mol Med*. 2018 Jun; 22(6): 3045–3057. DOI: 10.1111/jcmm.13548
35. Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, et al. MiR–133 and miR–30 Regulate Connective Tissue Growth Factor: Implications for a Role of MicroRNAs in Myocardial Matrix Remodeling. *Circulation Research*. 2009; 104 (2): 170–178. DOI:10.1161/circresaha.108.182535
36. Qiao Gang, Xia Dongsheng, Cheng Zhaoyun, Zhang Guobao. MiR–132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor. *Molecular Medicine Reports*, 2017; 16(4): 4143–4150. DOI: 10.3892/mmr.2017.7045
37. Shan H, Zhang Y, Lu Y, et al. Downregulation of miR–133 and miR–590 contributes to nicotine–induced atrial remodelling in canines. *Cardiovascular Research*. 2009; 83(3): 465–472. DOI: 10.1093/cvr/cvp130
38. Wang J, Wang Y, Han J, et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in the left atrium of patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation: Role of miR–146b–5p in atrial fibrosis. *Heart Rhythm*. 2015 May; 12(5): 1018–26. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.026
39. Zhang X, Jing W. Upregulation of miR–122 is associated with cardiomyocyte apoptosis in atrial fibrillation. *Mol Med Rep*. 2018 Aug; 18(2): 1745–1751. DOI: 10.3892/mmr.2018.9124
40. Tsoporis JN, Fazio A, Rizos IK, et al. Increased right atrial appendage apoptosis is associated with differential regulation of candidate MicroRNAs 1 and 133A in patients who developed atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Aug; 121: 25–32. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.06.005
41. Zhang K, Zhao L, Ma Z, et al. Doxycycline Attenuates Atrial Remodeling by Interfering with MicroRNA–21 and Downstream Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)/Phosphoinositide 3–Kinase (PI3K) Signaling Pathway. *Med Sci Monit*. 2018 Aug 11; 24: 5580–5587. DOI: 10.12659/MSM.909800
42. Huang Zhengrong, Chen Xiao–jun, Qian Cheng, et al. Signal Transducer and Activator of Transcription 3/MicroRNA–21 Feedback Loop Contributes to Atrial Fibrillation by Promoting Atrial Fibrosis in a Rat Sterile Pericarditis Model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016; 9(7): e003396. DOI:10.1161/CIRCEP.115.003396
43. He Xuyu, Zhang Kunyi, Gao Xiuren, et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down–regulating Smad7 via microRNA–21 in rabbit. *Heart and Vessels*. 2016; 31(10): 1696–1708. DOI:10.1007/s00380-016-0808-z
44. Reilly SN, Liu X, Carnicer R, et al. Up–regulation of miR–31 in human atrial fibrillation begets the arrhythmia by depleting dystrophin and neuronal nitric oxide synthase. *Science Translational Medicine*. 2016; 8 (340): 340ra74–340ra74. DOI:10.1126/scitranslmed.aac4296
45. Zhu Y, Feng Z, Cheng W, Xiao Y. MicroRNA–34a mediates atrial fibrillation through regulation of Ankyrin–B

- expression. *Mol Med Rep.* 2018; 17(6): 8457–8465. DOI: 10.3892/mmr.2018.8873
46. Yamac AH, Kucukbuzcu S, Ozansoy M, et al. Altered expression of micro-RNA 199a and increased levels of cardiac SIRT1 protein are associated with the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Pathol.* 2016 May–Jun; 25 (3): 232–236. DOI: 10.1016/j.carpath.2016.02.002
47. Cañón S, Caballero R, Herraiz–Martínez A, et al. A miR–208b upregulation interferes with calcium handling in HL–1 atrial myocytes: Implications in human chronic atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Oct; 99: 162–173. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.08.012
48. Doñate Puertas R, Arora R, Rome S, et al. Epigenetics in atrial fibrillation: A reappraisal. *Heart Rhythm.* 2021 May; 18(5): 824–832. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.01.007
49. Probst V, Kyndt F, Allouis M, et al. Aspect génétique des troubles de la conduction cardiaque [Genetic aspects of cardiac conduction defects. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2003 Nov; 96 (11): 1067–73.
50. Sun X, Fu X, Li J, et al. Heterozygous deletion of *Atbf1* by the Cre–loxP system in mice causes preweaning mortality. *Genesis.* 2012 Nov; 50(11): 819–27. DOI: 10.1002/dvg.22041

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

САДЫКОВА АИДА РИФГАТОВНА, ORCID ID: 0000–0001–8324–2424, канд. мед. наук, доцент, e-mail: aidasad@mail.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236–93–03.

РАКОВ КИРИЛЛ АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009–0001–5540–0162, e-mail: r_kirill_03@mail.ru; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236–93–03.

ХРАМОВ МАТВЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009–0009–7077–6019, e-mail: matveiev131@gmail.com; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236–93–03.

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000–0002–4014–4098, канд. мед. наук, доцент, e-mail: Maks.vfrfhd2011@yandex.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236–93–03.

САДЫКОВА АЛСУ МАРАТОВНА, ORCID ID: 0009–0001–1485–466X, e-mail: alsiwise@gmail.com; врач отделения ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54.

КРИВОНОСОВА СВЕТЛАНА ШАМИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009–0006–2482–1761, e-mail: krivonosova.s2017@yandex.ru; заведующая терапевтическим отделением ГАУЗ «Городская клиническая больница №11» г. Казани, 420127, Россия, ул. Максимова, 34/24.

ABOUT THE AUTHORS:

AIDA R. SADYKOVA, ORCID ID: 0000–0001–8324–2424, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: aidasad@mail.ru; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

KIRILL A. RAKOV, ORCID ID: 0009–0001–5540–0162, e-mail: r_kirill_03@mail.ru; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

MATVEI E. KHRAMOV, ORCID ID: 0009–0009–7077–6019, e-mail: matveiev131@gmail.com; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

MAXIM A. MAKAROV, ORCID ID: 0000–0002–4014–4098, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: maks.vfrfhd2011@yandex.ru; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia.

ALSU M. SADYKOVA, ORCID ID: 0009–0001–1485–466X, e-mail: alsiwise@gmail.com; Sonographer, City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykova Str., 420132 Kazan, Russia.

SVETLANA SH. KRIVONOSOVA, ORCID ID: 0009–0006–2482–1761, e-mail: krivonosova.s2017@yandex.ru; Head of the Therapeutic Department, City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov Str., 420127 Kazan, Russia.

Факторы, влияющие на возникновение и развитие стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста (обзор литературы)

М.Н. Хадыева¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Реферат. Введение. Статья посвящена актуальной проблеме в стоматологической практике – изучению наиболее распространенных стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста и факторов, которые способствуют их развитию и возникновению. **Целью** исследования является обзор актуальной информации о влиянии факторов на развитие стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста. **Материалы и методы.** В процессе написания материала было проанализировано более 60 литературных источников отечественной и зарубежной литературы. Проанализированы данные Elibrary, PubMed, Google, JADA, Cyberleninka. Глубина поиска не ограничивалась, абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 10 лет. **Результаты и их обсуждение.** Статья содержит новые данные о распространенности основных стоматологических заболеваний среди детей дошкольного возраста, проживающих в разных странах мира и разных регионах России, также приведены факторы, способствующие развитию стоматологических заболеваний. Проведен анализ влияния социально-экономических предпосылок, поведенческие, экологические и биологические составляющие, а также их комбинация. Освещена тема о влиянии антенатального и перинатального периода, как возможного фактора риска развития заболеваний рта у детей раннего возраста. **Выводы.** Стоматологические заболевания в детском возрасте носят многофакторный характер, в виду чего система профилактических мер также должна носить последовательный характер и должна быть направлена на различные звенья патогенеза.

Ключевые слова: кариес и его осложнения, дети дошкольного возраста, заболевания пародонта, патология прикуса, некариозные болезни зубов.

Для цитирования: Хадыева М.Н. Факторы, влияющие на возникновение и развитие стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С. 132–141. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).132-141.

Factors affecting occurrence and development of dental diseases in preschool children (literature review)

Madina N. Khadyeva¹

¹ Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. This article deals with an urgent problem in dental practice: Studying the most common dental diseases in preschool children and the factors that contribute to their development and emergence. **The aim** of the study was to obtain information regarding factors that may affect the development of dental diseases among preschool kids. **Materials and Methods.** While preparing this material, over 60 sources of national and foreign literature were analyzed, as well as the data from the eLibrary, PubMed, Google, JADA, and Cyberleninka databases. **Results and Discussion.** The article presents new data on the prevalence of major dental diseases among preschool children living in different regions in Russia and worldwide, as well as the factors contributing to the development of dental diseases, such as tooth decay and its complications, dental abnormalities, non-carious dental lesions, and periodontal diseases. Socio-economic, behavioral, and biological factors, environmental risk factors, and combinations of both were analyzed. The influence of antenatal and perinatal periods is covered as a possible risk factor of the development of oral diseases in young children. **Conclusions.** Dental diseases in children are multifactorial in nature; therefore, the complex of preventive measures should also be systemic in nature and focused on various elements of pathogenesis. **Keywords:** caries and its complications, preschool children, periodontal diseases, malocclusion pathology, non-carious dental diseases.

For citation: Khadyeva, M.N. Factors affecting occurrence and development dental diseases in preschool children. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 132-141. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).132-141.

Введение. Эффективные стратегии борьбы с ранним детским кариесом должны основываться на понимании его сложной этиологии, для чего были предложены многоуровневые концептуальные модели для анализа социально-экономических, поведенческих и биологических факторов,

имеющих воздействие на результаты в отношении здоровья детей, включая кариес [1]. Согласно имеющимся данным, факторы риска развития кариеса варьируют среди детей с разным происхождением, а также зависят от дизайна исследования, участников и используемых методов статистического анализа [1,

2]. Многофакторная природа заболевания подтверждается широко известными знаниями о том, что на восприимчивость к кариесу может влиять сочетание экологических, поведенческих и биологических факторов, включая демографию, диетическое поведение, бактериальные проблемы, гигиену полости рта, потребление и воздействие фтора, состав слюны и скорость потока, позиционные и морфологические особенности зубов и генетические компоненты, способствующие образованию эмали, составу слюны и иммунным реакциям [3].

Целью данного обзора явилось освещение вопросов распространенности основных стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста, а также факторов, влияющих на этиологию, патогенез и механизм развития стоматологических заболеваний у детей с ранних лет жизни.

В современных теориях развития кариозного процесса играет важную роль механизм взаимоотношений общих и местных факторов, что отражается в цепи «микроорганизм – слюна – структура эмали» [4]. К самым предрасполагающим факторам, приводящим к деминерализации и возникновению кариозных процессов в зубах, относят проблемы с правильным прорезыванием и положением зубов, сроки прорезывания, качество ротовой жидкости и секретируемой слюны, микроэлементный состав твердых тканей зуба, небольшое содержание необходимых микроэлементов в эмали, отсутствие или недостаточное содержание химических элементов фтора в питьевой воде, низкие показатели качества гигиена рта, неконтролируемые зубные отложения [5].

В результате поиска в различных базах данных, содержащих записи до января 2019 г., M. Kirthiga et al. (2019) определили 123 фактора риска. Мета-анализ выявил, что наиболее сильными факторами риска, обнаруженными в странах с высоким уровнем дохода, были наличие кариеса дентина (dmft больше нуля; отношение шансов (OR) равно 4,21 (2,18–8,16) и высокий уровень стрептококков mutans (OR равен 3.83 (1.81–8.09)). В странах с уровнем дохода выше среднего было обнаружено, что наличие дефектов эмали равно 14,62 (6,10–35,03), что является наиболее сильным фактором риска [6].

Бесконтрольный прием антибактериальных средств, нерациональное питание, экологические стрессы, отсутствие плановой санации, связанной с недостатком медицинской литературы в семье и знаний наряду с отсутствием комплаентности со стороны родителей в детском возрасте особенно пагубно могут сказаться на изменениях со стороны микрофлоры рта ребенка, так как в раннем детском возрасте силы иммунной системы находятся в стадии формирования [7]. Рот новорожденного ребенка не имеет обсемененности организмами при рождении, но содержит некоторые клетки микрофлоры родовых путей матери, которые со временем исчезают, и у ребенка формируется флора матери, членов семьи или ухаживающего персонала [8].

Известно, что не последнюю роль в разрушении зубов кариесом и его осложнениях берут на себя – *Streptococcus mutans*: грамположительные стрептококки. Данные патогенны способствуют стойкому

образованию и коадгезии зубной бляшки в виде биологической пленки [9]. В литературе отмечена высокая вирулентность микробов *Streptococcus mutans*, которая выражается в их способности появляться и обсеменять первыми рот ребенка. Вирулентность микроорганизмов объясняется возможностью их метаболизма даже в условиях кислой среды рта ребенка [9]. По данным P.W. Caufield et al. (2012), кариеспатогенные *Streptococcus mutans* появляются у детей в полости рта после прорезывания временных зубов (от 19 до 33 месяцев) [10].

Второстепенную, но не последнюю роль в развитии кариозного процесса в зубах играют *Lactobacillus* spp. Количество лактобацилл увеличивается при появлении первых признаков кариозного процесса в зубах и формировании полости [9]. Однако именно степень концентрации лактобактерий в ротовой жидкости позволяет своевременно предвидеть развитие кариозного процесса в зубах. Механизм действия заключается в ферментации углеводов, таких как сахароза, фруктоза, глюкоза и лактоза, бактериями, которые прилипают к зубной эмали, образуя молочную кислоту [11]. Эта кислота снижает внутриротовой pH и вызывает деминерализацию зубной эмали. Длительная деминерализация в конечном итоге также приводит к коррозии дентина и кавитации.

Анализ клинических исследований, проведенный Е.Л. Старовойтовой с соавт. (2017), выявил неодинаковые значения в количественном отношении *Streptococcus mutans* у детей самых ранних лет. У детей с низкой интенсивностью кариозного процесса и значениями КПУ (индекс интенсивности кариеса по Клингману-Порту) не более 4,0 – отмечались невысокие значения присутствия микробов *Streptococcus mutans* на молочных зубах, а именно в локализациях на губной и жевательной поверхности (КОЕ 10^5 /мл – КОЕ 10^6 /мл). В то же время на лингвальной поверхности зубов была зафиксирована максимальная обсемененность (КОЕ 10^6 /мл) язычной поверхности зубов у детей с КПУ равная 4-7. Взаимосвязь между количеством *Lactobacillus* spp в слюне не выявлена. Е.Л. Старовойтова и соавт. считают, что взаимосвязь проявляется у детей более старшего возраста по завершению формирования микробиоценоза рта ребенка [12].

Было доказано, что существует большой риск приобретения ECC (Early Childhood Caries - ранний детский кариес, англ.) с более ранней инфекционностью *Streptococcus mutans*, даже до прорезывания первого зуба. Этот период называется окном инфекционности и, если защита предоставляется в этот критический период, риск развития кариеса намного ниже. Авторы объясняют это колонизацией рта менее патогенными бактериями в течение этого периода [13].

Вместе с тем, в молочных зубах контактные поверхности являются «входными воротами» для атаки микроорганизмами, которые в свою очередь влияют на ткани пульпы и приводящих ее в состояние «стресса», что может послужить пусковым механизмом для возникновения первично-хронического воспаления, что может привести к переходу из об-

ратимой в необратимую форму, при этом у ребенка отсутствуют какие-либо жалобы и явные изменения клинической картины [14].

Также было замечено, что дети, родившиеся с помощью кесарева сечения, имели более высокую склонность к развитию кариеса, чем те, которые доставлялись вагинально, поскольку асептические среды и атипичная микробная среда увеличивали вероятность колонизации оппортунистического *Streptococcus mutans* [15].

Колонизация полости рта детей микроорганизмами происходит как при вертикальной, так и при горизонтальной передаче. Мать может быть основным источником приобретения у детей *Streptococcus mutans* [2,16]. В то же время, считают A. Simon-Soro and A. Mira (2015), передача микроорганизмов не должна рассматриваться как синоним передачи кариеса, поскольку одних бактерий недостаточно для возникновения заболевания. Так, в исследовании N.K. Childers et al. (2017) показано, что колонизация детей генотипами *Streptococcus mutans*, совпадающими с генотипами матерей, тесно связана с ранним детским кариесом. Хотя данные предполагают вертикальную передачу мутантов *Streptococcus* у 40 из 69 детей от матерей, возможно, считают авторы, что их передали другие люди [17]. В работе P. Subramaniam и P. Suresh (2019) менее 50% пар мать-ребенок показали сходство в распределении штаммов *Streptococcus mutans*. Привычка делиться едой и столовыми приборами (горизонтальная передача) подвергает младенцев повышенному риску развития кариеса, если отсутствуют ежедневные методы гигиены полости рта на дому [18,19].

Вертикальная передача микроорганизмов является также возможным фактором риска развития заболеваний пародонта у детей. Так, в исследовании Z.Al Yahfoufi (2017) продемонстрирована высокая распространенность пародонтальных микроорганизмов *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* среди детей у ливанских родителей с периодонитом и показано микробиологическое сходство между детьми и их матерями [20].

К числу наиболее весомых локальных факторов риска возникновения кариеса, помимо кариесогенной микрофлоры, относится изменение состава ротовой жидкости. Ротовая жидкость – это конгломерат секрета всех слюнных желез, фрагменты деквамированного эпителия, микроорганизмы зубного налета, лейкоциты, детрит полости носа, содержимое десневой борозды или карманов при их наличии [21]. При неудовлетворительной гигиене полости рта у детей количество лейкоцитов соотносится с возрастом: до прорезывания зубов лейкоциты практически отсутствуют, после прорезывания их содержание в слюне резко возрастает. В исследовании Н.И. Смолья и Н.В. Малко (2019), в развитии хронического воспаления десен у детей особое внимание было уделено наличию провоцирующего фактора, связанного с проблемами экологической обстановки в исследуемом регионе. Авторами было выявлено повышение лейкоцитов в ротовой жидкости в группе

обследуемых детей с неудовлетворительным пародонтологическим статусом [21].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что дети с ранним детским кариесом имеют более высокий уровень слюнного секреторного иммуноглобулина А (s-IgA), чем дети без кариеса [22]. Причем восстановительное стоматологическое лечение не оказывало существенного влияния на уровень слюны этого иммуноглобулина в течение периода наблюдения. Отягощающим фактором, предрасполагающим к развитию кариозного процесса у детей, особенно у детей с гипоплазией является снижение скорости слюноотделения [23].

Г.Г. Ивановой и В.К. Леонтьевым (2016) были обследованы дети, проживающие в Сибири и на Украине, у которых путем диагностики электрометрическим способом была выявлена разная резистентность тканей зубов к кариозному процессу в зависимости от возраста. Медико-технологическое решение прогнозирования возникновения кариеса позволяет предупредить возникновения заболевания еще до его появления в здоровых участках эмали зубов, а так же включить детей в группу диспансерного наблюдения с проведением активных программ профилактики и лечения начальных форм кариозного процесса [24].

Решающее значение для развития кариеса имеет потребление свободных сахаров (то есть сахаров, добавляемых в пищу и напитки и сахара, естественно присутствующих в меде, сиропах, фруктовых соках и концентратах фруктовых соков) [25,26]. Наблюдается уменьшение потребления пищи, требующей интенсивного жевания, приводящей к повышению слюноотделения и «естественному очищению полости рта» [27].

В когортных исследованиях имеются данные о том, что особо значимы две ключевые характеристики: возраст, в котором сахар вводится ребенку, и частота его потребления [28]. Причем рацион питания в младенчестве, характеризующийся большим количеством подслащенных продуктов и напитков в первый год жизни, тесно связан с частотой возникновения кариеса у детей в последующие годы.

Кроме того, с ранним детским кариесом связывают детское питание и грудное вскармливание после 12 месяцев, особенно если оно частое и / или ночное [1]. Между тем ВОЗ рекомендует исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев жизни с последующим продолжением грудного вскармливания с соответствующим дополнительным кормлением в течение 2 лет или более [29].

В некоторых исследованиях не рекомендуется ночное кормление грудью после 12-месячного возраста, так как оно вызывает снижение слюнного кровотока и повышение уровня лактозы, что предрасполагает к деминерализации и кариесу [30]. Также длительное кормление из бутылочки во время сна у детей старше двух лет сокращает время на развитие кариеса из-за действия сахара, содержащегося в молочных смесях или смесях для детского питания, более высокого образования зубного налета на зубных поверхностях и уменьшенного выделения слюны, когда дети спят [31].

Для обоснования рекомендаций, содержащихся в руководстве Всемирной организации здравоохранения по профилактике раннего детского кариеса, P. Moynihan et al. (2019) провели систематический обзор опубликованных данных о влиянии вскармливания, питания, гигиены полости рта и фтора. Доказательства наивысшего уровня указывали на то, что грудное вскармливание ≤ 24 месяцев не увеличивает риск ЕСС, но предполагает, что более продолжительное грудное вскармливание увеличивает риск (доказательства низкого качества) [32]. Такая статистическая значимость была отмечена в отношении продолжительности грудного вскармливания в исследовании M. Kakanur et al. (2017) [33]. В то же время P. Moynihan et al. (2019) представили убедительные данные, что грудное вскармливание в возрасте до 2 лет не повышает риск развития ЕСС [32].

В исследовании P. Correa-Faria et al. (2018) более низкая распространенность патологии прикуса среди 5-летних детей была связана с более высокой долей детей, находящихся на грудном вскармливании в возрасте от 9 до 12 месяцев [34].

До настоящего времени ведутся дискуссии о том, является ли кормление из бутылочки более кариесогенным, чем грудное вскармливание [19]. Хотя мета-анализ научных данных показал, что грудное вскармливание является более эффективным средством защиты от кариеса зубов, чем искусственное вскармливание [35]. Кроме того, в исследовании K.A. Alnemer et al. (2017) доказано, что дети, находящиеся исключительно на грудном вскармливании, имели значительно более высокую вероятность прорезывания первого первичного зуба раньше, чем дети без грудного вскармливания [36].

S.C. Fan et al. (2019) выявили отрицательную корреляцию между ЕСС и привычками питания детей, а также гигиеной рта. По мнению авторов, основной причиной данной корреляции являются не биологические факторы, при проведении многомерного анализа с биологическими факторами, такими как *Streptococcus mutans* достоверных значений выявлено не было.

Результаты исследования S. Dima et al. (2018) показывают вероятность наличия связи между ЕСС и заболеванием пародонта, хотя они относятся к разным инфекциям. Авторы считают, что это может быть связано с влиянием окружающей среды и генетики в отношении здоровья полости рта, в частности, способностью принимать бактерии [3].

