

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Российское общество профилактики  
неинфекционных заболеваний



**ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ В ИНТЕРЕСАХ  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОКАЗАНИЯ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ  
«ТЕРАПИЯ», В ТОМ ЧИСЛЕ  
«ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**


Методическое пособие



**МОСКВА  
2023**

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»  
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
академик РАН, профессор,  
директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,  
главный внештатный специалист по терапии  
и общей врачебной практике Минздрава России

 /О.М. Драпкина/

**ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ  
НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИНТЕРЕСАХ  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОКАЗАНИЯ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
ПО ПРОФИЛЮ «ТЕРАПИЯ»,  
В ТОМ ЧИСЛЕ «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ  
МЕДИЦИНА»**

**Методическое пособие**

Москва 2023

УДК 615  
ББК 5  
Д 95

**Авторы:**

Драпкина О. М., Блохина А. В., Борисова А. Л., Букаева А. А., Вошев Д. В., Гарбузова Е. В., Джioева О. Н., Дроздова Л. Ю., Елиашевич С. О., Ершова А. И., Киселева А. В., Концевая А. В., Копылова О. В., Лимонова А. С., Метельская В. А., Мешков А. Н., Орлов С. А., Покровская М. С., Попович М. В., Раменский В. Е., Савченко Д. О., Смирнова М. И., Сотникова Е. А., Тимофеев Ю. С., Шальнова С. А., Шепель Р. Н., Шептулина А. Ф., Явелов И. С

**Рецензент:**

**Ли Вера Валерьевна** – д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Драпкина О. М., Блохина А. В., Борисова А. Л., Букаева А. А., Вошев Д. В., Гарбузова Е. В., Джioева О. Н., Дроздова Л. Ю., Елиашевич С. О., Ершова А. И., Киселева А. В., Концевая А. В., Копылова О. В., Лимонова А. С., Метельская В. А., Мешков А. Н., Орлов С. А., Покровская М. С., Попович М. В., Раменский В. Е., Савченко Д. О., Смирнова М. И., Сотникова Е. А., Тимофеев Ю. С., Шальнова С. А., Шепель Р. Н., Шептулина А. Ф., Явелов И. С. Приоритетные направления научных исследований в интересах совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «Терапия», в том числе «Профилактическая медицина». Методическое пособие. М.: РОПНИЗ, ООО «Силиция-Полиграф». 2023. – 124 с. ISBN: 978-5-6050540-3-0. doi:10.15829/ROPNIZ-d95-2023. EDN XAWJAA

Пособие представляет собой обзор направлений отечественных и зарубежных научных исследований в интересах совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «Терапия», в том числе – «Профилактическая медицина». Предназначено для медицинских и научных сотрудников, а также иных заинтересованных лиц.

Сборник утвержден на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России от 26.09.2023 (протокол № 7).

ISBN: 978-5-6050540-3-0



ISBN 978-5-6050540-3-0



9 785605 054030 >

© Коллектив авторов, 2023  
© ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава  
России, 2023  
© РОПНИЗ, 2023

## АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

- Драпкина О. М.** – директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России, академик РАН, профессор
- Блохина А. В.** – научный сотрудник лаборатории клиномики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
- Борисова А. Л.** – ведущий инженер лаборатории «Банк биологического материала» ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
- Букаева А. А.** – научный сотрудник лаборатории клиномики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
- Вошев Д. В.** – научный сотрудник отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.
- Гарбузова Е. В.** – лаборант-исследователь лаборатории клиномики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
- Джигоева О. Н.** – директор института профессионального образования и аккредитации, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, д.м.н.
- Дроздова Л. Ю.** – руководитель лаборатории поликлинической терапии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.
- Елиашевич С. О.** – руководитель лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
- Ершова А. И.** – заместитель директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиномики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, д.м.н.
- Киселева А. В.** – руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.б.н.
- Концевая А.В.** – заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, д.м.н.