Пульпит в молочных зубах наиболее распространенное осложнение кариеса, которому подвержены молочные зубы. Быстрое осложнение кариеса и последующее инфицирование тканей пульпы происходит из-за низкой активности одонтобластов и способности к регенерации. [25]. Данное явление обусловлено неодинаковым строением молочных и постоянных зубов. Пульпы детских зубов хорошо кровоснабжаются, в ней преобладают преколлагеновые волокна, много клеточных элементов и аморфного вещества. Во временных зубах отсутствует переход между коронковой и корневой частью пульпы, широкие устья корневых каналов, широкое апикальное отверстие. Очень часто существуют со-

общения с тканями пародонта в области фуркации корней, что приводит к прогрессированию инфильтрации и переходу воспалительного очага на ткани пародонта [38].

Пульпа представлена микробным пейзажем стрептококковой и стафилококковой флоры, псевдомонадами, актиномицетами, фузобактериями. В результате исследований в корневой пульпе микробиологически насчитывают 50 штаммов, из них: 7% представлены анаэробной флорой, 28% – факультативной флорой анаэробов, 65% – строгие анаэробы, и только в стадии сформированного корневой системы временного зуба у пульпы появляется механизм для ответной реакции на патогенное воздействие [39]. Слабое воздействие на факторы риска развития кариозного процесса в зубах, с целью их минимизации, ведет к плохой гигиене рта, что благоприятно влияет на инфицирование пульпы даже интактных зубов, особенно тех, которые находятся на различных стадиях минерализации [14].

Свои отличительные особенности имеет патология пародонта у детей, которые можно объяснить особенностями возраста, динамически изменяющейся средой полости рта, а также процессами формирования и стабилизации структур пародонта при прорезывании зубов. Результаты исследования показывают, что значительное количество патогенных микроорганизмов пародонта мигрирует в субгингивальную зону относительно рано, сразу после прорезывания постоянных зубов, и становится фактором риска развития заболеваний пародонта [40].

Значительный эффект показал мета-анализ данных о воздействии на ЕСС фторидов (средняя разница, -1,25; 95% ДИ, от -1,24 до -0,36; P = 0,006) [32]. Известно, что при содержании фтора в питьевой воде менее 0,8 мг/л наблюдается массовое поражение зубов кариесом [41,42]. Повышенное потребление элементов фтора с водой или молоком, в период формирования фолликула зуба, или в процессе минерализации твердых тканей, приводит к нежелательному эффекту. Токсическое воздействие приводит к дегенеративным изменениям в амелобластах, что в последующем влечет за собой недоразвития эмалевых призм, что приводит к нарушению формирования здоровой эмали зубов [43].

Важными факторами риска развития заболеваний полости рта у детей раннего возраста являются антенатальный и перинатальный периоды, поскольку гормональные изменения во время беременности являются риском развития у беременных женщин различных стоматологических заболеваний, которые могут повлиять на здоровье будущего ребенка в утробе матери [44]. Распространенность кариеса у детей в молочном прикусе составляла 76,5%, среди тех детей, которые были рождены от матерей в условиях отягощенного течения беременности (общесоматические заболевания или токсикоз). У всех детей кариес во временных зубах зафиксирован как острого течения, при этом у более 50% детей были выявлены плоскостные поражения кариесом резцов, клыков и первых моляров, а в 38% случаях были зафиксированы осложнения кариозного процесса. Из общего числа осмотренных детей у 10%

были выявлены удаленные зубы, в связи с этим данным детям было необходимо протезирование с целью устранения дефекта и профилактики появления деформации в постоянном прикусе [45].

Доказана связь между высокими уровнями гормонов беременности в плазме и снижением состояния здоровья пародонта, выявлена корреляция между заболеваниями пародонта и преждевременными родами с низкой массой тела при рождении, клиническими проявлениями преэклампсии [46].

Гипоплазия эмали из-за нарушений развития во время беременности (задержка внутриутробного развития, преждевременные роды, курение матери или злоупотребление наркотиками) может увеличить риск накопления зубного налета и кариеса и быстро прогрессировать до пульпы [30].

N.K. Rai и T. Tiwari (2018) показали пропорциональную корреляцию между курением матери и ЕСС. Авторами было отмечено, что у курящих матерей были дети с более высокой распространенностью тяжелого кариеса детского возраста по сравнению с некурящими ($p \leq 0,25$, распространенность = 44,1%) [47].

В исследовании C.R. da Silva Castro et al. (2019) была обнаружена положительная связь между низким весом при рождении и временем развития кариеса как в не скорректированной (RF = 1,21, 95% ДИ 0,88-1,65), так и в скорректированной модели (скорректированная RF = 1,52, 95% ДИ 1,01-2,28) [48].

В настоящее время у детей в раннем возрасте кариозные поражения появляются совместно с присутствием признаков системной гипоплазии на зубах. Данное нарушение структуры твердых тканей зубов связывают с изменением метаболических процессов в растущем организме ребенка, с нарушением белкового обмена у будущей матери ребенка в период беременности [49]. Гипопластические дефекты преимущественно формируются у детей с врожденной аллергией, перенесших родовую травму, родившихся в асфиксии, перенесших вирусную инфекцию, длительное время принимавших антибиотики и другие препараты [38].

Исследования Н.В. Ожгихина и соавт. (2014) выявили высокую склонность к возникновению кариеса у зубов, пораженных гипоплазией во временном прикусе. Авторами было зафиксировано, что 25,23 ± 0,42% случаях ранний кариеса возникал к 3 месяцам с начала прорезывания первых зубов. Во время осмотров детей, проживающих в Екатеринбурге, зафиксировано распространенное поражение зубов кариесом, полости, локализованные в центральной ямке, а также в дисто-лингвальной борозде, одновременно с гипоплазией эмали. Через полгода зафиксировано поражение кариесом клыков и премоляров, так же с признаками гипоплазии и образованием дефектов твердых тканей зуба в 9,61 ± 0,51%, 6,25 ± 0,67% и 19,46 ± 0,58% соответственно [50].

В то же время использование дородового ухода за полостью рта ограничено как в развитых, так и в развивающихся странах, хотя было продемонстрировано, что регулярный уход за полостью рта во

время беременности безопасен, и рекомендации по дородовому уходу за полостью рта распространены во всем мире [51]. Так в исследовании M. Hans et al. (2019) продемонстрировано, что 43,5% участников никогда не посещали стоматолога, хотя 72,44% участников самостоятельно сообщили об одной или нескольких проблемах со здоровьем полости рта [52].

Использование стоматологических услуг среди беременных женщин заметно ниже даже в развитых странах, таких как США (23-35%), Великобритания (33-64%), Австралия (около 30%) и Греция (27%), и только в некоторых странах, таких как Дания, составляет 90% [53].

Чтобы улучшить понимание процесса заболеванием кариесом в раннем детстве в городских районах, характеризующихся выраженным социальным неравенством, R. Alshunaiber et al. (2019) провели анализ выживания и оценили связь между развитием кариеса и социально-экономическими, демографическими и поведенческими факторами по отношению к зависимой переменной времени. В этом исследовании у 112 детей развился кариес в среднем за 248 дней. Сравнение кривой выживаемости по возрасту, дневному уходу и предыдущему опыту кариеса показало развитие кариеса в более короткий период времени ($p < 0,00$). Было также выявлено, что государственные детские сады сокращают время развития кариеса по сравнению с частными детскими садами. Так, у детей, посещавших частные дневные отделения, не было выявлено никакого кариеса [31].

В другом исследовании показано, что у детей из семей с низким уровнем дохода вероятность возникновения кариеса в 1,7 раза выше ($p = 0,003$) и в 3,2 раза выше вероятность кариеса с поражением пульпы ($p = 0,001$) по сравнению с детьми из более богатых семей ($p < 0,001$) [54].

Расовая принадлежность играет немаловажную роль в возникновении стоматологических заболеваний у обследованных деток. По данным Lin Y.C. и авторов (2019) дети родителей-иммигрантов имели большее количество зубов, требующих лечения, по сравнению с детьми местного населения, почти у каждого третьего ребенка был выявлен SECC [55]. Дети из семей меньшинств имеют худшие показатели здоровья полости рта и реже пользуются услугами по уходу за полостью рта. Остается низкой грамотность в отношении здоровья полости рта у матерей из семей с низким социально-экономическим статусом [56]. В то время как Национальное медицинское страхование активно продвигает бесплатный фторсодержащий лак каждые шесть месяцев для детей в возрасте до шести лет, медицинская информация недоступна для людей с низким социально-экономическим сегментом, особенно для матерей-иммигрантов с языковым барьером [55].

Существенную роль в возникновении стоматологических заболеваний играет окружающая среда. Так, кариес зубов у детей, проживающих в условиях загрязненной окружающей среды, встречается в 88,3-100% случаев, частоты заболеваний пародонта – от 14,3 до 77,2% [21,57].

В настоящее время сложилась мультифакторная модель этиологии и патогенеза патологии тканей пародонта, основным компонентом которой является микрофлора, так 80—90% случаев гингивитов вызвано деятельностью микроорганизмов, живущих в зубных отложениях [58]. Причем бактерии в полости рта откладываются не только на зубах, но и на слизистой оболочке. В развитии заболеваний мягких тканей рта и пародонта эксперты относят: присутствие зубного налета как мягкого, так и твердого, высокую минерализующую активность слюны, предрасположенность к щелочной реакции слюны, замедленную скорость работы слюнных желез, высокую вязкость слюны и ротовой жидкости, патологии прикуса, скученность зубов, аномалии строения мягких тканей [5]. Причем заболевания пародонта и поражения кариесом имеют ряд общих факторов риска, что разрешает соблюдать такие же меры как: хорошая гигиена и уход за полостью рта, влияние на слюнные железы, устранение аномалий и дефектов прикуса, с целью профилактики возникновения и устранения случаев обоих заболеваний.

В процессе изучения этиологии заболеваний твердых тканей зубов исследованиями подтверждено, что существует определенная корреляция между наличием патологии зубочелюстной системы и предрасположенностью к кариесу и его осложнениям, что так же может в последующем может приводить к ранней потере зубов и возникновению зубочелюстных деформаций [59]. Этиология возникновения стоматологических заболеваний в детском возрасте свидетельствует о наличии наследственных, фенотипических, биологических и социальных факторов влияния, которые выражаются в формировании стойких морфофункциональных нарушений. В проведенных исследованиях показано, что у обследованных детей трех лет, составивших группу исследования, в более 30% случаях показатель распространенности зубочелюстной аномалии (ЗЧА) превышал частоту кариеса и других стоматологических заболеваний [60].

По данным Н.В. Морозовой и А.Б. Слабковской (2018), у 32% обследованных детей была диагностирована обратная резцовая дизокклюзия как следствие ранней потери молочных зубов верхней челюсти, что говорит о потере резцовой защиты и изменении положения и размера нижней челюсти. Также это послужило формированию ЗЧА как в переднем, так и в боковых отделах, нарушая функции жевания, речи и глотания [61].

ЗЧА возникают по причине многих неблагоприятных факторов в процессе роста и развития организма ребенка. Наиболее негативными факторами риска в появлении аномалий зубочелюстной системы являются патологии органов дыхания, вредные привычки у ребенка, кариес зубов и его осложнения, случаи рахита, заболевания эндокринной системы, явления хронической интоксикации организма ребенка [62].

Генетические факторы так же относят к факторам риска появления зубочелюстных патологий. Этнические особенности строения зубочелюстной системы, географический фактор, семейный анам-

нез и остальные наследственно обусловленные признаки, самостоятельно, а также в комплексе с негативным внешним воздействием (неблагоприятная экологическая обстановка, экономические затруднения, психологическая отягощенность) значительно повышают риски развития патологии зубочелюстной системы в формирующемся организме ребенка [63,64].

Зачастую вредные привычки, формирующиеся в юном возрасте, играют предрасполагающую роль в появлении зубочелюстной патологии в молочном и сменном прикусе ребенка [65,66]. По данным А.С. Мардановой и Н.В. Венатовской (2017), распространенность вредных привычек среди детей, находящихся на ортодонтическом лечении, составляет 15%, наиболее распространенными среди них являются сосание пальцев, нижней губы и языка, а также различных предметов, из которых чаще встречается соска, сопровождающиеся теми или иными аномалиями зубочелюстной системы [67].

Заключение. Обзор литературных источников демонстрирует необходимость систематизации и анализа новых знаний, выявления механизмов этиологии и патогенеза появления и развития стоматологических болезней у детей дошкольного возраста.

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. Castro Corrêa SL, Castro SA, Uchôa L, et al. Assessing the impact of breastfeeding on oral health and facial development. In book: Health of Tomorrow: Innovations and Academic Research. 2024. DOI: 10.56238/sevened2023.007–031 URL: https://www.researchgate.net/publication/377323844_Assessing_the_impact_of_breastfeeding_on_oral_health_and_facial_development
2. Xiao J, Alkher N, Kopycka-Kedzierawski DT, et al. Prenatal Oral Health Care and Childhood Caries Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Caries Res. 2019; 10: 1–11. DOI: 10.1159/000495187
3. Dima S, Wang KJ, Chen KH, et al. Decision Tree Approach to the Impact of Parents' Oral Health on Dental Caries Experience in Children: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15 (4): E692. DOI: 10.3390/ijerph15040692
4. Мирсалихова Ф.Л. Особенности биофизических свойств и минерализующей функции слюны у детей в период прорезывания постоянных зубов // Клиническая стоматология. –2016. – № 4. – С.4–6. [Mirsalihova FL. Osobennosti biofizicheskikh svoystv i mineralizuyushchej funkicii slyuny u detej v period prorezyvaniya postoyannyh zubov [Features of the biophysical properties and mineralizing function of saliva in children during the eruption of permanent teeth]. Klinicheskaya stomatologiya [Clinical dentistry]. 2016; 4: 4–6. (In Russ.)].
5. Каськова Л.Ф., Маковка И.Л., Карпенко О.А. [и др.] Факторы риска возникновения основных стоматологи-

- ческих заболеваний у детей // Актуальные проблемы стоматологии детского возраста: сб. науч. ст. – Хабаровск, 2016. – С.74–83. [Kas'kova LF, Makovka IL, Karpenko OA, et al. Faktory riska vozniknovenie osnovnykh stomatologicheskikh zabolevanij u detej [Risk factors for the occurrence of major dental diseases in children]. Habarovsk: Aktual'nye problemy stomatologii detskogo vozrasta [Khabarovsk: Topical problems of pediatric dentistry]. 2016; 74–83. (In Russ.)].
6. Kirthiga M, Murugan M, Saikia A, Kirubakaran R. Risk Factors for Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case Control and Cohort Studies. *Pediatr Dent.* 2019; 41 (2): 95–112.
 7. Ипполитов Ю.А., Русанова Т.А., Гарькавец С.А., [и др.]. Возможность повышения кариесрезистентности эмали зубов у детей и подростков путем применения комплексного реминерализующего фторсодержащего покрытия с трикальцийфосфатом // Стоматология. – 2015. – №5. – С.71–75. [Ippolitov YUA, Rusanova TA, Gar'kavec SA, et al. Vozmozhnost' povysheniya kariesrezistentnosti emali zubov u detej i podrostkov putem primeneniya kompleksnogo remineraliziruyushchego ftorsoderzhashchego pokrytiya s trikal'cijfosfatom [Possibility of increasing dental enamel cariesresistance in children and adolescents by applying a complex remineralizing fluorine-containing coating with tricalcium phosphate]. *Stomatologiya [Stomatology]*. 2015; 5: 71–75. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat201594571–75
 8. Аверьянов С.В., Гараева К.Л. Состояние микрофлоры пародонтальных пространств у детей с различным пародонтологическим статусом // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – № 4. – С.4–9. [Aver'yanov SV, Garaeva KL. Sostoyanie mikroflory parodontal'nyh prostranstv u detej s razlichnym parodontologicheskim statusom [Condition of periodontal microflora in children with different periodontological status]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika [Pediatric dentistry and prevention]*. 2018; 4: 4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.25636/PMP.3.2018.4.1
 9. Скрипкина Г.И., Питаева А.Н., Екимов Е.В. Клинико-лабораторные показатели нормы в кариесологии детского возраста // Институт стоматологии. – 2018. – №2. – С.100–101. [Skripkina GI, Pitaeva AN, Ekimov EV. Kliniko-laboratornye pokazateli normy v kariesologii detskogo vozrasta [Clinical and laboratory parameters of the norm in pediatric cariesology]. *Institut stomatologii [Institute of Dentistry]*. 2018; 2: 100–101. (In Russ.)].
 10. Caufield PW, Li Y, Bromage TG. Hypoplasia-associated severe early childhood caries – a proposed definition. *J Dent Res.* 2012; 91 (6): 544–550. DOI: 10.1177/0022034512444929
 11. Anderson M, Grindefjord M, Dahlöf G, et al. Oral microflora in preschool children attending a fluoride varnish program: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2016; 16(1): 130. DOI: 10.1186/s12903-016-0325-6
 12. Старовойтова Е.Л., Антонова А.А., Стрельникова Н.В., Лемешенко О.В. Информативность определения кариесогенных бактерий вида *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus spp.* у детей раннего возраста // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – № 3. – С.4–8. [Starovojtova EL, Antonova AA, Strel'nikova NV, Lemeshenko OV. Informativnost' opredeleniya kariesogennykh bakterij vida *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus spp.* u detej rannego vozrasta [Determination of cariogenic bacteria of *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus spp.* in young children]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika [Pediatric dentistry and prevention]*. 2017; 3: 4–8. (In Russ.)].
 13. Chaffee BW, Featherstone JD, Gansky SA, et al. Caries Risk Assessment Item Importance: Risk Designation and Caries Status in Children under Age 6. *JDR Clin Trans Res.* 2016; 1 (2): 131–142. DOI: 10.1177/2380084416648932
 14. Багдасарова О.А., Чигарина С.Е., Степанов Г.В. Методика оптимизации лечения воспаления пульпы временных зубов // Известия Самарского научного центра РАН. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2018. – №3. – С.67–71. [Bagdasarova OA, CHigarina SE, Stepanov GV. Metodika optimizacii lecheniya vospaleniya pul'py vremennykh zubov [Technique for optimizing treatment of temporary dental pulp inflammation]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN; Social'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki [News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences; Social Sciences, Humanities, Life Sciences]*. 2018; 3: 67–71. (In Russ.)].
 15. Tinanoff N, Baez RJ, Guillory CD, et al. Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: Global perspective. *Int J Paediatr Dent.* 2019; 29 (3): 238–248. DOI: 10.1111/ipd.12484
 16. Olak J, Nguyen MS, Nguyen TT, et al. The influence of mothers' oral health behaviour and perception thereof on the dental health of their children. *EPMA J.* 2018; 9 (2): 187–193. DOI: 10.1007/s13167-018-0134-x
 17. Childers NK, Momeni SS, Whiddon J, et al. Association Between Early Childhood Caries and Colonization with *Streptococcus mutans* Genotypes From Mothers. *Pediatr Dent.* 2017; 39 (2): 130–135.
 18. Subramaniam P, Suresh R. *Streptococcus Mutans* Strains in Mother-Child Pairs of Children with Early Childhood Caries. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(4):252–256. DOI: 10.17796/1053-4625-43.4.5.
 19. Calcagnile F, Calcagnile F, Pietrunti D, et al. Oral health knowledge in pre-school children: A survey among parents in central Italy. *J Clin Exp Dent.* 2019; 11 (4): 327–333. DOI: 10.4317/jced.55378
 20. Al Yahfoufi Z. Prevalence of Periodontal Destruction and Putative Periodontal Pathogens in the Same Lebanese Family. *J Contemp Dent Pract.* 2017; 18 (10): 970–976. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-2158
 21. Смоляр Н.И., Малко Н.В. Динамика количества лейкоцитов в ротовой жидкости детей с хроническим катаральным гингивитом, проживающих на загрязненных территориях с дефицитом фтора и йода. Стоматология. – 2019. – №2. – С.67–70. [Smolyar NI, Malko NV. Dinamika kolichestva lejkokitov v rotovoj zhidkosti detej s hronicheskim kataral'nym gingivitom, prozhivayushchih na zagryaznennykh territoriyah s deficitom ftora i joda [Dynamics of the number of leukocytes in the oral fluid of children with chronic catarrhal gingivitis living in contaminated areas with fluoride and iodine deficiency]. *Stomatologiya [Stomatology]*. 2019; 2: 67–70. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat20199802167
 22. Letieri ADS, Freitas-Fernandes LB, Valente APC, et al. Longitudinal Evaluation of Salivary Iga-S in Children with Early Childhood Caries Before and After Restorative Treatment. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(4):239–243. DOI: 10.17796/1053-4625-43.4.3
 23. Каськова Л.Ф., Уласевич Л.П. Вязкость ротовой жидкости и скорость слюноотделения как факторы риска возникновения кариеса временных зубов у детей с гипертрофией аденоидов // Молодой ученый. – 2017. – №3. – С.238–241. [Kas'kova LF, Ulasevich LP. Vyazkost' rotovoj zhidkosti i skorost' slyunootdeleniya kak faktory riska vozniknoveniya kariesa vremennykh zubov u detej s gipertrofiej adenoidov [Oral fluid viscosity and salivation rate as risk factors for temporary dental caries in children with adenoid hypertrophy]. *Molodoj uchenyj [Young scientist]*. 2017;3: 238–241. (In Russ.)].

24. Иванова Г.Г., Леонтьев В.К. Разработка и изучение сферы применения способов определения резистентности зубов к кариесу в сравнительном аспекте // Институт стоматологии. – 2016. – № 1. – С.79–81. [Ivanova GG, Leont'ev VK. Razrabotka i izuchenie sfery primeneniya sposobov opredeleniya rezistentnosti zubov k kariesu v sravnitel'nom aspekte. Institut stomatologii [Development and study of the field of application of methods for determining dental caries resistance in a comparative aspect]. Institut stomatologii [Institute of Dentistry]. 2016; 1: 79–81. (In Russ.)].
25. Леонтьев В.К., Кисельникова Л.П. Детская терапевтическая стоматология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – С.952. [Leont'ev VK, Kisel'nikova LP. Detskaya terapevticheskaya stomatologiya: Nacional'noe rukovodstvo [Pediatric Therapeutic Dentistry: A National Guide]. Moskva: GEOTAR–Media [Moscow: GEOTAR–Media]. 2017; 952 p. (In Russ.)].
26. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res.* 2018; 97 (4): 371–380. DOI: 10.1177/0022034517742139
27. Аврамова О.Г., Заборская А.Р. Влияние профилактических мероприятий на созревание эмали зубов у детей (обзор литературы) // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – № 4. – С.3–7. [Avraamova OG, Zaborskaya AR. Vliyanie profilakticheskikh meropriyatij na sozrevanie emali zubov u detej (obzor literatury) [Effect of preventive measures on dental enamel maturation in children (literature review)]. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika [Pediatric dentistry and prevention]. 2015; 4: 3–7. (In Russ.)].
28. Feldens CA, Rodrigues PH, Anastácio de G, Vítolo MR, Chaffee BW. Feeding frequency in infancy and dental caries in childhood: a prospective cohort study. *Int Dent J.* 2018; 68 (2): 113–121. DOI: 10.1177/0022034517742139
29. Wright R, Casamassimo PS. Assessing attitudes and actions of pediatric dentists toward childhood obesity and sugar-sweetened beverages. *J Public Health Dent.* 2017; 77 (1): 79–87. DOI: 10.1111/jphd.12240
30. Tungare S, Paranjpe AG. Early Childhood Caries. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30570970
31. Alshunaiber R, Alzaid H, Meaigel S, et al. Early childhood caries and infant's oral health; pediatricians' and family physicians' practice, knowledge and attitude in Riyadh city, Saudi Arabia. *Saudi Dent J.* 2019; 31: 96–105. DOI: 10.1016/j.sdentj.2019.01.006
32. Moynihan P, Tanner LM, Holmes RD, et al. Systematic Review of Evidence Pertaining to Factors That Modify Risk of Early Childhood Caries. *JDR Clin Trans Res.* 2019 Jul; 4 (3): 202–216. DOI: 10.1177/2380084418824262
33. Kakanur M, Nayak M, Patil SS, et al. Exploring the multitude of risk factors associated with early childhood caries. *Indian J Dent Res.* 2017; 28 (1): 27–32. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_35_16
34. Correa-Faria P, Abreu de MHNG, Jordao LMR, et al. Association of breastfeeding and malocclusion in 5-year-old children. *Int J Paediatr Dent.* 2018; 28(6): 602–607. DOI: 10.1111/ipd.12417
35. Avila WM, Pordeus IA, Paiva SM, Martins CC. Breast and Botte Feeding as Risk Factors for Dental Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0142922. DOI: 10.1371/journal.pone.0142922
36. Alnemer KA, Pani SC, Althubaiti AM, Bawazeer M. Impact of birth characteristics, breast feeding and vital statistics on the eruption of primary teeth among healthy infants in Saudi Arabia: an observational study. *BMJ Open.* 2017; 7(12): e018621. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018621
37. Fan CC, Wang WH, Xu T, Zheng SG. Risk factors of early childhood caries (ECC) among children in Beijing – a prospective cohort study. *BMC Oral Health.* 2019; 19,1:34. DOI: 10.1186/s12903-019-0721-9
38. Хощевская И.А., Гончарова С.В., Чибисова М.А. Стандарты диагностики, лечения и профилактики кариеса зубов у детей, принятые в Системе клиник МЕДИ // Институт стоматологии. – 2016. – №3. – С.18–22. [Hoshchevskaya IA, Goncharova SV, CHibisova MA. Standarty diagnostiki, lecheniya i profilaktiki kariesa zubov u detej, prinyaty v Sisteme klinik MEDI [Standards for the diagnosis, treatment and prevention of dental caries in children adopted in the MEDI Clinic System]. Institut stomatologii [Institute of Dentistry]. 2016; 3: 18–22. (In Russ.)].
39. Белоусова Л.Г., Багдасарова О.А. Анализ результатов лечения пульпитов временных зубов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. –2018. – №6. – С.98–102. [Belousova LG, Bagdasarova OA. Analiz rezul'tatov lecheniya pul'pitov vremennyh zubov [Analysis of the results of treatment of pulpitis of temporary teeth]. Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitaciya, vrach i zdorov'e [Bulletin of the REAVIZ Medical Institute: rehabilitation, doctor and health]. 2018; 6: 98–102. (In Russ.)].
40. Mitova NG, Rashkova MR, Popova HL, Kozarov AS. Subgingival Microbiota during Formation of Permanent Dentition. *Folia Med.* 2018; 60 (4): 521–527. DOI: 10.2478/folmed-2018-0066
41. Кузьмина Е.М., Янушевич О.О. Профилактическая стоматология: учебник. –с Практическая медицина, 2016. – 544 с. [Kuz'mina EM, YAnushevich OO. Profilakticheskaya stomatologiya: uchebnik [Preventive dentistry: textbook]. Prakticheskaya medicina [Applied medicine]. 2016; 544 p. (In Russ.)].
42. Жирова В.Г., Демьяненко С.А. Стоматологическое здоровье детей Крыма и пути его совершенствования// Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – №2. – С.49–53. [ZHirova VG, Dem'yanenko SA. Stomatologicheskoe zdorov'e detej Kryma i puti ego sovershenstvovaniya [Dental health of Crimean children and ways to improve it]. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika [Pediatric dentistry and prevention]. 2017; 2: 49–53. (In Russ.)].
43. Казарина Л.Н. Влияние комплексной терапии на резистентность эмали зубов и гигиеническое состояние полости рта у детей с флюорозом//Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2. – С.114. [Kazarina LN. Vliyanie kompleksnoj terapii na rezistentnost' emali zubov i gigienicheskoe sostoyanie polosti rta u detej s flyuorozom [Effect of complex therapy on dental enamel resistance and oral hygiene in children with fluorosis]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2015; 2: 114. (In Russ.)].
44. Silva MJ, Kilpatrick NM, Craig JM, et al. Etiology of Hypomineralized Second Primary Molars: A Prospective Twin Study. *J Dent Res.* 2019; 98 (1): 77–83. DOI: 10.1177/0022034518792870
45. Гарина И.К., Капранова В.В. Взаимосвязь кариеса зубов у детей с осложненным течением беременности // Стоматология славянских государств: сб. тр. XI Междунар. науч.-практ. конф., 2018. – С.54–56. [Garina IK, Kapranova VV. Vzaimosvyaz' kariesa zubov u detej s oslozhnennym techeniem beremennosti [Relationship of dental caries in children with complicated course of pregnancy]. Stomatologiya slavyanskikh gosudarstv: XI Mezhdunarodnaya nauchno–prakticheskaya konferenciya [Dentistry of the Slavic states: XI International scientific–practical conference]. 2018; 54–56. (In Russ.)].

46. Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: Systematic review. *Pan Afr Med J.* 2016; 24: 215. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.215.8727
47. Rai NK, Tiwari T. Parental Factors Influencing the Development of Early Childhood Caries in Developing Nations: A Systematic Review. *Front Public Health.* 2018; 6: 64. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00064
48. da Silva Castro CR, de Sousa Cabral MBB, Mota ELA, Cangussu MCT, Vianna MIP. Analysis of the influence of low birth weight on the time of eruption of dental caries in children in early childhood. *J Public Health Dent.* 2019; 79 (4): 292–297. DOI: 10.1111/jphd.12322
49. Атежанов Д.О. Особенности проведения гигиены полости рта у детей раннего возраста // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – №1. – С.61–63. [Atezhonov DO. Osobennosti provedeniya gigiyeny polosti rta u detey rannego vozrasta [Features of oral hygiene in young children]. *Nauka, novye tekhnologii i innovacii Kyrgyzstana*[Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan]. 2017; 1: 61–63. (In Russ.)].
50. Ожгихина Н.В. Закиров Т.В., Иощенко Е.С. Интенсивность кариеса и скорость слюноотделения у детей с системной гипоплазией эмали постоянных зубов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №5. – С.533. [Ozhghina NV, Zakirov TV, Ioshchenko ES. Intensivnost' kariesa i skorost' slyuootdeleniya u detey s sistemnoy gipoplaziej emali postoyannyh zubov [Caries intensity and salivation rate in children with systemic hypoplasia of permanent tooth enamel]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2014; 4: 533. (In Russ.)].
51. Naavaal S, Brickhouse TH, Hafidh S, Smith K. Factors Associated with Preventive Dental Visits Before and During Pregnancy. *J Womens Health (Larchmt).* 2019; 28 (12): 1670–1678. DOI: 10.1089/jwh.2018.7509
52. Hans M, Hans VM, Kahlon N, et al. Oral health awareness and practices in pregnant females: A hospital-based observational study. *J Indian Soc Periodontol.* 2019; 23 (3): 264–268. DOI: 10.4103/jisp.jisp_372_18
53. Bahramian H, Mohebbi SZ, Khami MP, Quinonez RB. Qualitative exploration of barriers and facilitators of dental service utilization of pregnant women: A triangulation approach. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18 (1): 153. DOI: 10.1186/s12884-018-1773-6
54. Sun HB, Zhang W, Zhou XB. Risk factors associated with early childhood caries. *Chin J Dent Res.* 2017; 20: 97–104. DOI: 10.3290/j.cjdr.a38274
55. Lin YC, Chang CS, Ho PS, et al. Immigrant–Native Differences in Sugar–Sweetened Beverage and Snack Consumption and Preventive Behaviors Associated with Severe Early Childhood Caries: A Large–Scale Survey in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16: E1047. DOI: 10.3390/ijerph16061047
56. Tyagi U. Association between maternal oral health literacy and their preschoolers' oral health outcomes in Muradnagar: A cross-sectional study. *J Dent Spec.* 2017; 5: 98–101. DOI: 10.18231/2393-9834.2017.0024
57. Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Переверзев В.С., Тишков Д.С. Кариес зубов у детей мегаполиса и пригородов // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2016. – №4. – С.73–76. [Iordanishvili AK, Soldatova LN, Pereverzev VS, Tishkov DS. Karies zubov u detey megapolisa i prigorodov [Dental caries in children of the metropolis and suburbs]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* [Pediatric dentistry and prevention]. 2016; 4: 73–76. (In Russ.)].
58. Сущенко А.В., Красникова О.П., Алферова Е.А., [и др.]. Концепция персонализированного профилактического подхода к профилактике стоматологических заболеваний у детей // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – №5. – С.89–93. [Sushchenko AV, Krasnikova OP, Alferova EA, et al. Konceptiya personificirovannogo profilakticheskogo podhoda k profilaktike stomatologicheskikh zabolevanij u detej [The concept of a personalized preventive approach to the prevention of dental diseases in children]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* [Health and education in the 21st century]. 2017; 5: 89–93. (In Russ.)].
59. Царькова О.А., Ишмурзин П.В., Данилова М.А. Оценка качества жизни детей с зубочелюстными аномалиями // Стоматология. – 2018. – Т.97, №6–2. – С.87. [Car'kova OA, Ishmurzin PV, Danilova MA. Ocenka kachestva zhizni detej s zubochelyustnymi anomalijami [Assessment of the quality of life of children with dentoalveolar anomalies]. *Stomatologiya*. [Stomatology]. 2018; 97 (6–2): 87. (In Russ.)].
60. Анохина А.В. Состояние зубочелюстной системы у детей в периоде относительной физиологической стабильности временного прикуса // Актуальные проблемы стоматологии: сб. науч. ст. / под ред. С.Л. Блашковой. – Казань, 2017. – С.37–41. [Anohina AV. Sostoyanie zubochelyustnoj sistemy u detej v periode odnositel'noj fiziologicheskoy stabil'nosti vremennogo prikusa [The condition of the dentoalveolar system in children during the period of relative physiological stability of temporary bite]. *Kazan': Aktual'nye problemy stomatologii* [Kazan: Topical problems of dentistry]. 2017; 37–41. (In Russ.)].
61. Морозова Н.В., Слабковская А.Б. Влияние ранней потери передних молочных зубов на формирование зубочелюстных аномалий // Ортодонтия. – 2018. – №3. – С.26–33. [Morozova NV, Slabkovskaya AB. Vliyanie rannej poteri perednih molochnyh zubov na formirovanie zubochelyustnyh anomalij [Effect of early loss of anterior milk teeth on dentoalveolar abnormalities]. *Ortodontiya* [Orthodontics]. 2018; 3: 26–33. (In Russ.)].
62. Арзуманян А.Г., Фомина А.В. Изучение распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей и подростков // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – №1. – С.14–18. [Arzumanyan AG, Fomina AV. Izuchenie rasprostranennosti i struktury zubochelyustnyh anomalij sredi detej i podrostkov [Study of prevalence and structure of dentoalveolar abnormalities among children and adolescents]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij* [Bulletin of New Medical Technologies]. 2019; 1: 14–18. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16244
63. Алиев З.У. Оценка степени атрибутивного риска распространенности зубочелюстных лицевых аномалий у детей в зависимости от особенностей семейного анамнеза // Казанский медицинский журнал. – 2017. – №5. – С.701–703. [Aliev ZU. Ocenka stepeni atributivnogo riska rasprostranennosti zubochelyustnyh licevyh anomalij u detej v zavisimosti ot osobennostej semejnogo anamneza [Assessment of the degree of attributable risk of the prevalence of dentoalveolar facial anomalies in children, depending on the characteristics of family history]. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2017; 5: 701–703. (In Russ.)]. DOI:10.17750/KMJ2017-701
64. Садуллаев М.Ш., Савкина А.А., Кречетова О.С., [и др.]. Зубочелюстные аномалии у детей // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – №2. – С.56. [Sadullaev MSH, Savkina AA, Krechetova OS, et al. Zubochelyustnye anomalii u detej [Dentoalveolar abnormalities in children]. *Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: rehabilitaciya, vrach i zdorov'e* [Bulletin of the Reaviz Medical Institute: rehabilitation, doctor and health]. 2022; 2: 56. (In Russ.)].

65. Водолацкий В.М., Наже М.Ю. Распространенность первичной и вторичной адентии у пациентов детского возраста // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – № 17 (4). – С.41–44. DOI: 10.24412/2075–4094–2023–4–1–5 [Vodolackij VM, Nazhe MYU. Rasprostranennost' pervichnoj i vtorichnoj adentii u pacientov detskogo vozrasta [Prevalence of primary and secondary adentia in pediatric patients]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij: Elektronnoe izdanie [Bulletin of New Medical Technologies: Electronic edition]. 2023; 17(4): 41–44. (In Russ.)].
66. Боловина Я. П., Проскурнова И. В., Боловина А. Д., [др.]. Анализ нуждаемости в ортодонтическом лечении детей по данным денального эстетического индекса // Главврач Юга России. – 2023. – №3 (89) – С. 10–13. [Bolvina YAP, Proskurnova IV, Bolovina AD, et al. Analiz nuzhdaemosti v ortodonticheskom lechenii detej po dannym dental'nogo esteticheskogo indeksa [Analysis of the need for orthodontic treatment of children according to the dental aesthetic index]. Glavvrach YUga Rossii [Head physician of the South of Russia]. 2023; 3 (89): 10–13. (In Russ.)].
67. Марданова А.С., Венатовская Н.В. Распространенность вредных привычек у детей и их взаимосвязь с зубочелюстными аномалиями // Современная стоматология: сб. науч. тр. Казань, 2017. – С.277–282. [Mardanova AS, Venatovskaya NV. Rasprostranennost' vrednyh privyчек u detej i ih vzaimosvyaz' s zubochelyustnymi anomaliyami [Prevalence of bad habits in children and their relationship with dentoalveolar abnormalities]. Kazan': Sovremennaya stomatologiya [Kazan: Modern dentistry]. 2017; 277–282. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

ХАДЫЕВА МАДИНА НАИЛЕВНА, ORCID ID: 0009-0002-06430418, канд. мед. наук, e-mail: madina-565@mail.ru; ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; главный врач и директор сети СК «УниДент», Россия, г. Казань, 420016, ул. Чистопольская, д.79, Оренбургский тракт, д.2. Тел.: +79375202249.

ABOUT THE AUTHOR:

MADINA N. KHADYEVA, ORCID ID: 0009-0002-0643-0418, Cand. sc. med., e-mail: madina-565@mail.ru; Assistant Professor at the Therapeutic Dentistry Department, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Chief Physician and Director of UniDent, network of dental clinics, 79 Chistopolskaya str., 420016 Kazan, Russia and 2 Orenburg Tract str., 420059 Kazan, Russia. Tel.: +79375202249.

Лайм-боррелиоз у коморбидного пациента: клиническая мозаика, вопросы диагностики и терапии

А.И. Толмачева¹, А.В. Новикова¹, Д.Ю. Андрияшкина¹, А.А. Клименко¹, А.И. Разитдинов²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российская Федерация, 117513 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского», Российская Федерация, 248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, 26

Реферат. Введение. Клещевой боррелиоз характеризуется полисистемными проявлениями со склонностью к хронизации. Течение коморбидной патологии у пожилых (кардиоваскулярной, церебральной, суставной) значительно ухудшается в отсутствие антибиотикотерапии. **Цель исследования.** Представить данные о Лайм-боррелиозе с полисистемным поражением – развитием тяжелого нейроборрелиоза, моноартрита, распространенного акродерматита, кардита, на клиническом примере пожилой пациентки, госпитализированной в стационар с клиникой острого инфаркта миокарда и очаговой неврологической симптоматикой через 1,5 месяца после присасывания клеща. **Материалы и методы.** Пациентка Т., 77 лет, госпитализирована в 1 городскую клиническую больницу им. Н.И. Пирогова по поводу острого коронарного синдрома. Коронароангиография не выявила коронарных стенозов, при эхокардиографии выявлен кальцинированный аортальный стеноз. Через 5 дней в стационаре развился парез лицевого нерва справа, усилилась боль в спине и правой половине туловища. Пациентка переведена в неврологическое отделение. Проведена компьютерная томография головного мозга, исключено острое нарушение мозгового кровообращения, консультирована инфекционистом, выставлен диагноз Herpes Zoster. **Результаты и их обсуждение.** В связи с болью в правом плечевом суставе пациентка консультирована сотрудниками Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова. В анамнезе установлено присасывание клеща 1,5 месяца назад с развитием кольцевидной эритемы, грудного полирадикулоневрита, выявлен артрит правого плечевого сустава, акродерматит, когнитивный дефицит. На основании данных анамнеза и осмотра установлена болезнь Лайма на стадии диссеминации с поражением нервной системы (синдром Баннварта, парез лицевого нерва справа и малого грудного нерва справа, энцефалопатия), распространенный акродерматит, кардит, моноартрит. Назначен доксициклин (21 день), затем курс бициллина-5 (4 месяца), полностью регрессировали поражения нервной системы, кожи, сустава, восстановилась память и трудоспособность. **Выводы.** Боррелиоз может имитировать острые состояния, в том числе инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, герпетическую инфекцию, межреберную невралгию, плексопатию шейного сплетения с риском инвалидизации пациента в отсутствие эрадикации возбудителя. Подробный сбор анамнеза, в том числе эпидемиологического, тщательный осмотр являются краеугольным камнем в диагностике болезни Лайма, а пролонгированная антибиотикотерапия может быть рассмотрена у пациентов с неразрешенной неврологической симптоматикой.

Ключевые слова: Лайм-боррелиоз, нейроборрелиоз, Лайм-кардит, Лайм-артрит, синдром крыловидной лопатки, антибиотикотерапия.

Для цитирования: Толмачева А.И., Новикова А.В., Андрияшкина Д.Ю. [и др.]. Лайм-боррелиоз у коморбидного пациента: клиническая мозаика, вопросы диагностики и терапии // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С. 142–152. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).142-152.

Lyme borreliosis in a comorbid patient: Clinical mosaic, diagnostic and therapeutic issues

Alina I. Tolmacheva¹, Anna V. Novikova¹, Daria Yu. Andriyashkina¹, Alesya A. Klimenko¹, Aleksey I. Razitdinov²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova str., 117513 Moscow, Russia

² Kaluga State University named after K. E. Tsiolkovski. 26 Stepan Razin str., 248023 Kaluga, Russia

Abstract. Introduction. Tick-borne borreliosis is characterized by polysystemic manifestations with a tendency to become chronic. If no antibiotic therapy is provided, the course of comorbidities (cardiovascular, cerebral and articular) significantly worsens in the elderly patients. **Aim.** To present data on Lyme borreliosis associated with polysystemic damage manifested as developing severe neuroborreliosis, monoarthritis, extensive acrodermatitis, and carditis based on the clinical case of an elderly female patient hospitalized with a clinical pattern of acute myocardial infarction and focal neurologic signs 1.5 months after a tick bite. **Materials and Methods.** Patient T. (77 yo, F) was admitted with suspected

acute coronary syndrome (ACS) to City Clinical Hospital No. 1 named after N. I. Pirogov. Coronary angiography did not reveal any coronary stenosis, while the echocardiography identified calcified aortic stenosis. After five days in the hospital, the patient had the right facial nerve paresis developed, and her pain in the back and right half of her body intensified. The patient was transferred to the Neurological Department. Brain CT scanning excluded stroke; the patient was consulted by an infectious disease expert and diagnosed with *Herpes zoster*. **Results and Discussion.** Due to pain in the right shoulder joint, the patient was consulted by the staff of the RNRMU named after N.I. Pirogov. The patient had a history of a tick bite 1.5 months before, with the development of annular erythema, thoracic polyradiculoneuritis, right shoulder joint arthritis, acrodermatitis, and cognitive deficit. Based on the patient's history and her examination, Lyme disease was diagnosed at the dissemination stage, with the nervous system damage (Bannwarth syndrome, right facial nerve paresis, right small pectoral nerve paresis, and encephalopathy), as well as extensive acrodermatitis, carditis, and monoarthritis. Doxycycline was prescribed (for 21 days) to be followed by a cycle of Bicillin-5 (for 4 months); the lesions of the nervous system, skin and joints completely regressed, with memory and physical ability restored. **Conclusions.** Borreliosis can imitate acute conditions, including myocardial infarction, stroke, herpetic infection, intercostal neuralgia, and cervical plexus plexopathy, with the risk of patient's disability in case the causative agent is not eradicated. Detailed medical history (including the epidemiological history) and thorough examination are the cornerstones of diagnosing Lyme disease, and prolonged antibiotic therapy may be considered in patients with persistent neurological symptoms. **Keywords:** Lyme borreliosis, neuroborreliosis, Lyme carditis, Lyme arthritis, pterygoid scapula syndrome, antibiotic therapy.

For citation: Tolmacheva, A.I.; Novikova, A.V.; Andriyashkina, D.U.; et al. Lyme borreliosis in a comorbid patient: Clinical mosaic, diagnostic and therapeutic issues. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 142-152. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).142-152.

Введение. Лайм-боррелиоз (клещевой иксодовый боррелиоз, болезнь Лайма) – широко распространенное инфекционное заболевание, вызываемое спирохетами *Borrelia burgdorferi* и передающееся иксодовыми клещами, в равной степени обитающими в лесной и лесостепной зонах России и зарубежных стран, т.е. в странах с умеренным климатом Северного полушария. Болезнь Лайма характеризуется полисистемным характером инфекционного процесса с вовлечением кожи, суставов и мышц, нервной и сердечно-сосудистой систем, глаз, печени и имеет склонность к хронизации.