- Копылова О. В.** – старший научный сотрудник лаборатории клиномики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.
- Лимонова А. С.** – научный сотрудник лаборатории клиномики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
- Метельская В. А.** – главный научный сотрудник отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, д.б.н., профессор
- Мешков А. Н.** – руководитель института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, д.м.н.
- Орлов С. А.** – старший научный сотрудник отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.
- Покровская М. С.** – руководитель лаборатории «Банк биологического материала» ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
- Попович М. В.** – ведущий научный сотрудник лаборатории интегрированных программ профилактики отдела укрепления общественного здоровья ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.
- Раменский В. Е.** – руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.ф.-м.н.
- Савченко Д. О.** – аналитик группы по анализу научных исследований и разработок отдела организационно-методического управления и анализа оказания медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
- Смирнова М. И.** – руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.
- Сотникова Е. А.** – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

- Тимофеев Ю. С.** – старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.
- Шальнова С. А.** – руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Шепель Р. Н.** – заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ведущий научный сотрудник отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, доцент кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.
- Шептулина А. Ф.** – руководитель лаборатории по изучению кишечной микробиоты человека ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.
- Явелов И. С.** – руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, д.м.н.

## СОКРАЩЕНИЯ

<b>SCORE</b>	– прогностическая модель оценки суммарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation)
<b>БА</b>	– бронхиальная астма
<b>БОД</b>	– болезни органов дыхания
<b>ВОЗ</b>	– Всемирная организация здравоохранения
<b>ВНП</b>	– вариант нуклеотидной последовательности
<b>МКБ</b>	– Международная классификация болезней
<b>НАЖБП</b>	– неалкогольная жировая болезнь печени
<b>НМИЦ ТПМ</b>	– Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
<b>СД</b>	– сахарный диабет
<b>СД 1</b>	– сахарный диабет 1 типа
<b>СД 2</b>	– сахарный диабет 2 типа
<b>ССЗ</b>	– сердечно-сосудистые заболевания
<b>ХНИЗ</b>	– хронические неинфекционные заболевания
<b>ХОБЛ</b>	– хроническая обструктивная болезнь легких
<b>ХСНсФВ</b>	– хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
<b>ШГР</b>	– шкала генетического риска

## СОДЕРЖАНИЕ

I. ПОПУЛЯЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА .....	12
1.1. Эпидемиологические исследования .....	12
1. Прогностическая значимость возрастнo-половых характеристик хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска среди населения Российской Федерации ....	12
2. Эпидемиология питания .....	14
3. Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/сердечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований с целью создания отечественной шкалы прогнозирования риска развития заболеваний .....	16
4. Роль биомаркеров в возникновении и прогрессировании хронических неинфекционных заболеваний (реклассификация).....	18
5. Изучение распространенности и вклада эпидемиологических параметров жировой болезни печени в заболеваемость и смертность российского населения. Исследование возможностей использования диагностических индексов для скрининга .....	19
6. Региональные особенности популяционного и индивидуального здоровья в Российской Федерации .....	21
7. Оптимизация моделей индивидуального риска здоровью с учетом региональных условий проживания населения Российской Федерации.....	23
1.2. Популяционная профилактика .....	25
1. Оценка влияния факторов среды обитания на формирование пищевых привычек .....	35
2. Изучение влияния среды обитания на распространенность ожирения .....	29
3. Изучение и анализ ассоциаций плотности точек продажи табака и распространенности курения .....	31
4. Оценка влияния среды обитания на потребление алкоголя .....	33
5. Изучение и оценка муниципальных программ укрепления общественного здоровья .....	35
6. Мониторинг, анализ и оценка корпоративных программ укрепления здоровья работающих ....	37
II. ПЕРВИЧНАЯ МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ .....	39
2.1. Модели организации и оказания медицинской помощи .....	39
2.2. Цифровизация.....	43
1. Разработка подходов к персонализации объемов профилактических мероприятий на основании цифрового профиля пациента.....	43
2. Изучение влияния различных каналов информирования пациентов на формирование ответственного отношения к здоровью.....	44
3. Разработка моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с наиболее распространенными хроническими неинфекционными заболеваниями с использованием доступных баз данных обязательного медицинского страхования .....	45
4. Разработка подходов дистанционной оценки показателей здоровья, регистрируемых в рамках домашнего самонаблюдения пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении .....	45
III. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА .....	47
1. Разработка методологии повышения эффективности инструментов выявления хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития, используемых в рамках профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения.....	47