Клещевой боррелиоз является одним из самых частых заболеваний, передающихся клещами рода *Ixodes*, ареал его распространения совпадает с ареалом заболеваемости вирусным энцефалитом [1]. По данным Роспотребнадзора, заболеваемость болезнью Лайма в России составляет 1,7-3,5 на 100 тыс. населения [2]; заболевших, зарегистрированных, например, за 2021 год в центральном федеральном округе достигло 1797 случаев, что составило 46,4% от всех заболевших в России, а лица старше 50 лет составили 41,4% от всех заболевших. С каждым годом растет численность клещей-переносчиков и выявляются новые эпидемические очаги. Несмотря на активное изучение данной патологии в последние годы, ранняя диагностика заболевания является скорее случайностью, нежели закономерностью. Но именно раннее выявление болезни Лайма препятствует генерализации процесса и хроническому течению, что особенно важно для лиц пожилого возраста, так как течение сопутствующей патологии, особенно кардиоваскулярной и церебральной, генерализованного остеоартрита, значительно ухудшается с присоединением данной инфекции, а шансы на полное восстановление снижаются по мере ее хронизации.

Приводим клиническое наблюдение пациентки пожилого возраста, имеющей предшествующие сердечно-сосудистые заболевания и патологию опорно-двигательного аппарата, перенесшей генерализованную форму клещевого боррелиоза.

Клиническое наблюдение.

Пациентка Т., 77 лет, пенсионерка, до болезни вела преподавательскую деятельность, 04.09.2022 почувствовала интенсивную приступообразную боль за грудиной, в связи с чем была госпитализирована по каналу скорой медицинской помощи в Городскую клиническую больницу (ГКБ) №1 имени Н.И. Пирогова с диагнозом «нестабильная стенокардия».

Из анамнеза известно, что на протяжении 2-х лет пациентка испытывает приступы стенокардии напряжения при умеренной физической нагрузке, более 10 лет страдает артериальной гипертензией, контролирует уровень артериального давления, принимая валсартан 160 мг в сутки и бисопролол 5 мг; после четырех родов страдает варикозной болезнью вен нижних конечностей без выраженных трофических нарушений.

За 1,5 месяца до настоящей госпитализации (22.07.2022) произошло присасывание клеща в правой аксиллярной области, анализ клеща не проводился. Через 8 суток в области укуса появилась кольцевидная эритема до 10 см в диаметре. Терапевтом по месту жительства был назначен супрастин, топическая мазь. Через 3 недели после присасывания клеща (15.08.22) в области укуса появились боль и жжение, распространившиеся на спину, межлопаточную область и правую половину грудной клетки, опоясывающего характера, расцененные врачом поликлиники как межреберная невралгия, ухудшилось общее состояние. Через 2 недели (30.08.2022) в частной клинике врачом-терапевтом был назначен анализ на антитела к боррелиям, который оказался положительным (класса IgG КП (коэффициент позитивности) – 10,11), однако, учитывая неоднократные укусы клещей в анамнезе, острая стадия боррелиоза была исключена, клиническая картина была расценена в рамках межреберной невралгии на фоне «остеохондроза» позвоночника, от АБ (антибактериальной) терапии было решено воздержаться.

В связи с нарастанием боли в туловище и спине, пациентка была консультирована кардиологом

и неврологом амбулаторно, повторно выполнены анализы на anti-Borellia - IgG (КП – 14,88 – положительный), IgM (сомнительно), антитела к вирусу простого герпеса I типа -anti-HSV 1 IgG (индекс позитивности составил 3.07 при верхней границе нормы 1,1), проведена блокада межреберных нервов справа со слабым эффектом. В связи с развитием интенсивного ангинозного приступа за грудиной 04.09.2022 больная была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии ГKB №1 имени Н.И. Пирогова. При дообследовании уровень тропонина в норме, на электрокардиограмме (ЭКГ) единичные и групповые желудочковые экстрасистолы без изменений сегмента ST, эхо-признаки кальцинированного аортального стеноза 2 степени, по результатам коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов выявлено не было. Пациентка была переведена в кардиологическое отделение, состояние оставалось стабильным, боли за грудиной не рецидивировали. Консультирована кардиохирургом, рекомендована плановая операция на аортальном клапане (TAVI).

На 4 день (07.09.2022) госпитализации в условиях кардиологического отделения развился парез лицевого нерва слева (асимметрия лица, невозможность зажмурить левый глаз, птоз левого угла рта), консультирована неврологом, выполнена компьютерная томография головного мозга – данных за острое нарушение мозгового кровообращения не выявлено. Пациентка переведена в неврологическое отделение, где была повторно консультирована инфекционистом, который диагностировал обострение герпетической инфекции без кожных проявлений (B00.9 Герпетическая инфекция неуточненная) с поражением ганглиев VII пары черепно-мозговых нервов. Назначены ацикловир, нейромидин, карбамазепин, амитриптилин. Парез лицевого нерва частично разрешился, боли в правой половине грудной клетки несколько уменьшились. В связи с болью в правом плечевом суставе и полным отсутствием движений в нем пациентка была консультирована сотрудниками РНИМУ имени Н.И. Пирогова.

При опросе пациентка жаловалась на общую слабость, утрату чувствительности кожи в правой половине грудной клетки и правой подреберной области, соответствующую T1-T12 дерматомам туловища справа, чувство «холода» в этой же зоне, «прострелы» в грудной клетке в течение дня, на выраженную боль и полное ограничение движений в правом плечевом суставе, слабость в мышцах спины при статических нагрузках и в нижних конечностях при ходьбе на 100 метров, с трудом передвигалась с посторонней помощью или с тростью. Контроль тазовых функций сохранен. Пациентка отмечала значимое снижение памяти и концентрации внимания, повышенную тревожность, бессонницу.

При осмотре кожный покров нормальной окраски, обращали на себя внимание множественные очаги западения подкожно-жировой клетчатки на туловище груди, спины и нижних конечностей (отсутствовавшие в анамнезе) – диссеминированные очаги атрофического акродерматита до 10 см в диаметре (рис. 1).

При осмотре периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Варикозно-расширенные вены бедер и голени. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, интенсивный систолический шум во всех точках аускультации с максимумом над I и II точках, проводящийся на сосуды шеи. Артериальное давление 145/87 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает из-под края реберной дуги. Физиологические отправления в норме. При проведении неврологического осмотра были выявлены остаточные явления пареза левого лицевого нерва, зоны анестезии и признаки нейропатической боли в дерматомах правых грудных сегментов спинного мозга. При оценке суставного аппарата выявлена боль при пассивных движениях правого плечевого сустава, значительно ограничены активные движения. При пассивном сгибании плеча вперед медиальный угол лопатки отстает от спины на 90° – «симптом крыловидной лопатки» (левая лопатка при таком же движении сохраняет нормальное положение – прилежит к спине) (рис. 2); пальпация периартикулярных тканей болезненна. Остальные суставы без признаков воспаления, выраженная деформация коленных суставов за счет пролиферативных изменений, крепитация и хруст при пассивном сгибании и ограничение угла сгибания.

На основании анамнестических данных (факта присасывания клеща и кольцевидной эритемы), физикальных данных и клинической динамики, положительного серологического анализа на боррелиоз (методом ИФА (иммуноферментного анализа)) была заподозрена диссеминированная стадия боррелиоза с МЭ (мигрирующей эритемой) и нейроборрелиозом (парез лицевого нерва, грудная полирадикуллопатия) и моноартритом правого плечевого сустава. Была рекомендована повторная консультация инфекциониста и инициация антибактериальной (АБ) терапии. 09.09.2022 пациентка была выписана с улучшением на амбулаторное долечивание. С 17.09.2022 появилось выраженное усиление боли и жжения в межлопаточной области особенно в ночные часы, с иррадиацией в правое подреберье, нарастание общей слабости и слабости в мышцах спины и нижних конечностей при ходьбе, отмечалось прогрессирующее снижение памяти и концентрации внимания. Пациентка консультирована инфекционистом в частной клинике, который диагностировал болезнь Лайма (затяжное течение) и инициировал терапию доксициклином 0,1 мг 2 раза в день, на фоне которой общее состояние улучшилось, стали регрессировать боли в спине и туловище. По результатам анализов 24.09.2022 отмечалось снижение титра anti-Borellia IgG 6,8, IgM 0,02. В связи с сохранением боли в правом плечевом суставе и вышеперечисленными жалобами 29.11.2022 пациентка повторно консультирована сотрудниками РНИМУ имени Н.И. Пирогова. По результатам анализов (от 07.11.2022) титр anti-Borellia IgG составил 9,04, на ЭКГ – единичные желудочковые экстрасистолы. Выполнено ультразвуковое исследование правого плечевого сустава, подтвердившее синовит плечевого сустава и воспаление околосуставных



A

B

Рис. 1. Кожные изменения – очаги атрофического акродерматита, у пациентки в динамике: А – 17 января 2023 года; В – 14 апреля 2023 года.

Fig. 1. The patient's skin changes in the time are the foci of atrophic acrodermatitis: A – January 17, 2023; B – April 14, 2023.

мягких тканей (картина тендинита ротаторной манжеты, субдельтовидно-субакромиального бурсита, теносиновита сухожилия двуглавой мышцы) на фоне артроза плечевого сустава. Был выставлен диагноз: «Лайм-боррелиоз, стадия диссеминации инфекции с поражением кожи (множественные очаги атрофического акродерматита), нервной системы (нейроборрелиоз с синдромом Баннварта – неврит лицевого нерва справа разрешенный, грудная полирадикулопатия, парез малого грудного нерва справа с формированием синдрома «крыловидной лопатки», сенсорные нарушения Т1-Т12 дерматомов туловища с нейропатическим компонентом), суставов (артрит правого плечевого сустава), сердца (кардиалгии, желудочковые экстрасистолы в дебюте). Кальцинированный аортальный стеноз средней степени тяжести. Хроническая сердечная недостаточность 1 стадии, I функциональный класс. Варикозная болезнь вен нижних конечностей».

Ввиду проведенного 2-недельного курса терапии доксициклином по 200 мг/сут с положительным эффектом, но сохранения выраженной неврологической, кожной симптоматики и моноартрита по согласованию с инфекционистом было принято

решение о пролонгировании АБ терапии – назначен Бициллин-5 1,5 млн. ЕД внутримышечно 1 раз в 4 недели на протяжении 4-6 месяцев, выполнено внутрисуставное введение стероидов в область правого плечевого сустава и субакромиальную сумку, назначена нейротропная терапия.

Через 1 месяц при контрольном осмотре сотрудниками кафедры выявлена отчетливая положительная динамика – регрессировала общая слабость, восстановился почти полный объем движений в плечевом суставе (стала осуществлять заведение руки за спину, значимый регресс симптома крыловидной лопатки при сгибании в плече, рисунок 2), уменьшились боли в спине и сократилась площадь зон онемения в коже спины и живота (до Т6-Т9 дерматомов), прекратились «прострелы» в межлопаточной области, вернулась мышечная сила в спине и нижних конечностях (стала передвигаться без посторонней помощи, в том числе выходить на улицу). Уменьшилась площадь очагов акродерматита с появлением на их месте гиперпигментации в зоне декольте, молочных желез, спины, ягодичной области, бедер (рисунок 2); значительно улучшилась память, пациентка вернулась к преподавательской



Рисунок 2. «Симптом крыловидной лопатки» у пациентки в динамике на фоне терапии : А – 17 января 2023 года; В – 14 апреля 2023 года; С – 15 апреля 2023 года.

Fig. 2. The patient's scapula winging syndrome symptoms in the time during therapy: A – January 17, 2023; B – April 14, 2023; C – April 15, 2023.

деятельности. Анализ крови на антитела к боррелиям от 07.11.2022 методом ИФА показал снижение IgM до 0,2, IgG 9,04 (табл. 1). Бициллинотерапия была продолжена до 4 месяцев. Кардиохирургическая коррекция запланирована на срок не ранее, чем через 6 месяцев от начала терапии.

Обсуждение

Несмотря на доступность лабораторных диагностических методов, выявляемость иксодового клещевого боррелиоза остается неудовлетворительной. Недостаточная осведомленность городского и сельского населения о зоонозной инфекции, игно-

рирование локальных и системных симптомов заболевания пациентами и их поздняя обращаемость, а также отсутствие настороженности среди врачей первичного звена, ложная интерпретация кожных проявлений со стороны дерматологов, вероятно, являются основными причинами гиподиагностики и формирования развернутых форм заболевания.

Такие клинико-эпидемиологические данные, как пребывание в эндемичном районе в сезон активности клещей, посещение леса или парка, факт присасывания клеща и последующая местная или общая воспалительная симптоматика, являются

Динамика серологических показателей на боррелиоз у пациентки

Table 1

Changes in the patient's borreliosis serological indicators

	Дата исследования		
	02.09.2022	24.09.2022	07.11.2022
IgM	14,88	6,8	9,04
IgG	Сомнительно	0,02	до 0,2

Примечание: IgM – иммуноглобулин М, IgG – иммуноглобулин G.

основополагающими для постановки предварительного диагноза Лайм-боррелиоза, даже в отсутствие кожных изменений и лабораторной диагностики [3]. Наличие в рассматриваемом клиническом примере этих данных в сочетании с кольцевидной эритемой и результатами серодиагностики 1-го уровня были достаточными для назначения этиотропной терапии у обсуждаемой больной. Альтернативная интерпретация терапевтом кольцевидной эритемы и острой боли в спине с нейропатическим компонентом в качестве симптомов межреберной невралгии на

догоспитальном этапе или Herpes zoster инфекционным в стационаре послужили дополнительной причиной задержки АБ терапии. Известно, что дозы и длительность приема антибиотиков определяются стадией и формой болезни (табл. 2) а их раннее назначение значительно снижает вероятность развития осложнений. Именно поэтому особенно важным представляется установление диагноза в период локальной инфекции [3-7].

Безусловно, лабораторная диагностика является основным подтверждающим методом для постанов-

Таблица 2

Антибиотикотерапия боррелиоза у взрослых и детей старше 9 лет

Table 2

Antibiotic therapy of borreliosis in adults and children over 9 years of age

Стадии	Лекарственный препарат	Взрослые	Дети старше 9 лет	Продолжительность терапии
1 стадия	Мигрирующая эритема			
	Доксициклин – препарат выбора	100 мг 2 раза в сутки 200 мг 1 раз в сутки перорально	Противопоказан детям до 12 лет	10-21 день
	Пенициллин	20 000 Ед/кг в сутки в/м, в/в	20 000 Ед/кг в сутки в/м, в/в	14 дней
	Ампициллин	100мг/кг в сутки	100 мг/кг в сутки	10-30 дней
	Амоксициллин + клавулановая кислота	500 мг – 1 г 3 раза в сутки перорально	50 мг/кг/сутки	10-14 дней
	Цефуросим	500 мг 2 раза в сутки	30 мг/кг/сутки 2 раза в сутки	10-21 день
	Азитромицин (при непереносимости других антибиотиков)	500 – 1000 мг 1 раз в сутки	100 мг/кг/сутки 1 раз в сутки	5-10 дней
2 и 3 стадии	Нейроборрелиоз с поражением периферической нервной системы			
	Амоксициллин	500 мг или 1 г 3 раза в сутки в/в или перорально	50 мг/кг/сутки	10-28 дней
	Доксициклин	100 мг 2 раза в сутки/ 200 мг 1 раз в сутки перорально	противопоказан детям до 12 лет	10-21 день
	Нейроборрелиоз с поражением центральной нервной системы АВ - блокада высокой степени			
	Цефтриаксон	2 г 2 раза в день или 4 г 1 раз в сутки в/в	50-75 мг/кг/сутки	21-28 дней
	Доксициклин – препарат выбора В случае пероральной терапии	100 мг 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки перорально	противопоказан детям до 12 лет	21 день
	Цефотаксим	2 г 3 раза/сутки в/в	150 мг/кг/сутки	21-28 дней
	Умеренно выраженный нейроборрелиоз или АВ -блокада I степени с интервалом PR<0.3 с			
	Цефтриаксон	1 г 2 раза в сутки или 2 г в сутки в/в	50-75 мг/кг/сутки	21-28 дней
	Цефотаксим	2 г 3 раза в сутки в/в или перорально	150 мг/кг/сутки	21-28 дней
	Лайм-артрит, нейроборрелиоз			
Доксициклин	100 мг 2 раза в день Перорально	Противопоказан детям до 12 лет	21-42 дня	
Амоксициллин + клавулановая кислота	500 мг – 1 г 3 раза в сутки в/в	50 мг/кг/сутки	14-21 день	

Амоксициллин	500 мг 3 раза в день перорально	Дети старше 10 лет 250-500 мг, при тяжелом течении до 1 г Для детей в возрасте 5-10 лет разовая доза 250 мг; от 2 до 5 лет – 125 мг Для детей с массой тела менее 40 кг суточная доза может составлять 20-100 мг/кг 2-3 раза в сутки	14-28 дней
Пенициллин G	20 млн Ед/сутки в 6 приемов в/в	В возрасте до 1 года 50 000-100 000 Ед/кг; старше 1 года – 50 000 Ед/кг; при 200 000-300 000 Ед/кг, по жизненным показаниям – до 500 000 Ед/кг	14-21 день
Цефтриаксон	2 г в сутки в/в	Старше 12 лет по 50 мг/кг 1 раз в сутки; максимально – 2 г в сутки	в течение 14-28 дней
Хроническое течение и после основного курса антибиотикотерапии для профилактики хронизации			
Бензатинабензилпенициллин	2.4 млн Ед, в/м первые 3 месяца – 1 раз в 2 недели; далее 1 раз в 1 месяц	5000-10 000 ЕД/кг в/м первые 3 месяца – 1 раз в 2 недели; далее 1 раз в 1 месяц	3-6 мес

Примечание: в/м – внутримышечно, в/в – внутривенно; АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

ки диагноза, однако чувствительность серологических методов ИФА на ранней стадии заболевания ограничена из-за отсроченности процесса формирования антител класса IgM и IgG к возбудителю в диагностическом титре на 2-4 недели от момента внедрения, т.е. отрицательный результат ИФА не является доказательством отсутствия инфицирования. Интересно, что у некоторых больных синтез IgM может задерживаться или отсутствовать вообще, что, вероятно, наблюдалось у нашей больной и послужило основанием для исключения острой патологии только по результатам серологических тестов. Уровень антител в крови при боррелиозе повышается медленно [8], а максимальные титры антител выявляются на стадии хронизации инфекции. Таким образом, большинство этих больных на момент обращения к врачу на ранней стадии могут быть серонегативными, поэтому диагноз болезнь Лайма в острый период рекомендуется ставить только на основании клинических признаков, особенно при развитии одного или нескольких участков поражения кожи по типу МЭ [9]. Важным условием получения позитивного серологического анализа является способность иммунной системы больного адекватно отвечать на антигенный раздражитель [8]. Пожилой возраст и наличие сопутствующей патологии могут снижать скорость и интенсивность сероконверсии [10]. Высокой чувствительностью, особенно на поздних стадиях заболевания и при сомнительных значениях ИФА, обладает определение антител к специфическим антигенам боррелий с помощью иммуноблотинга (Western-blot) в качестве подтверждающего теста 2-го уровня. Однако данные тесты не всегда позволяют различить активную и неактивную стадии инфекции, а пациенты могут быть позитивными не только по IgG, но и по IgM в течение нескольких лет после эрадикации возбудителя [11].

Существует несколько классификаций болезни Лайма. Авторы до сих пор не могут прийти к единому мнению на этот счет. Одна из предложенных классификаций делит болезнь Лайма на 3 стадии. Первая и вторая стадии считаются ранними, это стадии локализованной инфекции и диссеминации; третья (поздняя) стадия персистирующей инфекции [12]. Наибольшим клиническим полиморфизмом характеризуется стадия диссеминации [13]. Для этой стадии болезни характерны кардиальные нарушения и неврологические расстройства. Третья стадия обычно развивается через несколько месяцев или лет после инфицирования и проявляется преимущественно хроническими асимметричными артритом и артралгиями [12]. Однако такое деление на стадии условно. Выраженность и преобладание симптомов во многом зависит от штамма боррелий.

Поражение нервной системы на ранних сроках заболевания может сопровождаться такими синдромами, как лимфоцитарный менингит, энцефалит (энцефалопатия), радикулопатия, невропатия черепных нервов (чаще лицевого). Сочетание симптомов поражения периферической нервной системы (ПНС) и центральной нервной системы (ЦНС) является характерным для болезни Лайма [14]. Нередки случаи раннего острого нейроборрелиоза, который может развиваться у пациентов с 3-й (реже даже с 1-й) недели вторжения возбудителя [15]. На ранних стадиях нейроборрелиоза симптомы поражения в 30-50% случаев определяются в сегментах, расположенных близко к МЭ или месту укуса клеща. [16] Наиболее частым клиническим проявлением нейроборрелиоза у взрослых является синдром Гарена-Бужаду-Баннварта, или синдром Баннварта, проявляющийся сочетанием поражения ПНС и ЦНС. Его составляющими являются в отношении поражения ПНС – у 100% больных радикулонев-

рит, вызывающий корешковые боли, иногда парезы черепных нервов и/или конечностей или брюшной стенки; в отношении ЦНС у 19,5-29% случаев – серозный менингит или менингоадикулоневрит. В приведенном клиническом случае поражение ПНС – полирадикулоневрит – соответствовал грудным сегментам спинномозговых нервов, сопровождался характерными интенсивными двусторонними болями в межлопаточной области с переходом на переднюю часть туловища («опоясывающего» характера) с ярко выраженным нейропатическим компонентом и максимальной интенсивностью в ночное время. У некоторых больных такая боль в спине протекает со спастическим синдромом в межреберных мышцах и мышцах туловища и брюшной стенки. Более того, имело место значимое нарушение чувствительности Т1-Т12 дерматомов туловища, что свидетельствует о вовлечении не только моторных, но и сенсорных аксональных волокон. Также обращает на себя внимание у данной пациентки формирование редкого клинического «синдрома крыловидного плеча» – выступание медиальной части лопатки, которая не прикреплена к грудной клетке, при поднятии руки вперед, на первый взгляд имевший отношение к артриту правого плечевого сустава [17]. По данным литературы причиной его является поражение моторных волокон (парез) периферических нервов плечевого сплетения: парез малого грудного нерва, иннервирующего переднюю зубчатую мышцу в подавляющем числе случаев [18], парез нерва, иннервирующего ромбовидную мышцу и медиальную часть трапецевидной мышцы [19]. Нерв, иннервирующий передние зубчатые мышцы, является ветвью длинного грудного нерва (С5-С7 корешки плечевого сплетения), что указывает на вовлечение у нашей пациентки периферических нервов шейного отдела спинного мозга, то есть правостороннего плексита в сочетании с торакарадикулитом. Поражение лицевого нерва свидетельствовало о вовлечении ЦНС, являясь «визитной карточкой» нейроборрелиоза, и носило благоприятный характер с быстрым разрешением в условиях стационара в отсутствие АБ терапии.