2. Совершенствование подходов формирования приоритетных групп населения для точного таргетирования профилактических мероприятий .....	48
3. Изучение отдельных инновационных методов диагностики хронических неинфекционных заболеваний, и оценка перспективности их применения в профилактическом медицинском осмотре и диспансеризации определенных групп взрослого населения.....	49
IV. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА.....	51
1.1. Кардиология.....	51
1. Оценка качества и оптимизация подходов к коррекции сердечно-сосудистых факторов риска при амбулаторном лечении и диспансерном наблюдении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями .....	52
2. Оценка качества и оптимизация подходов к амбулаторному лечению и диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вызванными атеросклерозом.....	51
3. Организация мультидисциплинарной команды специалистов для амбулаторного лечения больных, перенесших острый коронарный синдром.....	53
4. Организация мультидисциплинарной команды специалистов для лечения больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторных условиях .....	54
5. Оценка качества и оптимизация подходов к амбулаторному лечению и диспансерному наблюдению больных с нарушениями ритма сердца.....	54
6. Оценка качества и оптимизация подходов к амбулаторному лечению и диспансерному наблюдению больных с хронической сердечной недостаточностью.....	55
7. Подходы по предотвращению декомпенсации при амбулаторном лечении и диспансеризации больных с сердечной недостаточности в амбулаторных условиях.....	56
8. Комплексные программы кардиореабилитации при диспансерном наблюдении больных с коронарной болезнью сердца .....	57
9. Оценка качества и оптимизация подходов к амбулаторному лечению и диспансерному наблюдению полиморбидных больных.....	58
10. Создание программ обучения и интеграции фельдшеров в систему амбулаторного лечения и диспансерного наблюдения больных с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями .....	59
1.2. Эндокринология .....	60
1. Изучение распространенности ожирения у детей и разработка новых рекомендаций по лечению ожирения у детей в рамках проведения первичной медико-санитарной помощи .....	60
2. Изучение макронутриентного состава систем питания в аспекте их влияния на возможность ремиссии сахарного диабета 2 типа.....	61
3. Изучение дополнительных эффектов стандартной сахароснижающей терапии при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа и другими метаболическими нарушениями, разработка алгоритмов.....	62
4. Проведение исследований с оценкой эффективности групповой психологической помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа/ожирением и расстройствами/нарушениями пищевого поведения.....	63
5. Изучение возможностей и разработка алгоритмов дистанционного консультирования пациентов с сахарным диабетом 1 типа с использованием современных технологий непрерывного мониторинга гликемии.....	65
6. Изучение роли остеопороза и сахарного диабета 2 типа в развитии деменции .....	66