Острый энцефалит или менингит нередко имеют стертую клиническую симптоматику, следствием чего является отсутствие терапии и формирование прогрессирующего энцефаломиелита или цереброваскулярного нейроборрелиоза [3]. Энцефалит сопровождается снижением памяти, нарушением внимания, как и в приведенном клиническом случае, иногда очаговой симптоматикой, нарушениями ходьбы и деменцией [12]. Многие пациенты с энцефалопатией имеют, кроме того, аксональную полиневропатию, проявляющуюся либо дистальными парестезиями, либо корешковыми болями в позвоночнике [20].

Поражение сердца при боррелиозе может развиваться в раннем (на 5-6 неделях) и отсроченном периодах инфицирования и проявляться различными нарушениями ритма вследствие миокардита, ишемией миокарда, в т.ч. при коронариите, с клиникой острого коронарного синдрома, реже миоперикардитами [3], [21]. Учитывая появление

интенсивной кардиалгии и частых желудочковых экстрасистол на ЭКГ, хронологически связанных с острым периодом боррелиоза и послуживших причиной госпитализации пациентки, можно предположить, что прогрессирование сердечных симптомов на фоне имеющегося кальцинированного аортального стеноза при отсутствии значимых стенозов коронарных артерий было обусловлено влиянием инфекции на сердечную мышцу, т.е. вероятным проявлением миокардита с нарушением ритма и кардиалгией, которые встречаются у больных при диссеминации инфекции.

К особенностям суставного синдрома при боррелиозе относят моно- или олигоартикулярный характер поражения, преимущественное вовлечение крупных суставов, умеренную или слабую выраженность синовита, сочетающегося с воспалением периартикулярных тканей, частую манифестацию артрита близко к месту присасывания клеща, а также сочетание с внесуставными проявлениями болезни, преимущественно с поражением нервной системы [13]. Срок появления признаков поражения суставов и околосуставных мягких тканей может варьировать от нескольких дней до одного – двух лет [3]. Выделение Лайм-артрита из группы воспалительных артропатий необходимо в связи с тем, что основным средством лечения болезни Лайма являются АБ препараты, которые особенно эффективны в раннем периоде заболевания [22]. Интересно, что чаще встречаются артриты нижних конечностей, иногда полиартриты суставов кистей, однако в нашем случае развилось поражение правого плечевого сустава и околосуставных тканей на стороне укуса.

Важно отметить, что очаги атрофического акродерматита в подавляющем большинстве случаев появляются у пациентов на 3-й хронической стадии заболевания – стадии органических поражений – не раньше 6 месяцев от инфицирования и рассматриваются как необратимые изменения кожи и подкожно-жировой клетчатки. Хронический атрофический дерматит, начинается постепенно и чаще поражает женщин пожилого возраста [23]. Однако в нашем случае отмечается «раннее» появление кожного синдрома, множественность очагов и их большая распространенность (по всему телу, включая кожу груди и спины, ягодичной области, бедер), а также большая площадь липодистрофии, достигающая 10 см в диаметре (рис. 1). Это может свидетельствовать об интенсивности диссеминации инфекции в дерме, о большой концентрации и специфическом эффекте микроорганизма на ткань дермы, который полностью регрессировал после назначения антибиотиков.

Протоколы лечения в соответствии с клиническими рекомендациями оказания медицинской помощи болезнью Лайма в РФ [3] диктуют назначение антибиотиков на 14-21 день (табл. 2). Пациентам с хроническим течением болезни Лайма, при поздней диагностике, неполном курсе лечения или при дефектах иммунного реагирования с целью эрадикации боррелий рекомендуется проведение повторных курсов АБ терапии. Однако у части пациентов, особенно с нейроборрелиозом или хронической формой болезни Лайма, после проведения полного

и повторного курса АБ терапии наблюдается так называемый «пост-лайм синдром» [24] [25]. Он характеризуется сохранением жалоб у ряда больных, субъективными симптомами усталости, когнитивными симптомами и/или распространенной мышечно-скелетной болью, начинающейся в течение 6 месяцев после завершения лечения. Данные Немецкого Кохрановского Центра от 2016 и 2017 гг. (Deutsches Cochrane Zentrum) ставят под сомнение необходимость пролонгированных схем АБ терапии, даже у больных с нейроборрелиозом с неспецифическими симптомами в связи с отсутствием дополнительных преимуществ и появлением риска серьезных побочных эффектов [26]. В этом отношении интересен опыт применения пролонгированных пенициллинов при нейроборрелиозе в педиатрической практике [27], в меньшей степени во взрослой практике. Этот метод частично перекликается с ведением пациентов с нейросифилисом, учитывая морфологическую схожесть возбудителей боррелиоза и сифилиса (обе являются спирохетами), стадийность течения и их способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер. Он заключается в двухэтапном назначении антибиотиков – цефалоспоринов на 14-21 день с последующим введением пролонгированных пенициллинов в течение 6 месяцев. В нашем клиническом случае проведение двухнедельного курса доксицилина привело только к частичному улучшению, сохранялись выраженные явления нейроборрелиоза – торакарадикулита, моторного и сенсорного дефицита, парез малого грудного нерва, субклинической депрессии и выраженного снижения памяти, что обуславливало назначение антиконвульсантов, антидепрессантов и ноотропов неврологом. Назначение пролонгированных пенициллинов, на наш взгляд, наряду с симптоматической терапией привело в течение 2-х месяцев к значительному улучшению неврологического статуса, а по истечению 4-х месяцев – к полному возвращению физической и психоэмоциональной активности пациентки.

Заключение.

Недооценка эпидемиологической обстановки по клещевому боррелиозу в Московской и соседних областях России среди врачей общей практики, инфекционистов, неврологов может приводить к гиподиагностике трансмиссивного заболевания, что способствует хронизации и полиорганному поражению, как в приведенном клиническом случае. Диссеминация возбудителя в организме, особенно с вовлечением сердца и ЦНС, может имитировать острые состояния, например, инфаркт миокарда, упорное течение радикулоневрита или герпетическую инфекцию, лечение которых без антибиотиков не только не приведет к успеху, но и станет причиной необратимых изменений с инвалидизацией пациентов. Обращение к ревматологу по поводу артрита, подробный сбор анамнеза, включение в дифференциальный диагноз лайм-артрита позволило собрать воедино все предшествующие симптомы, увидеть целостную картину болезни Лайма и добиться значимого клинического эффекта в терапии больной.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

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. Баранова Н.С., Спиринов Н.Н., Шипова Е.Г., Степанов И.О. Поражение нервной системы на отдаленных стадиях Лайм-боррелиоза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, вып. 2. – С.90-96. [Baranova NS, Spirin NN, Shipova EG, Stepanov IO. Porazhenie nervnoy sistemy na otdalennykh stadiyakh Lajm-borrelioz [Lesions of the nervous systems in remote stages of Lyme borreliosis]. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni SS Korsakova [SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2010; 110 (2): 90-96. (In Russ.)].
2. Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма). [Kleshchevoj borrelioz (bolezni' Lajma) [Tick-borne borreliosis (lyme disease)]. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: http://fbuz.20.rospotrebnadzor.ru/profilaktika_infekcii/145780/
3. Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Иванова М. В. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным болезнью Лайма. – Центр инфекционных болезней ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ «Евразийское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга», 2015. – 74 с. [Skripchenko NV, Uskov AN, Ivanova MV. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya) okazaniya medicinskoj pomoshchi detyam, bol'nym boleznyu Lajma. – Центр инфекционных болезней ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ «Евразийское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга» [The Center for Infectious Diseases of the "Eurasian Society for Infectious Diseases", Public organization "Association of Infectious Diseases Doctors of St Petersburg"]. 2015; 74 p. (In Russ.)].
4. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции // Новосибирск: Наука, 2015. – 224 с. [Zlobin VI, Rudakov NV, Malov IV. Kleshchevye transmissivnye infekcii [Tick-borne vector-borne infections]. Novosibirsk: Nauka [Novosibirsk: Science]. 2015; 224 p. (In Russ.)].
5. Ананьева Л.П. Иксодовые клещевые боррелиозы (лаймская болезнь). Экология, клиническая картина и этиология // Терапевтический архив. – 2000. – Вып. 5. – С.72–78. [Ananyeva LP. Iksodovye kleshchevye borreliozy (lajmskaya bolezni'). Ekologiya, klinicheskaya kartina i etiologiya [Ixodic tick-borne borreliosis (Lyme disease). Ecology, clinical picture and etiology]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]. 2000; (5): 72–78. (In Russ.)].
6. Терапевтическая служба Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2018. [Terapevticheskaya sluzhba Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii [Therapeutic Service of the Ministry of Health of

- the Russian Federation. 2018. (In Russ.). Режим доступа [URL]: <http://glavterapevt.ru/?p=987>
7. Позднякова Л.Л., Филина Е.И., Тихонова Е.П., [и др.]. Клинические рекомендации. Болезнь Лайма у взрослых. – Международная ассоциация специалистов в области инфекций, 2016. – 25 с. [Pozdnyakova LL, Filina EI, Tihonova EP, et al. Klinicheskie rekomendacii. Bolezn' Lajma u vzroslyh [Clinical recommendations. Lyme disease in adults]. Mezhdunarodnaya associaciya specialistov v oblasti infekcij [International Association of Infection Specialists]. 2016; 25 p. (In Russ.).]
 8. Тимофеева Е.В., Дракина С.А., Орлова С.В. Лабораторная диагностика Лайм-боррелиоза на современном этапе // Медицинские новости. – 2012. – Вып. 12. – С. 9–14. [Timofeeva EV, Drakina SA, Orlova SV. Laboratornaya diagnostika Lajm–borrelioz na sovremennom etape [Laboratory diagnostics of Lyme borreliosis at the present stage]. Medicinskie Novosti [Medical news]. 2012; (12): 9–14. (In Russ.).]
 9. Белов Б.С., Ананьева Л.П. Болезнь Лайма: современные подходы к лечению и профилактике (по материалам международных рекомендаций 2020 г.) // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, вып. 9–10. – С.57–63. [Belov BS, Ananyeva LP. Bolezn' Lajma: sovremennye podhody k lecheniyu i profilaktike (po materialam mezhdunarodnyh rekomendacij 2020 goda) [Lyme disease: modern approaches to treatment and prevention (based on international recommendations of 2020)]. Antibiotiki i Himioterapiya [Antibiotics and Chemotherapy]. 2021; 66 (9–10): 57–63. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235–2990–2021–66–9–10–57–63]
 10. Эсауленко Е. В., Сухорук А.А., Захаров К.А., Яковлев А.А. Иммуногенность вакцины против гепатита в третьего поколения (pre–S1/pre–S2/s) // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, вып. 1. – С. 71–78. [Esaulenko EV, Sukhoruk AA, Zaxharov KA, Yakovlev AA. Immunogenost' vakciny protiv gepatita v tret'ego pokoleniya (pre–S1/pre–S2/s) [Immunogenicity of the third generation hepatitis B vaccine(pre–S1/pre–S2/S)]. Infekciya i immunitet [Infection and immunity]. 2018; 8(1): 71–78. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220–7619–2018–1–71–78]
 11. Остапчук Е.О., Скиба Ю.А., Мамадалиев С.М. Проблемы лабораторной диагностики клещевого боррелиоза // Вестник КазНМУ. – 2019. – Вып. 3. – С.58–62. [Ostapchuk EO, Skiba YuA, Mamadaliev SM. Problemy laboratornoj diagnostiki kleshchevogo borrelioz [Problems of laboratory diagnostics of tick-borne borreliosis]. Vestnik KazNMU [KazNMU Bulletin]. 2019; (3): 58–62. (In Russ.).]
 12. Густов А.В., Смирнов А.А., Руина Е. А. Актуальные нейроинфекции. – Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2015. – 156 с. [Gustov AV, Smirnov AA, Ruina EA. Aktual'nye nejroinfekcii [Current neuroinfections]. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhye [Nizhny Novgorod: Remedium Volga region]. 2015; 156 p. (In Russ.).]
 13. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы 1 часть: этиология, клиника, диагностика // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Вып. 2. – С. 42–45. [Ananyeva LP. Lajm–borrelioz, ili iksodovye kleshchevye borreliozy 1 chast': etiologiya, klinika, diagnostika [Lyme–borreliosis, or ixodic tick–borne borreliosis 1 part: etiology, clinic, diagnosis]. Infekcii i antimikrobnaya terapiya [Infections and antimicrobial therapy]. 2002; (2): 42–45. (In Russ.).]
 14. Малов И.В., Борисов В.А., Тарбеев А.К., Аитов К.А. Иксодовые клещевые инфекции в практике участкового врача. – Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2007. – 90 с. [Malov IV, Borisov VA, Tarbeev AK, Aitov KA. Iksodovye kleshchevye infekcii v praktike uchastkovogo vracha [Ixodic tick–borne infections in the practice of a district doctor]. Irkutsk: Irkutskij gosudarstvennyj medicinskij universitet [Irkutsk: Irkutsk State Medical University]. 2007; 90 p. (In Russ.).]
 15. Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V, et al. Lyme Neuroborreliosis. Dtsch ArzteblInt. 2018; 115 (45): 751–756. DOI:10.3238/arztebl.2018.0751
 16. Баранова Н.С., Спиринов Н.Н., Буланова В.А. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе // Медицинский совет. – 2012. – Вып. 6. – С.28–35. [Baranova NS, Spirin NN, Bulanova VA. Porazhenie nervnoj sistemy pri hronicheskom Lajm–borrelioz [Defeat of the nervous system in chronic Lyme–borreliosis]. Medicinskij sovet [Medical Council]. 2012; (6): 28–35. (In Russ.).]
 17. Lindland ES, Solheim AM, Andreassen S, et al. Imaging in Lyme neuroborreliosis. Insights Imaging. 2018; 9 (5): 833–844. DOI: 10.1007/s13244–018–0646–x
 18. Martin RM, Fish DE. Scapular winging: anatomical review, diagnosis, and treatments. Curr Rev Musculoskelet Med. 2008; 1(1): 1–11. DOI: 10.1007/s12178–007–9000–5
 19. Lafosse T, D'Utruy A, El Hassan B, Grandjean A, Bouyer M, Masmajeun E. Scapula alata: Diagnosis and treatment by nerve surgery and tendon transfers. Hand Surg Rehabil. 2022; 41: 44–S53. DOI: 10.1016/j.hansur.2020.09.016
 20. Агабабова Э.Р. [и др.]. Краткое руководство по ревматологии: (Карм. справ.). – Москва: АНКО, 1999. – 319 с. [Agababova ER, et al. Kratkoe rukovodstvo po revmatologii [The brief guide to Rheumatology]. Moskva: ANKO [Moscow: ANKO]. 1999; 319 p. (In Russ.).]
 21. Шестакова И.В., Малышев Н.А., Лебедев В.В. [и др.]. Болезнь Лайма. Клинические рекомендации // Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов» (ННОИ), 2014. – 76 с. [Shestakova IV, Malyshev NA, Lebedev VV, et al. Bolezn' Lajma; Klinicheskie rekomendacii [Lyme disease; Clinical recommendations]. Nekommercheskoe partnerstvo «Nacional'noe nauchnoe obshchestvo infekcionistov» (NNOI) [Non-profit partnership “National Scientific Society of Infectious Diseases” (NNOI)]. 2014; 76 p. (In Russ.).]
 22. Скрипникова И.А., Демина Р.Я., Ананьева Л.П. [и др.]. Признаки лайм-боррелиозной инфекции у больных с ревматическими заболеваниями из эндемического и неэндемического регионов // Клиническая ревматология. – 1993. – Вып. 2. – С.25–27. [Skripnikova IA, Demina RYa, Anan'eva LP, et al. Priznaki lajm–borrelioznoj infekcii u bol'nyh s revmaticeskimi zabolevanijami iz endemichnogo i neendemichnogo regionov [Signs of Lyme–Borreliosis infection in patients with rheumatic diseases from endemic and nonendemic regions]. Klinicheskaya revmatologiya [Clinical rheumatology]. 1993; 2: 25–27. (In Russ.).]
 23. Оберт, А.С., Дроздов В.Н., Рудакова С.А. Иксодовые клещевые боррелиозы: Новогеограф. и медико-экол. аспекты // Рос. акад. наук Сиб. отд-ние. Ин-т водных и экол. проблем. – Новосибирск: Наука, 2001. – 108 с. [Obert AS, Drozdov VN, Rudakova SA. Iksodovye kleshchevye borreliozy: Novogeograficheskie i mediko–ekologicheskie Aspekty [Ixodic tick–borne borreliosis: New geographical and medico–ecological aspects]. Rossiiskaya akademiya nauk Sibirskogo otdeleniya. Institut vodnyh i ekologicheskijh Problem [Russian Academy of Sciences of the Siberian Branch. Institute of Water and Environmental Problems]. Novosibirsk: Nauka [Novosibirsk: Science]. 2001; 108 p. (In Russ.).]
 24. Eikeland R, Ljøstad U, Mygland A, Herlofson K, Løhaugen GC. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. Eur J Neurol. 2012; 19 (3): 480–487. DOI:10.1111/j.1468–1331.2011.03563.x
 25. Ljøstad U, Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency,

- pattern and risk factors. Eur J Neurol. 2010; 17 (1):118–23. DOI: 10.1111/j.1468–1331.2009.02756.x
26. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, et al. Consensus group; Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis. Ger Med Sci. 2020; 18: Doc03. DOI: 10.3205/000279
27. Маркова К.В., Скрипченко Е.Ю., Скрипченко Н.В. [и др.]. Ранний нейроборрелиоз у детей, синдром

Баннварта (клинические наблюдения) // Детские инфекции. – 2021. – Т.20, вып. 4. – С.60–64. [Markova KV, Skripchenko EY, Skripchenko NV et al. Rannij nejroborrelioz u detej, sindrom Bannvarta (klinicheskie nablyudeniya) [Early neuroborreliosis in children, Bannwart syndrome (clinical observations)]. Detskie infekcii [Childhood infections]. 2021; 20 (4): 60–64. (In Russ.)]. DOI:10.22627/2072–8107–2021–20–4–60–64

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ТОЛМАЧЕВА АЛИНА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0009-0007-8676-0711, e-mail: tolma4eva.alinaa@gmail.com;

студент Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российская Федерация, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +79158864043

НОВИКОВА АННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8104-9791, Scopus ID – 57213147; канд. мед. наук; e-mail: annove2008@mail.ru;

ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова и научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматических заболеваний Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российская Федерация, 117049, г. Москва, Ленинский пр-т, д.8, корп. 10, тел.: +79166035411

АНДРИЯШКИНА ДАРЬЯ ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8266-6022, Scopus ID: 58065002600; канд. мед. наук, доцент, e-mail: andryashkina.darya@yandex.ru;

доцент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российская Федерация, 117049, г. Москва, Ленинский пр-т, д.8, корп. 10, тел.: +79104028669

КЛИМЕНКО АЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7410-9784, Scopus ID: 23473613800; докт. мед. наук, доцент, e-mail: aaklimenko@yandex.ru;

доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российская Федерация, 117049, г. Москва, Ленинский пр-т., д.8, корп. 10, тел.: +79031712009

РАЗИТДИНОВ АЛЕКСЕЙ ИГОРЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0008-2160-7094, e-mail: ar555599@mail.ru;

Ординатор ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет имени К.Э. Циолковского». Российская Федерация, 248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, 26, тел.: +79663298156

ABOUT THE AUTHORS:

ALINA I. TOLMACHEVA, ORCID ID: 0009-0007-8676-0711, e-mail: tolma4eva.alinaa@gmail.com;

Student, Institute of Clinical Medicine N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117513 Moscow, Russia. Tel.: +79158864043

ANNA V. NOVIKOVA, ORCID ID: 0000-0002-8104-9791, Scopus ID: 57213147, Cand. sc. med., e-mail: annove2008@mail.ru; Assistant Professor, Nesterov Faculty Therapy Department; Research Fellow at the Laboratory for Rheumatic Diseases, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 8/10 Leninskij prospekt str., 117049 Moscow, Russia. Tel.: +7916)035411

DARIA YU. ANDRIYASHKINA, ORCID ID: 0000-0001-8266-6022, Scopus ID: 58065002600, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: andryashkina.darya@yandex.ru; Associate Professor, Nesterov Faculty Therapy Department, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 8/10 Leninskij prospekt str., 117049 Moscow, Russia. Tel.: +79104028669

ALESYA A. KLIMENKO, ORCID ID: 0000-0002-7410-9784, Scopus ID: 23473613800, Dr. sc. med, Associate Professor, e-mail: aaklimenko@yandex.ru; Head of the Nesterov Faculty Therapy Department, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 8/10 Leninskij prospekt str., 117049 Moscow, Russia. Tel.: +79031712009

ALEKSEJ I. RAZITDINOV, ORCID ID: 0009-0008-2160-7094, e-mail: ar555599@mail.ru; Resident Physician, Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski. 26 Stepan Razin str., 248023 Kaluga, Russia. Tel.: +79663298156

Медико-социальная характеристика пациентов с дентальной имплантацией в стоматологических медицинских организациях различных форм собственности

А.А. Астафьев¹, О.Е. Коновалов¹, И.С. Копецкий², А.В. Шулаев³, О.Ю. Гусева², А.И. Копецкий²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1 стр. 7

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Реферат. Введение. Стоматологическое имплантологическое лечение является медицинской процедурой, востребованность которой на сегодняшний день постоянно увеличивается. **Цель исследования** – анализ социологических данных пациентов, а также изучено их мнение о предоставленных им стоматологических услугах. **Материалы и методы.** Основой для исследования были медико-социальные данные (гендерные различия, возраст; образование) пациентов, которые обращались за стоматологической помощью, связанной с дентальной имплантацией в медицинские учреждения частной (общество с ограниченной ответственностью) и государственной форм собственности (клинико-диагностический медицинский центр в высшем учебном заведении). **Результаты и их обсуждение.** Задачи исследования заключались в получении обобщенных характеристик пациентов в виде типичного социального портрета, а также оценки уровня удовлетворенности пациентов функциональной и косметической эффективностью, проведенного хирургического и ортопедического имплантологического лечения. Полученные данные могут быть полезны при планировании рекламных акций и оценке их эффективности, данные также важны для выделения групп риска по приверженности пациентов к стоматологическому лечению с использованием дентальных имплантатов. **Выводы.** Анализ может быть рассмотрен как методологически обоснованный инструмент для выявления ключевых факторов, влияющих на эффективность и доступность стоматологических услуг.

Ключевые слова: дентальная имплантация, пациенты, медико-социальная характеристика.

Для цитирования: Астафьев А.А., Коновалов О.Е., Копецкий И.С., [и др.]. Медико-социальная характеристика пациентов с дентальной имплантацией в стоматологических медицинских организациях различных форм // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С. 153–159. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).153-159.

Medical and social characteristics of patients with dental implantation in dental healthcare providers of various forms of ownership

Alexander A. Astafiev¹, Oleg E. Konovalov¹, Igor S. Kopetsky², Alexey V. Shulaev³, Olga Yu. Guseva², Andrey I. Kopetsky²

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 10 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia

³Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Dental implantology treatment is a medical procedure, the demand for which is constantly increasing today. **Aim.** The aim of the study is to analyze the sociological data of patients, and to study their opinions regarding the dental services provided to them. **Materials and Methods.** The basis for the study was medical and social data, such as gender, age, and education, of patients who applied for any dental care related to dental implantation in medical institutions of private (limited liability company) and public (clinical and diagnostic medical center at a higher education institution) forms of ownership. **Results and Discussion.** The objectives of the study were to obtain the patients' generalized characteristics in form of a typical social portrait, as well as to assess the patient satisfaction levels with the functional and cosmetic efficiency of the surgical and orthopedic dental-implant-based treatment. The findings obtained can be useful in planning promotional campaigns and evaluating their effectiveness, and the data are also important for identifying risk groups for patient adherence to treatment with dental implants. **Conclusions.** The analysis presented can be considered as a methodologically sound tool for identifying key factors affecting the efficiency and availability of dental services.

Keywords: dental implantation, patients, medical and social characteristics.

For citation: Astafiev, A.A.; Konovalov, O.E.; Kopetsky, I.S.; et al. Medical and social characteristics of patients with dental implantation in dental healthcare providers of various forms of ownership The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 153-159. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).153-159.

Введение. В Российской Федерации отмечается высокая востребованность стоматологической помощи, что связано с широким распространением стоматологических заболеваний, научные работы показывают, что более 70% детей и практически 100% взрослого населения имеет стоматологическую патологию [1]. Поэтому изучение вопросов, связанных с организацией стоматологической помощи населению, приобретает высокую актуальность, поскольку позволяет в будущем эффективно ее планировать. Медицинские учреждения могут различаться формой собственности и перечнем оказываемых медицинских услуг. Известно, что около 80% больных получают первичную медико-санитарную помощь в амбулаторно-поликлинических условиях [2]. В структуре потребляемых платных медицинских услуг у профильных специалистов **стоматологические услуги – лидеры спроса**. По результатам социологических исследований 68% городских жителей обращается за платными стоматологическими услугами, которые могут быть предоставлены, как в частном, так и в государственном учреждении. Большая часть людей (60%) пользуется коммерческими услугами, предоставляемыми частными клиниками, остальные отдают предпочтение платным услугам государственных учреждений [3]. К частным стоматологическим учреждениям, которые оказывают стоматологическую помощь относят ИП, представленные индивидуальными предпринимателями и общества с ограниченной ответственностью (ООО). К государственным и муниципальным стоматологическим учреждениям относят: «1. Самостоятельные стоматологические поликлиники (взрослые и детские); 2. Стоматологические отделения (кабинеты) в составе территориальных (многопрофильных) поликлиник, больниц, медико-санитарных частей предприятий и ведомств; 3. Стоматологические кабинеты в больницах, женских консультациях, диспансерах, в школах и дошкольных учреждениях, в высших и средних специальных учебных заведениях, на врачебных здравпунктах предприятий, ведомств и т. д.; 4. Медицинские ВУЗы и центры, представляющие стоматологическую помощь. Функционируют специализированные стоматологические центры по лечению заболеваний слизистой оболочки полости рта, нейростоматологии, по лечению актиномикоза, помощи психически больным» [2]. Университетскими клиничко-диагностическими центрами называют медицинские учреждения, которые входят в систему медицинских вузов, на базе таких центров ведется практическая подготовка студентов, за счет научной базы ведутся инновационные разработки и внедряются передовые технологии в области медицины, а также оказываются стоматологические услуги населению, в том числе коммерческие [4].

Многочисленные исследования, показывают, что сегодня наблюдается снижение числа людей с санированной полостью рта, в то время как число удаленных зубов увеличивается [5,6]. Потребность людей в замене потерянных зубов на современном этапе имеет тенденцию к выбору имплантации, как наиболее гарантийного, эффективного и долговечного способа восстановления зубного ряда.

Российский рынок зубных имплантов находится на стадии активного роста и развития. По оценкам BusinessStat с 2019 по 2023 год продажи стоматологических имплантатов в России выросли на 81% [7]. Актуальным является проведение сравнительного анализа таких социально-демографических характеристик как гендерные различия, возрастные особенности, образовательный статус обращающихся за стоматологической помощью в стоматологические клиники различных форм собственности, включая университетские медицинские центры и частные стоматологические клиники. Также представляет интерес сопоставление мнений пациентов относительно качества предоставляемых услуг [8,9]. Анализ социально-демографических показателей потоков пациентов в частные клиники и государственные стоматологические учреждения является важным аспектом [10]. Изучение социальной составляющей структуры медицинской помощи в стоматологических учреждениях различных форм собственности актуально, так как позволяет выявить тенденции, которые могут оказывать влияние на качество предоставляемых услуг [11].

Цель исследования.

Получение информационно-аналитических данных социально-типологических характеристик пациентов, которым была проведена дентальная имплантация и последующее протезирование в медицинских организациях разных форм собственности.

Материалы и методы.

Проводилось изучение следующих характеристик контингента лиц: возрастно-половая структура, социальный состав, получающих стоматологическую имплантологическую помощь с 2020 по 2023 годы на базе частного стоматологического учреждения ООО «ДК-32» и «Клиничко-диагностического центра терапевтической стоматологии Института стоматологии», являющегося структурным медицинским подразделением РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. Исследование проводилось поэтапно по стандартной схеме, с применением социологических методов исследования. Степень достоверности результатов определялась объемом проведенных наблюдений, статистической обработкой данных (непараметрические методы) и репрезентативностью выборки. Уровень достоверности отличий между изучаемыми группами принимался не менее 5% ($p < 0,05$). Достоверность имеющихся различий оценивали при помощи расчёта критерия «Хи-квадрат», работу проводили в программе Microsoft Excel.

Результаты.

За период с 2020 года по 2023 год в частной стоматологической клинике ООО «ДК-32» дентальные имплантаты были установлены 292 пациентам, средний возраст пациентов составил $43,4 \pm 13,7$ лет, всего было установлено 934 имплантата, в среднем на одного пациента 3,20 имплантатов. В клиничко-диагностическом центре терапевтической стоматологии Института стоматологии (КДЦ) за этот же период дентальные имплантаты были установлены 242 пациентам, средний возраст пациентов

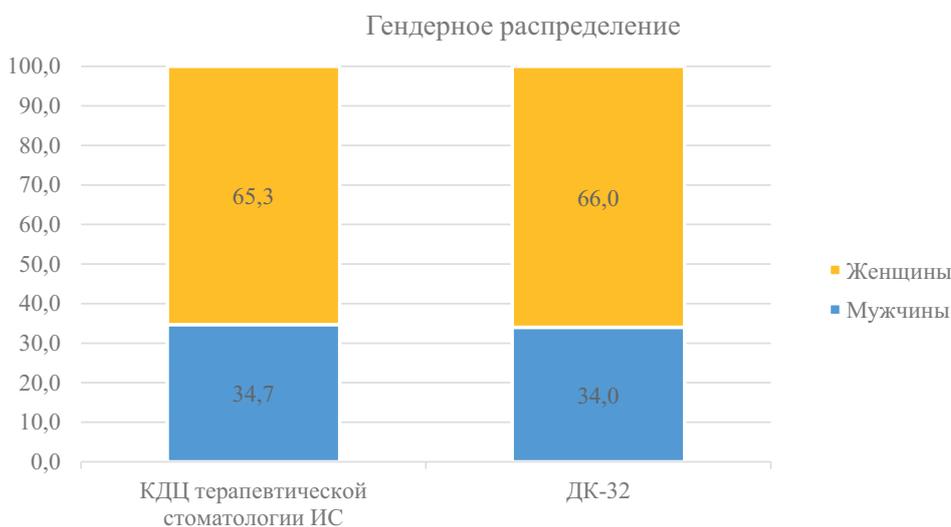


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу (в %).
Figure 1. Distribution of patients by gender (in %).

составил $52,6 \pm 11,8$ года. всего было установлено 476 имплантатов, в среднем на одного пациента 1,97 имплантата.

Гендерное распределение в обеих клиниках характеризовалось преобладанием среди пациентов женщин над мужчинами – 66% против 34% на базе ООО «ДК-32» и 65,3% против 34,7% на базе КДЦ (рис. 1).

При оценке пациентов по возрастной категории отмечалась значительная разница между клиниками. В ДК-32 наибольшую группу представили пациенты в возрасте 30-39, они составили 30,1% и 40-49 лет – 25,5% соответственно. Лица до 20 лет составляли всего 2,2%, от 20 до 29 лет – 5,7%, от 50 до 59 – 14,1%. От 60 до 69 – 15,8%, лица более 70 лет составили – 6,6%. В КДЦ наибольшую группу составляли пациенты в возрасте от 50 до 59 лет и в возрасте от 40 до 49 лет – 33,1% и 25,5% соответственно. Лица до 20 лет в КДЦ не обращались,

категория от 20 до 29 лет составила – 1,7%, от 30 до 39 лет – 15,7%, от 60 до 69 – 22,3%, лица более 70 лет составили 5,8% (рис. 2). Отличие между клиниками по возрастной категории пациентов было статистически достоверно ($p < 0,05$).

Изучение социального положения показало, что преобладающие группы в обеих клиниках совпали: наиболее многочисленной группой пациентов были служащие, далее следовали частные предприниматели, на третьем месте пенсионеры (рис. 3). Однако в КДЦ процентное соотношение группы служащих было значительно выше – 78,5% в сравнении в ДК-32 – 35,3%, группа частных предпринимателей в КДЦ составила 9,1%, а в ДК-32 – 23,5% соответственно.

Пенсионеры составили 4,1% в КДЦ и 13,7% в ДК-32 соответственно. Другие социальные группы распределились следующим образом: в ДК-32 домохозяйки составили – 11,8%, учащиеся – 7,2%, безработные – 5,9%, военнослужащие – 2,6%. В КДЦ

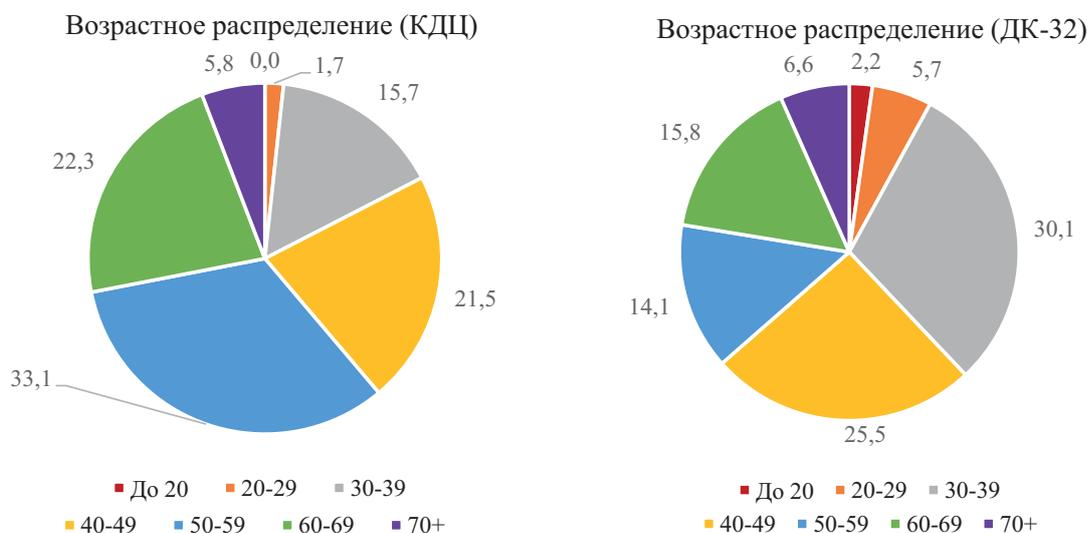


Рисунок 2. Распределение пациентов по возрасту (в %).
Figure 2. Distribution of patients by age (in %).

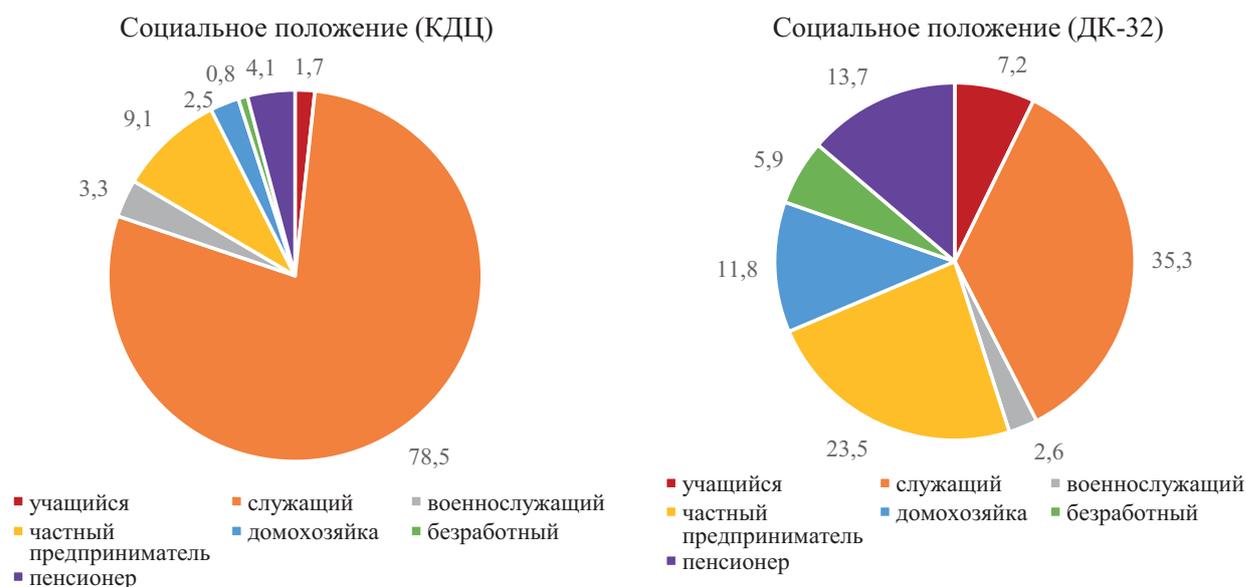


Рисунок 3. Социальное положение пациентов (в %).
Figure 3. Social statuses of patients (in %).

домохозяйки составили – 2,5%, учащиеся – 1,7%, безработные – 0,8%, военнослужащие – 3,3% (рис. 3). Отличие между клиниками по социальному положению пациентов было статистически достоверно ($p < 0.05$).

Уровень образования лиц, принявших участие в исследовании, был довольно высоким. Так, в большинстве случаев были пациенты с высшим образованием. Процент людей с высшим образованием, обратившихся в КДЦ, был значительным – 79,3%, в ДК-32 – 49,3%, неоконченное высшее преобладало в ДК-32 – 7,9%, в КДЦ этот показатель соответствовал – 5%. Существенная доля приходилась на пациентов со средним специальным образованием в ДК-32 – 34,2%, в КДЦ процент людей со средним образованием, обратившихся в КДЦ, составил – 14%. Следует отметить, что только в единичных случаях

у респондентов было общее среднее образование (в 8,6% ДК-32 и 1,7% в КДЦ), а лица с неполным средним образованием отсутствовали (рис. 4). Отличие между клиниками по уровню образования было статистически достоверно ($p < 0.05$).

Сбор материала по оценке удовлетворенности лечением проводился сплошным способом методом анкетирования по специально разработанной анкете «Изучения мнения пациентов о качестве медицинских услуг». Пациентам предлагалось оценить качество представленных услуг по критериям: хорошо/очень хорошо, плохо/очень плохо. По результатам отрицательные отзывы пациентов не регистрировались. Однако оценки пациентов КДЦ были значительно выше: оценку очень хорошо дали 87,2% пациентов КДЦ и хорошо 12,8%, в сравнении пациенты ДК-32 50,7% и 49,3%, соответственно.

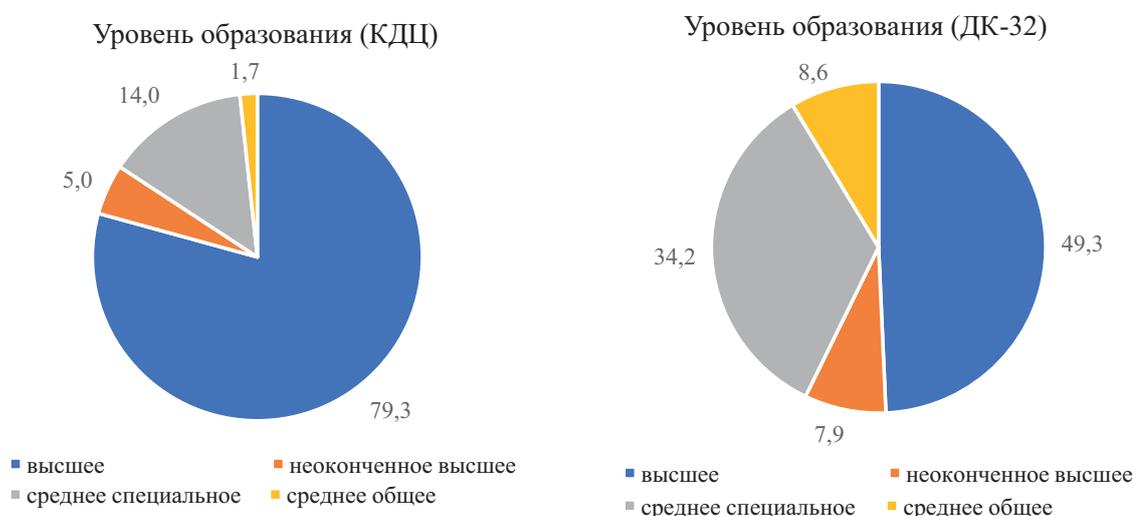


Рисунок 4. Уровень образования пациентов (в %).
Figure 4. Patients' levels of education (in %).

Кроме того, проводился анализ мнений пациентов о косметической и функциональной эффективности проведенного им стоматологического лечения. Пациенты оценивали качество представленных стоматологических услуг по следующим критериям: отличное качество, хорошее, удовлетворительное и неудовлетворительное. Было установлено, что пациенты КДЦ были удовлетворены косметическим результатом лечения 68,8% оценили его на отлично, 31,2% – поставили оценку хорошо, удовлетворительная оценка отсутствовала. Пациенты ДК-32 косметический результат стоматологического лечения оценили следующим образом: отлично – 35,1%,

хорошо – 63,6%. Удовлетворительную оценку дали только 1,3% пациентов (рис. 5). Отличие между клиниками по оценке удовлетворенности было статистически достоверно ($p < 0.05$).

При анализе мнений пациентов о функциональной эффективности проведенного лечения выявлено, что все опрошенные пациенты дали только положительные оценки: отлично – 90,8% (пациенты ДК-32), 92,4% (пациенты КДЦ), хорошо – 9,2% (пациенты ДК-32), 7,6% (пациенты КДЦ) (рис. 6). Удовлетворительные и неудовлетворительные отзывы не регистрировались. Отличие между клиниками было статистически достоверно ($p < 0.05$).

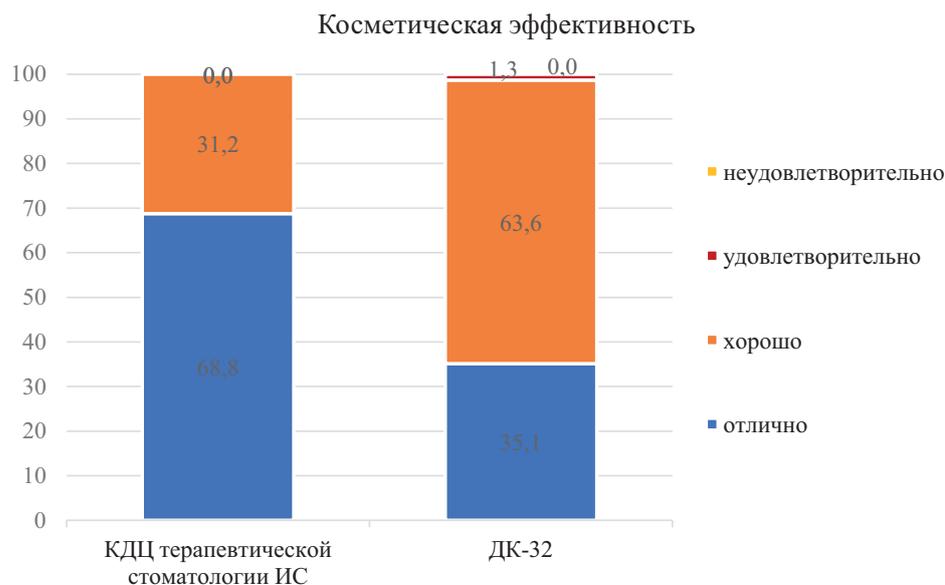


Рисунок 5. Распределение пациентов по их мнениям о косметической эффективности проведенного стоматологического лечения (в %).

Figure 5. Distribution of patients by their opinions regarding the cosmetic efficiency of the dental treatment performed (in %).