7. Разработка алгоритмов мультидисциплинарной помощи пациентам с остеопорозом с возможностью непрерывной преемственности на разных этапах оказания медицинской помощи .....	67
8. Изучение и внедрение обновленных показаний к назначению витамина Д в группах риска .....	68
9. Исследование возможностей дополнительного скрининга, ранней диагностики и лечения пациентов с гипогонадизмом и сопутствующими хроническими неинфекционными заболеваниями .....	69
10. Исследование эффективности и безопасности длительного применения агонистов глюкагоноподобного пептида 1 у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, длительно получающих терапию.....	71
1.3. Пульмонология .....	73
1. Популяционные исследования параметров функции внешнего дыхания населения разных регионов Российской Федерации и разных этнических групп с целью определения современных нормальных значений, а также оценки распространенности основных типов нарушения функции внешнего дыхания и хронических болезней органов дыхания .....	73
2. Совершенствование подходов к ранней диагностике хронических болезней органов дыхания при проведении диспансеризации взрослого населения с целью проведения своевременных профилактических вмешательств.....	74
3. Анализ протеомных профилей бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких для разработки новых подходов к дифференциальной диагностике, первичной и вторичной профилактике .....	74
4. Изучение распространенности и характеристик нарушения дыхания во сне при хронической обструктивной болезни легких.....	75
5. Изучение распространенности и характеристик нарушения дыхания во сне у пациентов с бронхиальной астмой.....	76
6. Исследование паттерна микроРНК, связанных с синтезом ключевых белков сигнальных путей бронхиальной астмы.....	77
7. Исследование паттерна микроРНК, связанных с прогрессированием хронической обструктивной болезни легких и развитием сопутствующих заболеваний, ассоциированных с системным воспалением .....	78
8. Разработка и апробирование подходов, связанных с модификацией кишечной микробиоты у больных бронхиальной астмой, для улучшения контроля над заболеванием .....	78
9. Разработка и апробирование подходов, связанных с модификацией кишечной микробиоты у больных хронической обструктивной болезнью легких, с целью улучшения прогноза .....	80
10. Анализ факторов, ассоциированных с развитием бронхолита у взрослых, с целью ранней диагностики и своевременного вмешательства .....	80
1.4. Гастроэнтерология .....	81
1. Оптимизация подходов к диагностике и терапии кислотозависимых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Изучение эффектов препаратов, способных улучшать защитные свойства слизистой желудочно-кишечного тракта, в лечении хронических неинфекционных заболеваний .....	81
2. Поиск новых неинвазивных маркеров диагностики и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Изучение особенностей патогенеза неалкогольной жировой болезни печени с целью выявления новых потенциальных мишеней терапии. Усовершенствование алгоритма наблюдения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.....	82

3. Обучение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени основам здорового рационального питания с целью коррекции массы тела. Внедрение методики кратких мотивационных интервью с целью повышения приверженности пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени рекомендация по модификации образа жизни .....	84
4. Использование кратких опросников с целью выявления тревоги, депрессии, оценки качества жизни пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в клинике внутренних болезней. Выявление психосоциальных факторов, способных влиять на приверженность пациентов рекомендациям врача и течение заболевания .....	85
5. Повышение осведомленности населения в отношении вопросов профилактики, диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С .....	86
<b>V. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>88</b>
1.1. Генетика .....	88
1. Развитие и совершенствование алгоритмов клинической интерпретации геномных данных .....	88
2. Изучение и анализ вариабельности фенотипов среди лиц с моногенными аутосомно-доминантными заболеваниями.....	91
3. Разработка алгоритмов диагностики моногенных аутосомно-доминантных заболеваний и стратификации риска на основе генетических данных .....	92
4. Разработка шкал полигенного риска развития хронических неинфекционных заболеваний с целью выявления лиц с высоким генетическим риском и реализации для них своевременных профилактических мероприятий .....	94
5. Изучение эпигенетических механизмов развития различных хронических неинфекционных заболеваний для создания алгоритмов персонализированных подходов к их профилактике, диагностике и лечению.....	98
6. Разработка алгоритмов генетического скрининга на носительство вариантов нуклеотидной последовательности, вызывающих развитие рецессивных заболеваний, с целью предоставления репродуктивного выбора и снижения распространенности таких заболеваний на популяционном уровне .....	100
7. Развитие генной терапии для лечения различных генетических заболеваний.....	102
8. Автоматизация обработки результатов высокопроизводительного секвенирования, позволяющей проводить биоинформатический анализ данных секвенирования образцов по единой методике и при минимальном ручном труде .....	105
9. Изучение генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства с целью разработки терапевтических алгоритмов лечения с учетом индивидуальных генетических особенностей пациентов.....	107
1.2. Молекулярные исследования .....	109
1. Разработка диагностических тест систем на основе микрочипов для реализации комплексного подхода к неинвазивной диагностике сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний .....	109
2. Мультимаркерные биомаркеры неинвазивной диагностики хронических неинфекционных заболеваний .....	110
3. Неинвазивные лабораторные биохимические маркеры в диагностике, мониторинге и прогнозе ожирения, а также ассоциированных с ним кардиометаболических заболеваний.....	112
4. Поиск и клиническая валидация перспективных биохимических маркеров хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса .....	114
5. Анализ лабораторных подходов в определении NT-proBNP – поиск путей оптимизации на базе современных автоматизированных лабораторных технологий.....	115