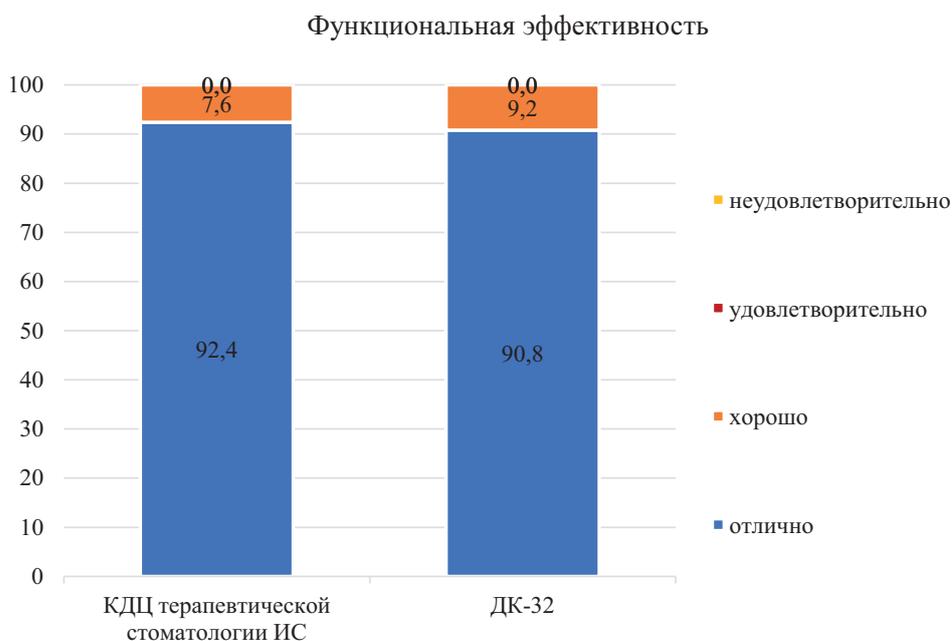


Рисунок 6. Распределение пациентов по оценке функциональной эффективности выполненного стоматологического лечения (в %).

Figure 6. Distribution of patients by their assessments of the functional efficiency of the dental treatment performed (in %).

Выводы.

Возрастные, гендерные и образовательные компоненты социальной структуры пациентов, обращающихся в государственные и частные учреждения за имплантологической стоматологической помощью, имеют как различия, так и сходства. Гендерный состав пациентов схож (преимущественно обращались женщины), различия связаны с возрастом и социальным положением обращающихся.

Обобщенная социально-типическая характеристика группы пациентов стоматологической клиники негосударственной формы собственности: женщины трудоспособного возраста до 45 лет, экономически активные (работающие, либо ищущие работу), обладающие высшим, реже неоконченным высшим образованием.

По статусу работы они чаще всего являются сотрудниками коммерческих организаций. Пациенты государственного стоматологического учреждения (медицинский центр в Вузе) имеют следующий «социальный портрет»: старшая возрастная группа (более 50 лет, чаще женщины) в большинстве своем работающие и имеющие высшее образование.

Результаты опроса пациентов о качестве предоставленных услуг указывают на более низкий уровень оценки пациентами частной коммерческой стоматологической клиники в сравнении с опрошенными в государственном коммерческом медицинском центре. Однако, следует отметить, что все пациенты (100%) в двух клиниках дали положительную оценку получаемой стоматологической помощи и в целом были удовлетворены оказанной им помощью.

Медико-социальные исследования и скрининговые опросы пациентов обладают не только значительной информационной ценностью, но и выполняют важные функции в оценке состояния здоровья населения, являются эффективным и действенным «инструментом», который основывается на реализации непрерывной обратной связи с потребителями стоматологических услуг и анализе степени их удовлетворенности. Результаты могут учитываться клиниками при планировании рекламных акций и оценке их эффективности, данные также важны для выявления групп риска по степени приверженности к лечению в том числе среди пациентов стоматологического профиля, которым проводилась имплантация зубов.

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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сафиуллин А.А. Эпидемиологические аспекты основных стоматологических заболеваний в Челябинской области // Монография. — М.: Академия Естественных наук, 2016. — 140 с. [Safiullin AA. Epidemiological aspects

aspekty` osnovny`x stomatologicheskix zabolevanij v Chelyabinskoy oblasti: Monografiya [Epidemiological aspects of the main dental diseases in the Chelyabinsk region: Monograph]. Moskva: Akademiya Estestvoznaniya [Moscow: Academy of Natural Sciences]. 2016; 140 p. (In Russ.).]

2. Организация стоматологической помощи населению: учебное пособие для врачей-стоматологов / под ред. А.С. Оправина, А.М. Вязьмина. — Архангельск: Издательство Северного государственного медицинского университета. — 2011. — 519 с. [Opravina AS, Vyaz'min AM ed. [Organizaciya stomatologicheskoy pomoshhi naseleniyu: uchebnoe posobie dlya vrachej-stomatologov [Organization of dental care for the population: a training manual for dentists]. Arxangel'sk: Izdatel'stvo Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Arkhangelsk: Publishing House of the Northern State Medical University]. 2011; 519 p. (In Russ.).]
3. Резник Е.А., Горбунова О.А. Стратегические направления развития медицинской организации в условиях пандемии COVID-19 // Вестник Международного института рынка. — 2021. — № 2. — С. 46-51. [Reznik EA, Gorbunova OA. Strategicheskie napravleniya razvitiya medicinskoj organizacii v usloviyax pandemii COVID-19 [Strategic directions for the development of a medical organization in the context of the COVID-19 pandemic]. Vestnik Mezhdunarodnogo instituta ry'nka [Bulletin of the International Market Institute]. 2021; 2: 46-51. (In Russ.).]
4. Закиева Л. Ф. Типология современных медицинских учреждений // Медицина и здравоохранение: материалы VII Международная научная конференция (г. Краснодар, январь 2019 г.). — Краснодар: Новация, 2019. — С. 42-47. [Zakieva LF. Tipologiya sovremenny`x medicinskih uchrezhdenij [Typology of modern medical institutions]. Medicina i zdravooxranenie: materialy` VII Mezhdunarodnaya nauchnaya konferenciya [Medicine and Healthcare: Proceedings of the VII International Scientific Conference]. Krasnodar: Novaciya [Krasnodar: Novation]. 2019; 42-47. (In Russ.).]
5. Леонтьев В.К., Шестаков В.Т., Воронин В.Ф. Оценка основных направлений развития стоматологии. — М.: Медицинская книга, 2003. — 280 с. [Leont'ev VK, Shestakov VT, Voronin VF. Ocenka osnovny`x napravlenij razvitiya stomatologii [Assessment of the main directions of development of dentistry]. Moskva: Medicinskaya kniga [Moscow: Medical book]. 2003; 280 p. (In Russ.).]
6. Алимский А.В. Состояние зубов и пародонта у населения Российской Федерации и потребность в специализированной стоматологической помощи // Стоматолог. — 2005. — № 8. — С. 3-5. [Alimskij AV. Sostoyanie zubov i parodonta u naseleniya Rossijskoj Federacii i potrebnost` v specializirovannoj stomatologicheskoy pomoshhi [The state of teeth and periodontium in the population of the Russian Federation and the need for specialized dental care]. Stomatolog [Dentist]. 2005; 8: 3-5. (In Russ.).]
7. Анализ рынка имплантатов для стоматологии в России в 2019-2023 гг., прогноз на 2024-2028 гг. [Analiz ry'nka implantatov dlya stomatologii v Rossii v 2019-2023 godah, prognoz na 2024-2028 goda [Analysis of the dental implants market in Russia in 2019-2023, forecast for 2024-2028]. (In Russ.). Режим доступа [URL]: <https://businessstat.ru/>.
8. Кицун И.С. Основные проблемы реформирования системы управления ресурсами стоматологической службы // Российский стоматологический журнал. 2002. — № 2. — С. 45-46. [Kiczul IS. Osnovny`e problemy` reformirovaniya sistemy` upravleniya resursami stomatologicheskoy sluzhby` [The main problems of reforming the resource management system of the dental service]. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal [Russian Dental Journal]. 2002; 2: 45-46. (In Russ.).]

9. Янченко В.М., Касумова М.К., Мчелидзе Т.Ш. Управление медицинским бизнесом: система управления стоматологической организацией. – СПб.: ООО «МЕДИ издательство», 2007. – 272 с. [Yanchenko VM, Kasumova MK, Mchelimdze TSh. Upravlenie medicinskim biznesom: sistema upravleniya stomatologicheskoy organizatsiej [Medical Business Management: Dental Organization Management System]. SPb: ООО «МЕДИ izdatel'stvo» [SPb: ООО "МЕДИ Publishing House"]. 2007; 272 p. (In Russ.)].
10. Курбанов О.Р., Гусейнов С.Т., Эфендиев М.Н. Изучение особенностей обращаемости населения за лечебно-профилактической помощью в государственные и коммерческие стоматологические структуры // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 3. – С.12-132. [Kurbanov OR, Gusejnov ST, E'fendiev MN. Izuchenie osobennostej obrashhaemosti naseleniya za lechebno-profilakticheskoy pomoshh'yu v gosudarstvenny'e i kommercheskie stomatologicheskie struktury` [Study of the characteristics of the population's appeal for medical and preventive care in state and commercial dental structures]. Sovremenny'e problemy` nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2008; 3: 12–132 (In Russ.)].
11. Трифонов Б.В. Совершенствование организации и управления региональной стоматологической службой на основе мониторинга и ситуационного моделирования: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.33, 05.13.01 / Трифонов Борис Васильевич; [Место защиты: Всерос. науч.-исслед. ин-т ж.-д. гигиены]. – Москва, 2009. – 49 с. [Trifonov BV. Sovershenstvovaniye organizatsii i upravleniya regional'noy stomatologicheskoy sluzhboy na osnove monitoringa i situatsionnogo modelirovaniya: Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Improving the organization and management of a regional dental service based on monitoring and situational modeling: Abstract of a dissertation by Doctor of Medical Sciences]. Moskva: Vserossiyskiy nauchno-issledovatel'skiy institut zheleznodorozhnoy gigiyeny [Moscow: All-Russian Research Institute of Railway Hygiene]. 2009; 50 p. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

АСТАФЬЕВ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID: 0009-0008-6218-8535, e-mail: dr.astafev@mail.ru; аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2.

КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0003-1974-9882, SCOPUS Author ID: 7006781195, докт. мед. наук., профессор, e-mail: konovalov_oe@mail.ru; профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2.

КОПЕЦКИЙ ИГОРЬ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID: 0000-0002-4723-6067, SCOPUS Author ID: 57202011598, докт. мед. наук., профессор, e-mail: kopetski@rambler.ru; директор Института стоматологии, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1 стр. 7.

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538, SCOPUS Author ID: 57204471176, докт. мед. наук, профессор, e-mail: alexs_shu@mail.ru; заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49; тел. +7(987)213-67-12, (Автор, ответственный за переписку).

ГУСЕВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, ORCID: 0000-0002-9365-4040, канд. мед. наук., e-mail: o-guseva@bk.ru; доцент кафедры терапевтической стоматологии, заместитель директора Института стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1 стр. 4.

КОПЕЦКИЙ АНДРЕЙ ИГОРЕВИЧ, ORCID: 0009-0007-3578-2902; e-mail: ansnowball@gmail.com; студент 3 курса Института стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1 стр. 7.

ABOUT THE AUTHORS:

ALEXANDER A. ASTAFIEV, ORCID: 0000-0002-4723-6067, SCOPUS Author ID: 57202011598, Dr. sc. med., Professor, e-mail: dr.astafev@mail.ru; Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 10 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia.

OLEG E. KONOVALOV, ORCID: 0000-0003-1974-9882, SCOPUS Author ID: 7006781195, Dr. sc. med., Professor, e-mail: konovalov_oe@mail.ru; Professor at the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 10 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia.

IGOR S. KOPETSKY, ORCID: 0000-0002-4723-6067, SCOPUS Author ID: 57202011598, Dr. sc. med., Professor, e-mail: kopetski@rambler.ru; Director of the Institute of Stomatology, Head of the Department of Therapeutic Stomatology, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia.

ALEXEY V. SHULAEV, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538, SCOPUS Author ID: 57204471176, Dr. sc. med., Professor, e-mail: alexs_shu@mail.ru; Head of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. tel. +7(987)213-67-12. (Author, responsible for correspondence).

OLGA Y. GUSEVA, ORCID: 0000-0002-9365-4040, Cand. sc. med., e-mail: o-guseva@bk.ru; Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Deputy Director, Institute of Dentistry, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia.

ANDREI I. KOPETSKY, ORCID: 0009-0007-3578-2902, e-mail: ansnowball@gmail.com; 3rd-year student, Institute of Stomatology, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia.

Приверженность к лечению как компонент профессиональной грамотности студентов медицинского ВУЗа

А.В. Бреусов^{1,3}, В.А. Солянина¹, В.В. Рындина¹, А.В. Шулаев², А.И. Овод¹, В.А. Миненок¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Реферат. Введение. Проводимые ранее исследования приверженности к лечению среди пациентов, студентов медицинских ВУЗов и врачей, дают основание для вывода о том, что существуют значимые различия между их взглядами на факторы, вызывающие несоблюдение режима приема лекарств. Это, в свою очередь, может приводить к непониманию со стороны медицинских работников причин несоблюдения терапии пациентами. Концепции приверженности к лечению внедрены в программы обучения во многих медицинских и фармацевтических вузах мира для предотвращения необоснованных расходов системы здравоохранения. Подготовка студентов-медиков направлена на взаимодействие с реальными пользователями лекарственных препаратов. Чтобы понять их опыт и перспективы, а также психологическое состояние, связанное со здоровьем пациентов, используется такой метод, как «опыт приема таблеток». **Цель.** Изучение потребностей и ограничений в вопросах комплаентного поведения и уровня потенциальной приверженности к лечению студентов Курского государственного медицинского университета. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование 1063 студентов 1-6 курсов лечебного факультета Курского государственного медицинского университета, средний возраст которых составил 20,23±0,1 лет с помощью универсального опросника количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). Данные проанализированы с использованием математико-статистических и аналитических методов. **Результаты и их обсуждение.** Средний уровень интегральной приверженности к лечению у студентов-медиков составил 52,9%±0,5%. Среди всех показателей приверженности самый низкий уровень у показателя приверженности к модификации образа жизни (43,2%±0,49%), средний уровень у показателя приверженности к лекарственной терапии (56,3%±0,6%), а наиболее высокий – показатель приверженности к медицинскому сопровождению (62,1%±0,54%) (гендерных различий не выявлено). Это может свидетельствовать о недостаточном понимании респондентами своей роли в лечении и контроле риска возникновения и развития хронических заболеваний, отсутствии у них мотивации к сохранению здоровья. Уровень приверженности к лечению на 1 курсе достоверно выше, чем на других курсах ($p \leq 0,05$). Студенты, страдающие хроническими заболеваниями, особенно с рождения, имели более низкий показатель приверженности по сравнению со здоровыми лицами. Установлено, что в процессе обучения в медицинском университете студенты старших курсов знакомятся с основными аспектами приверженности к лечению при изучении поликлинической терапии (31,3%) и общественного здоровья и здравоохранения (28,9%). Наибольшая часть обучающихся (84,5%) высказали мнение, что врач оказывает значительное влияние на приверженность пациента к лечению. **Выводы.** В образовательные программы подготовки будущих медицинских работников необходимо включать вопросы приверженности пациентов к лечению.

Ключевые слова: приверженность к лечению, комплаентное поведение, медицинская грамотность.

Для цитирования: Бреусов А.В., Солянина В.А., Рындина В.В., [и др.]. Приверженность к лечению как компонент профессиональной грамотности студентов медицинского ВУЗа // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.160–166. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).160-166.

Treatment adherence as a component of professional competence of medical university students

Alexey V. Breusov^{1,3}, Victoria A. Solyanina¹, Vera V. Ryndina¹, Alexey V. Shulaev², Alla I. Ovod¹, Victoria A. Minenok¹

¹Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 3305041 Kursk, Russia

²Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow

Abstract. Introduction. Previous studies of treatment adherence among patients, medical students, and physicians suggest that there are significant differences in their views of the factors that lead to non-adherence to medication. This in turn may lead to failure to recognize the causes of patients' non-adherence. Adherence concepts are integrated into the curricula of many medical and pharmaceutical schools worldwide to prevent unnecessary expenses within the healthcare system. Medical students training is focused on interaction with real consumers of medications. To understand their experiences and prospects, as well as the psychological states associated with the patients' health, a "pill experience" is used. **Aim.** To study the needs and limitations in compliant behavior and the level of potential treatment adherence of the students at Kursk State Medical University. **Materials and Methods.** 1,063 1st-6th-year students of the Medical Faculty

of Kursk State Medical University, aged 20.23 ± 0.1 years, were surveyed using a questionnaire for the quantification of treatment adherence (KOP-25). The findings obtained were analyzed using statistical processing methods. **Results and Discussion.** The average level of integrated treatment adherence among medical students was $52.9\% \pm 0.5\%$. Among all adherence indicators, the lowest level was for adherence to lifestyle modification ($43.2\% \pm 0.5\%$), the average level was for adherence to drug therapy ($56.3\% \pm 0.6\%$), and the highest was for adherence to medical support ($62.1\% \pm 0.5\%$) (no gender differences were found). This may illustrate the respondents' insufficient understanding of their role in the treatment and control of the risk of occurrence and development of chronic diseases, and their lack of motivation to maintain their health. The treatment adherence level in the 1st year is significantly higher than in other years ($p \leq 0.05$). Students suffering from chronic diseases, especially congenital ones, showed a lower rate of adherence compared to healthy individuals. At Kursk State Medical University, senior students are introduced to the main aspects of treatment adherence when studying subjects, such as outpatient therapy (31.3%) and public health and healthcare (28.9%). The largest part of the students (84.5%) expressed the opinion that a physician influences their patient's adherence to treatment significantly. **Conclusions.** It is necessary to include the additional studies of the treatment adherence issues into the educational programs for training future medical professionals.

Keywords: adherence to treatment, compliant behavior, medical literacy.

For citation: Breusov, A.V.; Solyanina, V.A.; Ryndina, V.V.; et al. Treatment adherence as a component of professional competence of medical university students. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 160-166. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).160-166.

Введение. На протяжении многих лет не теряет своей актуальности изучение приверженности к лечению. Несоблюдение режима приема лекарств является серьезной проблемой общественного здравоохранения и привлекает внимание различных заинтересованных сторон. Кроме того, это является важной социальной и экономической детерминантой для систем здравоохранения [1-5]. Нарушение приема лекарств требует дополнительных затрат в виде необоснованных расходов на здравоохранение, а также влияет на уровень заболеваемости и смертности, которые можно было предотвратить. Поведение пациентов, принимающих лекарства, зависит от длительности лечения, при этом 50% из них придерживаются схем лечения, а хронические больные зачастую прекращают прием препаратов через один год течения болезни [4, 6, 7].

Оценка приверженности осуществляется на основе определенных методов и технологий. Одним из методов, наряду со шкалой приверженности к приему лекарств Мориски, является оценка на основе коэффициента владения лекарствами (MPR) и доли дней, покрытых запасами (PDC). Это позволяет рассчитывать, как доступность лекарственных средств, так и потребность в них [8-15].

Исследования, проведенные среди пациентов, врачей и студентов, свидетельствуют о существовании несоответствия между их взглядами на факторы, приводящие к несоблюдению режима приема лекарств, и показывают, что медицинские специалисты могут не распознать и не устранить своевременно причины несоблюдения терапии пациентами [16-19].

Многие медицинские и фармацевтические вузы мира внедрили концепции приверженности в программы подготовки специалистов, проводят обучение по использованию инструментария для консультирования по вопросам приверженности к лечению [16, 20]. Проведенные ранее исследования соблюдения выполнения требований и рекомендаций врача показали, что необходимо менять отношения между врачом и пациентом, а также то, что врач должен иметь определенный уровень знаний о причинах и мотивах, связанных с приемом лекарств; уметь формировать убеждения у каждого пациента в отношении собственного здоровья [2].

Для медицинского работника важно знать характеристики, связанные с пациентом, влияющие на приверженность: возраст, нарушения зрения, двигательные и когнитивные нарушения, уровень медицинской грамотности, психосоциальные проблемы [21-26].

При подготовке студентов медицинских специальностей для оценки сложной логистики приема лекарств, а также для понимания психологического состояния, связанного со здоровьем пациентов, применяется «опыт приема таблеток» (плацебо или конфеты, леденцы). Наиболее перспективным направлением обучения является взаимодействие с реальными пользователями лекарственных препаратов, чтобы понять их опыт и перспективы [11]. Для этих целей выделяют отдельные курсы (дисциплины), включающие как теоретическое обучение в учебных комнатах, так и практическую часть непосредственно в медицинской или фармацевтической организации для взаимодействия с реальными потребителями лекарств [10]. Эти мероприятия предоставляют студентам возможность испытать трудности, связанные с приемом лекарств, с точки зрения пациента, и осознать роль медицинского работника в содействии соблюдению правил приема лекарств [2].

На сегодняшний день существует необходимость в разработке новых образовательных мероприятий, специфичных для оценки несоблюдения правил приема лекарств, предназначенных для студентов медицинских специальностей, учитывая важность проблемы для общественного здравоохранения и результатов лечения пациентов, а также тот факт, что данные вопросы в процессе обучения практически не рассматриваются. Развитие цифрового здравоохранения, включая разработку мобильных приложений по контролю за приемом лекарств, ведение электронных историй болезни, использование пакета мониторинга за приверженностью пациента с участием врача, фармацевтического работника, существенно расширяет возможности медицинских специалистов [27-29].

Цель.

Изучение потребности и ограничений в вопросах комплаентного поведения и уровня потенциальной

приверженности к лечению студентов Курского государственного медицинского университета (КГМУ).

Материалы и методы исследования.

Инструментом изучения уровня комплаенса послужил Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) [8], содержащий дополнительные вопросы об осведомленности респондентов в вопросах комплаентного поведения и способах его повышения, о наличии и длительности у них хронических заболеваний. Интегральный показатель приверженности к лечению (С) включает в себя три показателя: приверженность к лекарственной терапии (C_d), приверженность к медицинскому сопровождению (C_m), приверженность к модификации образа жизни (C_c) [8,9,12].

В исследовании приняли участие 1063 студента 1-6 курса лечебного факультета Курского государственного медицинского университета (КГМУ). Средний возраст респондентов составил $20,23 \pm 0,1$ лет, из них 23% юношей и 77% девушек.

Для анализа применялись математико-статистические и аналитические методы: относительные и средние величины, ошибки средних арифметических, t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йетса, рассчитанные в программе Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение.

В процессе исследования был установлен средний уровень интегральной приверженности к лечению у студентов лечебного факультета КГМУ, который составил $52,9\% \pm 0,5\%$. Этот показатель приверженности имеет высокие значения только для 9,5% респондентов, средний уровень комплаенса характерен для 42%, а для значительной части респондентов – 48,5%. Хорошая приверженность связана с положительным результатом для здоровья индивида. При этом приверженность медикаментозной терапии может быть маркером общего здорового поведения [12].