6. Молекулярные маркеры, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени .....	117
1.3. Биобанкирование .....	119
1. Развитие сети биобанков в России и накопление биологического материала пациентов с внутренними болезнями в биобанках России для проведения крупномасштабных научных исследований .....	119

## I. ПОПУЛЯЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА

### 1.1. Эпидемиологические исследования

#### 1. Прогностическая значимость возрастнo-половых характеристик хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска среди населения Российской Федерации

Начиная с середины XVIII в. в экономически развитых странах было впервые отмечено гендерное различие в выживаемости – большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами и по мере улучшения экономических и социальных условий жизни к концу XX в. в большинстве стран разрыв между полами увеличился [1]. В Российской Федерации в настоящее время он составляет около 10 лет [2]. Более того, научная литература в целом свидетельствует о том, что мужчины физически несколько сильнее, меньше болеют и имеют меньше ограничений в повседневной жизни в пожилом возрасте, тогда как женщины чаще жалуются на плохое самочувствие. Тем не менее, показатели смертности среди женщин значительно ниже, по сравнению с мужчинами, как в трудоспособном, так и в пожилом возрасте [3]. Данный феномен стал называться «гендерным парадоксом». В разные годы полученные различия в выживаемости и состоянии здоровья пытались объяснить с точки зрения гендерных различий в распространенности и прогностической значимости факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Известно, что некоторые факторы риска в большей степени распространены у мужчин, другие, напротив, – у женщин. По данным эпидемиологического исследования Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в различных регионах России (ЭССЕ), распространенность злоупотребления алкоголем и курения в Российской Федерации, как и во многих странах [4] выше среди мужчин в сравнении с женщинами [5]. При этом, женщины лучше информированы о наличии у них заболеваний, например, артериальной гипертензии, выше среди них и охват лечением [6]. Ожирение также чаще встречается именно у женщин [7]. Аналогичным образом отличается и вклад различных показателей в заболеваемость и смертность. Так, по данным крупного метаанализа у женщин с сахарным диабетом (СД) на 58% и 13% выше риск ишемической болезни сердца и смертности от всех причин по сравнению с мужчинами, соответственно [8]. Наряду с этим, другой важный фактор риска – дислипидемия, был прогностически неблагоприятен в отношении развития острого инфаркта миокарда только среди мужчин [9].

Одной из важнейших особенностей гендерного разрыва является его незначительное изменение в зависимости от возраста [2]. Возраст – хорошо известный немодифицируемый фактор риска ХНИЗ [10]. В многофакторных моделях по оценке суммарного вклада множества факторов риска в заболеваемость и смертность, возраст всегда остается независимым фактором риска. Во все существующие шкалы оценки индивидуального риска, «возраст» включается в качестве предиктора. Сохраняющийся гендерный разрыв независимо от возраст может быть связан, с одной стороны, с изменениями в распространенности факторов риска в зависимости от возраста – например, частота метаболических факторов риска в старших возрастных группах увеличивается, а поведенческих – снижается. Так, наибольшая частота низкой физической активности и курения

в Российской Федерации выявлена в молодом и среднем возрасте (25-44 года) [11]. С другой стороны, возрастной динамикой вклада факторов риска в смертность. По некоторым данным, метаболические факторы риска либо не ассоциировались со смертностью, либо риск развития неблагоприятного исхода в старших возрастных группах нивелировался [12]. По данным Wang Z. вклад ожирения в смертность снижается с увеличением возраста на каждые 10 лет примерно на 10% [13]. Тем не менее, данное предположение не объясняет сохраняющийся гендерный разрыв в популяциях мужчин и женщин, у которых метаболические и поведенческие факторы риска не регистрируются [14].

Исследования, посвященные изучению механизмов возникновения гендерного парадокса, до настоящего времени проводились преимущественно в экономически развитых странах с низкой смертностью, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на Российскую Федерацию. К тому же, для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе гендерного разрыва, требуется проведение комплексного анализа с учетом социально-экономических условий.

Таким образом, несмотря на то что гендерный разрыв в продолжительности жизни и гендерный парадокс изучаются уже в течение нескольких десятилетий, причины и механизмы возникновения до сих пор не определены. Вероятно, существует множество причин, включая фундаментальные биологические различия между полами, например, различия в реакции иммунной системы, гормональном статусе и характере прогрессирования ХНИЗ. Психосоциальные факторы, такие как отношение к состоянию здоровья, социальная активность и приверженность к терапии вероятно также играют определенную роль. Количественная оценка влияния различных механизмов на возникновение гендерных различий является важной темой, результаты которой повлияют на дальнейшую тактику при создании персонализированных профилактических программ.

### Список литературы

1. Kalben B.V. Why men die younger: causes of mortality differences by sex. *North American Actuarial Journal*, 2000;4(4):83-111. doi:10.1080/10920277.2000.10595939.
2. Российский. Статистический Ежегодник, 2020. Стат.сб./Росстат.-М., 2020. 700.
3. Oksuzyan A., Juel K., Vaupel J. W., Christensen K. Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging clinical and experimental research* 20(2):91-102. doi:10.1007/BF03324754.
4. Unal B., Critchley J.A., Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 2005;331:614. doi:10.1136/bmj.38561.633345.8F.
5. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., и соавт. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина* 2014; 17(5), 42-52.
6. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и соавт. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14.
7. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и соавт. Ожирение в российской популяции-распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123-130.

8. Wang Y., O'Neil A., Jiao Y., et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC medicine*, 2019;17:1-18. doi:10.1186/s12916-019-1355-0.
9. Madssen E., Laugsand L. E., Wiseth R., et al. (2013). Risk of acute myocardial infarction: dyslipidemia more detrimental for men than women. *Epidemiology*, 2013;37-642. doi:10.1097/EDE.0b013e31829d2632.
10. Dhingra R., Vasan R.S. Age as a risk factor. *The Medical clinics of North America* 2012;96,1:87-91. doi:10.1016/j.mcna.2011.11.003.
11. Баланова Ю.А., Капустина А.В., Шальнова С.А., и соавт. Поведенческие факторы риска в российской популяции: результаты обследования по модифицированной методологии STEPS. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):56-66.
12. Casiglia, E., Mazza, A., Tikhonoff, V., et al Weak effect of hypertension and other classic risk factors in the elderly who have already paid their toll. *Journal of human hypertension*, 2002;16(1):21-31. doi:10.1038/sj.jhh.1001288.
13. Wang Z. Age-dependent decline of association between obesity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obesity research & clinical practice*, 2015;9(1):1-11. doi:10.1016/j.orcp.2014.01.006.
14. Luy M. Causes of male excess mortality: insights from cloistered populations. *Population and Development Review*. 2003;29(4):647-676. doi:10.1111/j.1728-4457.2003.00647.x.

## 2. Эпидемиология питания

Вопросы неполноценного питания вызывают в мире современной науки повышенный интерес, как с позиций превентивной и клинической медицины, так и с позиций общественного здоровья (социально-экономические аспекты) и государственного планирования. Прежде всего, это касается прогностической роли питания в здоровье нации, в развитии алиментарно-зависимых факторов риска и заболеваний, а также во вкладе пищевых факторов в жизненный статус населения.

Связь характера питания и здоровья индивидуума и популяции в целом научно подтверждены. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечают, что около трети случаев ССЗ и 60% случаев СД напрямую связаны с дисбалансом в характере питания. Факторы, обусловленные нездоровым питанием, стали ведущими причинами смертности и потери здоровых лет жизни в Российской Федерации.

В результате индустриализации, урбанизации, экономического развития, глобализации рынков и развития логистической системы происходят стремительные изменения в продуктовом ассортименте, значимо влияющие на рацион и здоровье россиян. Наряду с формированием стиля «избыточного питания», в российской популяции наблюдается рост алиментарно-зависимых факторов риска и заболеваний, в частности, ожирения и артериальной гипертензии.

Оценка характера питания, анализ его ассоциаций с поведенческими и алиментарно-зависимыми факторами риска ССЗ, изучение вклада питания в прогноз ССЗ позволяют своевременно актуализировать подходы профилактики, прогнозируя необходимые объемы превентивных вмешательств и требуемых ресурсов.