Среди всех показателей приверженности низкий уровень был выявлен у показателя приверженности

к модификации образа жизни ($43,2\% \pm 0,49\%$). Это свидетельствует о неготовности респондентов к коррекции питания, изменению образа жизни, отказу от вредных привычек на протяжении неопределенно долгого периода времени. Данный показатель может иллюстрировать недостаточное понимание респондентами своей роли в лечении и контроле риска возникновения и развития хронических заболеваний, отсутствие у них мотивации к сохранению здоровья.

Наиболее высокий показатель наблюдался в отношении потенциальной приверженности к медицинскому сопровождению ($62,1\% \pm 0,54\%$), что показывает понимание важности долгосрочного медицинского наблюдения пациентов, страдающих хроническими заболеваниями. Приверженность к лекарственной терапии также находится на достаточно высоком уровне – $56,3\% \pm 0,6\%$.

При оценке уровня комплаентного поведения проводился гендерный анализ, который не выявил достоверно значимых различий (Рис. 1), несмотря на то что многие социологические исследования свидетельствуют о более ответственном отношении женщин к своему здоровью [21]. Предположительно, это связано с молодым возрастом респондентов.

Особый интерес вызывает изучение уровня потенциальной приверженности к лечению в зависимости от продолжительности обучения в медицинском вузе. Он составляет $55,6\% \pm 1,19\%$ для 1 курса и $51,7\% \pm 1,8\%$ для 6 соответственно. Установлено, что существуют достоверные различия между приверженностью и курсами (1 и 5 курсами ($t=5,0$, $p \leq 0,01$), 1 и 3 курсами ($t=4,1$, $p \leq 0,01$), 1 и 6 курсами обучения ($t=3,6$, $p \leq 0,01$), 1 и 2 курсами ($t=3,6$, $p \leq 0,01$) 1 и 4 курсами обучения ($t=2,7$, $p \leq 0,05$)) (табл. 1).

Выявлено, что студенты 1 курса имели самый высокий интегральный показатель приверженности к лечению. Для них характерен средний уровень приверженности к медицинскому сопровождению (C_m), что может быть связано с тем, что родители/родственники осуществляли контроль за своевременным посещением врача, выполнением всех медицинских назначений и др. Данный показатель

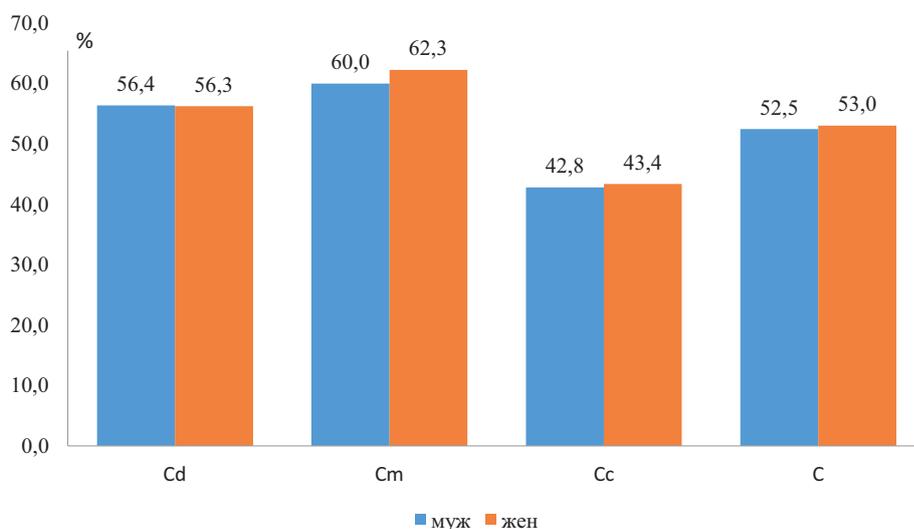


Рис. 1. Значения показателей потенциальной приверженности к лечению в зависимости от пола респондентов.
Fig. 1. Values of potential treatment adherence indicators based on the respondents' gender.

Показатели потенциальной приверженности студентов лечебного факультета КГМУ в зависимости от курса обучения

Table 1

Potential treatment adherence indicators of students at the Medical Faculty of KSMU, based on their study year

Показатель	Значение показателя, %					
	1 курс	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
Приверженность к лекарственной терапии (C_d)	60,3±1,4	55,5±1,3	55,9±1,2	56,4±1,5	54,2±1,7	54,3±2,2
Приверженность к медицинскому сопровождению (C_m)	65,8±1,3	63,5±1,2	61,0±1,1	62,2±1,3	58,6±1,5	58,5±1,9
Приверженность к модификации образа жизни (C_c)	43,3±1,2	43,0±1,1	42,8±1,0	44,2±1,3	42,4±1,2	44,4±1,6
Приверженность к лечению (C), интегральный показатель	55,6±1,2	52,7±1,1	52,4±1,0	53,3±1,2	51,0±1,4	51,7±1,8

снижается у студентов на всех других курсах. Аналогичные различия были выявлены между показателями приверженности к лекарственной терапии (C_d) обучающихся первого и последующих курсов. Данное отношение студентов к собственному здоровью и соблюдению рекомендаций специалистов – будущих их коллег – подлежит корректировке.

Для объективной оценки уровня потенциальной/реальной приверженности важно оценить наличие и длительность хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Какими-либо ХНИЗ страдали 32,5% опрошенных. Установлено, что все показатели приверженности респондентов, страдающих хроническими заболеваниями, имели более низкие значения по сравнению со здоровыми лицами (табл.2), что подтверждает литературные данные [21,23-25].

По длительности течения ХНИЗ преобладали респонденты, страдающие патологиями более 5

лет – 50,9%, примерно одинаковое количество наблюдалось по поводу имеющейся патологии от 1 года до 3 лет (15%) и от 3 до 5 лет (15,3%) (табл. 3).

Анализ показателей приверженности в зависимости от длительности ХНИЗ показал, что более высокие значения комплаенса имеют респонденты с длительностью заболевания от 3 до 5 лет, что, на наш взгляд, может быть связано с надеждой и верой на полное выздоровление и возвращение к привычному образу жизни. При длительности болезни более 5 лет происходит снижение комплаентного поведения, и чем дольше длительность течения заболевания (с рождения), тем ниже приверженность к лечению (49,8±2,6%). Эти данные коррелируют с исследованиями предыдущих лет, где выявлено, что у больных с хроническими заболеваниями после 6 месяцев терапии уровень приверженность к приему лекарств и модификации образа жизни снижается [5,23,25].

Таблица 2

Уровни приверженности здоровых респондентов и респондентов, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями

Table 2

Adherence levels among healthy respondents and respondents with chronic noncommunicable diseases

Показатель	Потенциальная приверженность к лечению у здоровых респондентов (n=717), %	Приверженность к лечению у респондентов, страдающих хроническими заболеваниями (n=346), %
C_d	57,6±0,7	53,7±1,1
C_m	62,6±0,7	60,9±1,0
C_c	44,3±0,6	41,1±0,8
C	54,0±0,6	50,7±0,9

Таблица 3

Показатели приверженности к лечению в зависимости от длительности хронического неинфекционного заболевания

Table 3

Treatment adherence rates based on the duration of chronic non-communicable disease

Показатель, (%)	Длительность хронического заболевания				
	до 1 года (n=16; 4,6%)	от 1 года до 3 лет (n=52; 15%)	от 3 до 5 лет (n=53; 15,3%)	более 5 лет (n=176; 50,9%)	с рождения (n=49; 14,2%)
C_d	48,2±4,5	54,0±2,7	56,8±2,9	53,2±1,5	53,7±3,2
C_m	56,2±2,9	61,0±2,3	64,4±2,5	60,9±1,2	58,9±3,3
C_c	42,9±1,9	41,6±1,9	42,4±2,2	40,8±1,1	39,6±1,9
C	47,8±3,1	51,0±2,0	53,3±2,4	50,4±1,2	49,8±2,6

В процессе изучения уровня осведомленности респондентов в вопросах комплаентного поведения и факторах, оказывающих влияние на него, установлено, что только 26,0% опрошенных, по их мнению, полностью информированы о термине «приверженность к лечению»; больше половины респондентов (55,7%) знакомы с этим термином, а никогда не слышали об этом термине – 18,3% студентов.

Изучали тему комплаентного поведения в рамках какой-либо дисциплины образовательной программы медицинского вуза только 15,6% респондентов, при этом все они являются студентами старших курсов. Среди дисциплин, где освещались вопросы приверженности лечению, обучающиеся указали: поликлиническую терапию (31,3%), общественное здоровье и здравоохранение (28,9%), клиническую фармакологию (25,3%), биоэтику (21%).

Положительным является тот факт, что большинство опрошенных (84,5%) считают, что врач оказывает значительное влияние на приверженность пациента к лечению. Однако настораживает, что 65,0% студентов не владеют полной информацией или не знают об эффективных методах влияния врача на приверженность пациента к лечению и о том, как выстроить стратегию лечения в зависимости от приверженности пациента к лечению, причем это достоверно не связано с курсом их обучения ($p \leq 0,05$).

Выводы.

Проблема приверженности к лечению – одна из сложнейших в решении. На это влияют множество факторов, формирующих комплаентное поведение пациентов. Только 9,5% опрошенных студентов имеют высокий уровень потенциальной приверженности к лечению. Самые низкие значения наблюдаются у приверженности к модификации образа жизни. Студенты 1 курса наиболее привержены к лечению по сравнению со студентами 6 курса. Приверженность к лечению у лиц, страдающих ХНИЗ отличается более низкими показателями при заболевании, протекающем более 5 лет. Опрошенные студенты медицинского вуза не владеют в полной мере информацией о роли врача в формировании комплаентного поведения у пациентов. Полученные данные свидетельствуют о настоятельной необходимости внедрения в образовательную программу подготовки будущих медицинских работников вопросов изучения приверженности к лечению.

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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med.* 2018; Jul 3; 169(1): 30-35. DOI: 10.7326/M18-0543

2. Bender BG. Is It Time to Admit Defeat on Patient Adherence? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; Jan; 8(1): 186-187. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.07.014

3. Kwan YH, Weng SD, Loh DHF, et al. Measurement Properties of Existing Patient-Reported Outcome Measures on Medication Adherence: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2020; Oct 9; 22(10): e19179. DOI: 10.2196/19179

4. Schnorrerova P, Matalova P, Wawruch M. Medication adherence: measurement methods and approaches. *Bratisl Lek Listy.* 2024; 125(4): 264-273. DOI: 10.4149/BLL_2024_40

5. Imeri H, Toth J, Arnold A, Barnard M. Use of the transtheoretical model in medication adherence: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2022; May; 18(5): 2778-2785. DOI: 10.1016/j.sapharm.2021.07.008

6. Bekker CL, Aslani P, Chen TF. The use of medication adherence guidelines in medication taking behaviour research. *Res Social Adm Pharm.* 2022; Feb; 18(2): 2325-2330. DOI: 10.1016/j.sapharm.2021.08.006

7. Goradia S, Holland R, Alexander S, et al. A new age intervention to support medication adherence. *Res Social Adm Pharm.* 2021; Jun; 17(6):1204-1207. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.038

8. Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., [и др.]. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-2. – С. 259-271. [Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. Pervyj rossijskij konsensus po kolichestvennoj ocenke priverzhennosti k lecheniyu: osnovnye polozeniya, algoritmy i rekomendacii [The first Russian consensus on quantitative evaluation of the treatment adherence: pilot issues, algorithms and recommendations]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical News of North Caucasus]. 2018; 13 (1-2): 259-271. (In Russ)]. DOI 10.14300/mnnc.2018.13039

9. Николаев Н.А. Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 1. – С. 74-78. [Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Rossijskij universal'nyj oprosnik kolichestvennoj ocenki priverzhennosti k lecheniyu (KOP-25) [Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. [Clinical pharmacology and therapy]. 2018; 27 (1): 74-78. (In Russ)].

10. Bernardo C, Tosin MHS, Almada M, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the ABC taxonomy for medication adherence into Portuguese - Updating patients into people. *Res Social Adm Pharm.* 2023; 19(4): 653-659. DOI: 10.1016/j.sapharm.2022.12.010

11. Voříšková E, Košťálová B, Malý J, Malá-Ládová K. Přehled české literatury zaměřený na terminologii adherence k léčbě [Review of Czech literature focused on terminology of medication adherence]. *Vnitr Lek.* 2021; Winter; 67(E-8): 7-13.

12. Steiner JF. Medication Adherence-From Measurer to Measured. *JAMA Intern Med.* 2024; 184(6): 599-600. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.0292

13. Arnet I, Eickhoff C, Sahm LJ, et al. Inconclusiveness of psychometric testing of medication adherence questionnaires. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024; 80 (8): 1189-1195. DOI: 10.1007/s00228-024-03684-8

14. Gu Y, Zalkikar A, Liu M, et al. Predicting medication adherence using ensemble learning and deep learning models with large scale healthcare data. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 18961. DOI: 10.1038/s41598-021-98387-w

15. Memoli V, Ekanmian G, Lunghi C, et al. What methods are used to study the association between medication adherence trajectories, estimated with the group-based trajectory modeling (GBTM) method, and health-related outcomes? - a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2022; 11(1): 102. DOI: 10.1186/s13643-022-01971-y
16. Rickles NM, MacLean LG, Hess K, et al. Teaching medication adherence in US colleges and schools of pharmacy. *Am J Pharm Educ*. 2012; 76 (5): 79. DOI: 10.5688/ajpe76579
17. Андреев К.А., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., [и др.]. Приверженность модификации образа жизни при неалкогольной жировой болезни печени // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т.20, № 4. – С.112-122. [Andreev KA, Skirdenko YuP, Nikolaev NA, et al. Priverzhennost' modifikacii obraza zhizni pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni [Adherence to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Byulleten' sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2021; 20(4): 112-122. (In Russ)]. DOI 10.20538/1682-0363-2021-4-112-122
18. Kong E, Beshears J, Laibson D, et al. Do physician incentives increase patient medication adherence? *Health Serv Res*. 2020; 55 (4): 503-511. DOI: 10.1111/1475-6773.13322
19. Aghaie P, Barzegar M. Medication adherence and its relationship with stress, anxiety and depression in parents or caregivers of epileptic children. *Epilepsy Behav*. 2024; 161: 110090. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.110090
20. Haag M, Lehmann A, Hersberger KE, et al. The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86 (4): 734-744. DOI: 10.1111/bcp.14172
21. Захарова Е.В. Теоретические концепции и методы исследования комплаенса и приверженности лечению // Теоретическая и экспериментальная психология. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 96-110. [Zaharova EV. Teoreticheskie koncepcii i metody issledovaniya komplensa i priverzhennosti lecheniyu [Theoretical concepts and research methods for compliance and treatment adherence]. *Teoreticheskaya i eksperimental'naya psihologiya* [Theoretical and Experimental Psychology]. 2019; 12(3): 96-110. (In Russ)].
22. Baumgartner PC, Vrijens B, Allemann S, et al. Delta T, a Useful Indicator for Pharmacy Dispensing Data to Monitor Medication Adherence. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (1): 103. DOI: 10.3390/pharmaceutics14010103
23. Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2016; 99 (7): 1079-1086. DOI: 10.1016/j.pec.2016.01.020
24. Napolitano F, Napolitano P, Angelillo IF, Collaborative Working Group. Medication adherence among patients with chronic conditions in Italy. *Eur J Public Health*. 2016; 26 (1): 48-52. DOI: 10.1093/eurpub/ckv147
25. Chen Y, Gao J, Lu M. Medication adherence trajectory of patients with chronic diseases and its influencing factors: A systematic review. *J Adv Nurs*. 2024; 80 (1): 11-41. DOI: 10.1111/jan.15776
26. Al-Noumani H, Al-Harrasi M, Jose J, et al. Medication Adherence and Patients' Characteristics in Chronic Diseases: A National Multi-Center Study. *Clin Nurs Res*. 2022; 31 (3): 426-434. DOI: 10.1177/10547738211033754
27. Aungst TD. Reevaluating medication adherence in the era of digital health. *Expert Rev Med Devices*. 2021; 18 (sup1): 25-35. DOI: 10.1080/17434440.2021.2019012
28. Wang T, Huang YM, Chan HY. Exploration of Features of Mobile Applications for Medication Adherence in Asia: Narrative Review. *J Med Internet Res*. 2024; 26: e60787. DOI: 10.2196/60787
29. Ng R, Carter SR, El-Den S. The impact of mobile applications on medication adherence: a systematic review. *Transl Behav Med*. 2020; 10 (6): 1419-1435. DOI: 10.1093/tbm/ibz125

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

БРЕУСОВ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2335-3338, SCOPUS Author ID: 6508162798, докт. мед. наук, профессор, e-mail: ab69@yandex.ru; профессор кафедры общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения Института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

СОЛЯНИНА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9063-8152, канд. фарм. наук, доцент, e-mail: soljan@yandex.ru; заведующий кафедрой общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения Института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3.

РЫНДИНА ВЕРА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0007-8403-9752, канд. соц. наук, e-mail: verasc@mail.ru; доцент кафедры общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения Института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3.

ABOUT THE AUTHORS:

ALEKSEY V. BREUSOV, ORCID ID: 0000-0003-2335-3338, SCOPUS Author ID: 6508162798, Dr. sc. med., Professor, e-mail: ab69@yandex.ru; Professor of the Department of Public Health, Health Care Organization and Economics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia, Professor of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia.

VICTORIA A. SOLYANINA, ORCID ID: 0000-0001-9063-8152, Cand. sc. pharm, Associate Professor, e-mail: soljan@yandex.ru; Head of the Department of Public Health, Health Care Organization and Economics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia.

VERA V. RYNDINA, ORCID ID: 0009-0007-8403-9752, Cand. sc. soc., e-mail: verasc@mail.ru; Associate Professor, Department of Public Health, Organization and Economics of Health Care, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia.

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538, SCOPUS Author ID: 57204471176, докт. мед. наук, профессор, e-mail: alexs_shu@mail.ru;

заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(987)213-67-12, (Автор, ответственный за переписку).

ОВОД АЛЛА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9380-1138, SCOPUS Author ID: 57203683115, докт. фарм. наук, профессор, e-mail: aovod@mail.ru;

заведующий кафедрой организации и менеджмента фармации ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3.

МИНЕНОК ВИКТОРИЯ АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-6794-8029, SCOPUS Author ID:

e-mail: minenok.victoria@yandex.ru;

ординатор 1 года по специальности «Онкология» ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3.

ALEXEY V. SHULAEV, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538, SCOPUS Author ID: 57204471176, Dr. sc. med., Professor, e-mail: alexs_shu@mail.ru;

Head of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, tel. +7(987)213-67-12 (Author responsible for correspondence).

ALLA I. OVOD, ORCID ID: 0000-0001-9380-1138, 57203683115, Dr. sc. pharm., Professor, e-mail: aovod@mail.ru;

Head of the Department of Pharmacy Organization and Management, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia.

VICTORIA A. MINENOK, ORCID ID: 0000-0002-6794-8029, e-mail: minenok.victoria@yandex.ru;

1st-year resident in oncology, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia.

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 18, выпуск 1, 2025

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника С.Ф. Сафаровой
Верстка М.К. Кузиевой

Формат 60×84¹/₈. Дата выхода 27.02.2025
Усл.печ.л. 20,1. Тираж 300 экз. Заказ 25-1

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 18, issue 1, 2025

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – C.F. Safarova.
Page make-up – M.K. Kuzieva.

Format 60×84¹/₈. Release date 27.02.2025
Conventional printer's sheet 20,1. Circulation – 300 copies. Order 25-1

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

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, www.kazangmu.ru, e-library.ru, cyberleninka.ru,
twitter.com/vskmjournal

Глубокоуважаемый (-ая) коллега!
Рецензируемый журнал "**Вестник Современной Клинической Медицины**" издается с 2008 г.
на русском и английском языках.

Показатель журнала в рейтинге SCIENCE INDEX за 2021 год = 5,072

Журнал включен в **Перечень ВАК с 2012 года**. http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition_view/1068
Журнал включен в SCOPUS с апреля 2021 года. <https://www.elsevierscience.ru/products/scopus/>
[Список российских журналов, индексируемых в Scopus \(скачать в формате xls, обновлён - июнь 2021 г.\)](#)

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ):

Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,876 (по состоянию на 01.03.2025 г.)

Импакт-фактор РИНЦ (пятилетний) = 0,542 (по состоянию на 01.09.2020 г.)

http://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925

В журнале «**Вестник Современной Клинической Медицины**» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по научному направлению:

31.00.00 Медицинские науки:

При тщательном соблюдении всех Правил для авторов – срок публикации 2 месяца.
ВАЖНО! – Предоставляйте статьи, оформленные согласно **ПРАВИЛАМ ДЛЯ АВТОРОВ**:
<http://vskmjournal.org/ru/pravila.html>

Редакция журнала проводит рецензирование статей.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ журнала – <http://www.vskmjournal.org>

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство – ПИ № ФС77-53842.

Журнал зарегистрирован в Centre International de l'ISSN: ISSN – 2071-0240 (Print);

ISSN – 2079-553X (On line)

Журнал представлен в международных базах данных: **Ulrich's Periodical Directory (США)**, (Ulrich's, <http://ulrichsweb.com>), БД **CABI. (Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases (Online) CAB Abstracts (Commonwealth Agricultural Bureaux) Global Health)**, SCOPUS.

Журнал подготовлен для регистрации в **Web of Science** и **PubMed**.

Статьям присваивается **DOI (digital object identifier)** – цифровой идентификатор объекта.

DOI принят в англоязычной научной среде для обмена данными между учёными.

DOI журнала (префикс): 10.20969/VSKM.

Полные тексты статей журнала размещены на сайте:

<http://vskmjournal.org/ru/vypuski-zhurnal.html>

Редакция благодарит постоянных авторов журнала «Вестник Современной Клинической Медицины» и приглашает авторов и рекламодателей к сотрудничеству!

Перечень одновременно направляемых в редакцию документов в электронном виде:

1. Статья, оформленная в текстовом редакторе Word строго по всем Правилам Журнала «**Вестник Современной Клинической Медицины**».

Все остальные документы, оформленные в соответствии с правилами журнала, могут быть представлены в виде сканированных копий или фото.

2. Направление от учреждения, в котором выполнена работа и/или

3. Сопроводительное письмо.

4. Экспертное заключение (при необходимости).

5. Квитанция об оплате.

6. Копию документа, подтверждающего статус очного аспиранта (при необходимости).

7. Справка о том, что статья проверена в системе Антиплагиат.

Редколлегия журнала.