Вклад любого фактора в здоровье, формирование заболеваний определяется распространенностью данного фактора в конкретной популяции и ассоциированными с ним иными характеристиками, показателями заболеваемости и смертности, которые варьируют на каждом временном этапе, что обосновывает актуализацию научного анализа в режиме научного мониторинга.

Задачи, стоящие перед направлением «эпидемиология питания»:

- выполнение комплексного эпидемиологического анализа, включая изучение ассоциаций питания с социально-демографическими показателями, факторами риска и алиментарно-зависимыми заболеваниями;
- осуществление прогностической оценки факторов питания на показатели жизненного статуса;
- изучение возможности снижения сердечно-сосудистого риска при коррекции питания для формирования подходов популяционной и индивидуальной профилактики ССЗ на современном этапе;
- совершенствование методов оценки питания на всех уровнях (фактического питания, характера питания, пищевых привычек) для эпидемиологических, клинических, профилактических и реабилитационных исследований.

Важность актуализации научной информации о состоянии характера питания в популяции и своевременное выполнение комплексной оценки вклада пищевых факторов в состояние здоровья населения Российской Федерации неоспоримы. Выполнить такие задачи возможно лишь усилиями научно-исследовательского коллектива, обладающего необходимой компетентностью, большим накопленным практическим и экспертным опытом, аналитическими способностями и умеющего интегрировать данные оценки питания с состоянием здоровья населения и показателями общественного здоровья, а также комплексно и методически корректно подходить к реализации поставленных задач.

Учитывая методические сложности оценки характера питания на уровне популяции, масштабность выполнения, большой массив получаемых показателей, развитие направления эпидемиологии питания возможно лишь в соответствующих научно-исследовательских условиях.

### Список литературы

1. Устойчивое здоровое питание – Руководящие принципы. – Рим, ФАО и ВОЗ, 2020. – 44 с. – ISBN 978-92-5-132628-2 [ФАО], ISBN 978-92-4-151664-8 [ВОЗ].
2. Шальнова С.А., Деев, Ю.А. Баланова и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(4):4-10.
3. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 114 p. – SBN 978 92 4 450623 3.
4. Globalization, Diets and Noncommunicable Diseases. – Geneva: World Health Organization, 2002. – 185 p. – ISBN 92 4 159041 6.
5. Hu, F. B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Current opinion in lipidology. – 2002. – Vol. 13. – № 1. – P. 3-9.
6. Robertson, A., Tirado C., Lobstein T., et al. Food and health in Europe: a new basis for action. Copenhagen: WHO regional publications. European series, 2004. – №. 96. – 405 p. – ISBN 92 890 1363 X.
7. Willett W. Nutrition epidemiology. 3rd edition. New York: Oxford University Press, 2012. – 529 p. ISBN: 978-0-19-975403-8.
8. Willett W. C., Howe G.R., Kushi L.H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. American Journal of Clinical Nutrition. 1997;65(4):1220S-1228S.



### **3. Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/сердечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований с целью создания отечественной шкалы прогнозирования риска развития заболеваний**

Растущее бремя ХНИЗ – глобальный вызов современности, увеличивающий нагрузку на систему здравоохранения и ассоциированный со значимым социально-экономическим ущербом в большинстве стран в мире, в Российской Федерации в том числе [1]. В большинстве стран мира на долю ССЗ приходится наибольшее количество смертей в структуре смертности от ХНИЗ, ежегодно от них умирает 17,9 млн человек. Далее по значимости следуют онкологические заболевания (9 млн случаев), респираторные заболевания (3,9 млн случаев) и СД (1,6 млн случаев). В Российской Федерации ССЗ по-прежнему являются едущей причиной смертности населения, на них приходится половина всех смертей [2].

Риск развития ССЗ зависит от наличия традиционных факторов риска и их комбинаций [3]. Ранее в популяционных исследованиях основное внимание уделялось поиску факторов риска сердечно-общих для всей популяции. Однако вклад этих факторов в прогноз неблагоприятных ССЗ меняется в зависимости от пола и возраста. Такой подход учитывается уже в прогностической модели оценки суммарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation, далее – SCORE), скорректированной с учетом пола и возраста. Модель SCORE занимает ключевое место в Европейских рекомендациях, начиная с 2003 г., но из факторов риска в ней присутствуют лишь уровни систолического артериального давления и общего холестерина, статус курения. В 2021 г. эксперты Европейского Общества Кардиологов представили обновленное руководство по профилактике ССЗ в клинической практике [4]. Это руководство рекомендует оценивать общий риск у лиц разного пола и возраста по бальной шкале SCORE 2, где вместо общего холестерина рассматривается уровень не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, так называемого, холестеринный статус нелипопротеидов высокой плотности, под которым понимают холестеринный статус во всех фракциях, за исключением холестеринного статуса в липопротеидах высоких плотностей. Такие модели расчета риска ССЗ просты в использовании, но весьма «грубы». До сих пор остается открытым вопрос о том, как происходит изменение факторов риска с возрастом для мужчин и женщин, а также какие факторы риска ССЗ характерны для лиц, принадлежащих к различным половозрастным группам населения. Разрабатываемое направление позволит частично ответить на этот вопрос, значительно расширив набор известных факторов риска ССЗ, возможно, с учетом региональных особенностей российской популяции на основе отечественных популяционных исследований [5]. Особую актуальность решение этого вопроса приобретает для Российской Федерации в связи с более высокой распространенностью фатальных событий, обусловленных ССЗ, по сравнению со странами Европы, Японии и США. Более того, с увеличением продолжительности жизни меняется половозрастная структура популяции и нарастает доля лиц старшей возрастной группы. При этом вклад в развитие ССЗ традиционных факторов риска в старшей возрастной группе носит ограниченный и подчас противоречивый

характер. Результаты 40-летнего проспективного исследования свидетельствуют о том, что влияние традиционных факторов риска с возрастом значительно снижается. Изучение таких вопросов осложняется наличием множественных взаимодействий между факторами риска и в настоящее время невозможно без привлечения новых современных вероятностно-статистических методов анализа данных, среди которых планируется впервые применить модели непараметрической линейной регрессии, основанные на локально-линейных ядерных оценках без использования стандартных условий о зависимости факторов риска ССЗ [6].

Таким образом, формирование профиля прогностически значимых факторов риска для возрастнo-половых групп будет использовано для построения новых моделей (шкал) оценки риска фатальных и комбинированных (фатальных и нефатальных) сердечно-сосудистых событий. Созданные алгоритмы прогнозирования сердечно-сосудистого риска позволят разработать валидированные на российских когортах модели риска фатальных и комбинированных событий и оценить их эффективность. Повышение точности прогнозирования сердечно-сосудистого риска позволит повысить эффективность скрининга в рамках диспансеризации и профилактических медицинских осмотров; своевременное выявление лиц с высоким сердечно-сосудистым риском приведет к своевременному назначению немедикаментозной и медикаментозной терапии и снижению риска инвалидирующих осложнений, преждевременной смерти, а следовательно – сохранению трудовых ресурсов в экономике. Повышение точности прогнозирования риска также приведет к экономии ресурсов системы здравоохранения за счет снижения количества ложноположительных случаев высокого риска. Внедрение отечественной шкалы риска актуально как элемент импортозамещения, при котором система здравоохранения при реализации масштабных государственных программ будет опираться на отечественный инструмент скрининга.

### Список литературы

1. Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К. и др. Экономический ущерб от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Профилактическая медицина. 2019;22(6):18-23. doi: 10.17116/profmed20192206118.
2. Андреев Е.М., Вологирова Л.А., Воробьева О.Д. и др. Демографический ежегодник России. 2021: Стат.сб. Д 31 Росстат. М., 2021:256 с.
3. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452
4. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
5. Драпкина О.М., Концевая А.В. Новые возможности биомаркеров в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4700. doi:10.15829/1560-4071-2021-4700.
6. Шальнова С.А. Комментарии к разделу «Оценка сердечно-сосудистого риска» в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):3171. doi:10.15829/1728-8800-2022-3171.

#### **4. Роль биомаркеров в возникновении и прогрессировании хронических нефункционных заболеваний (реклассификация)**

Определение общего сердечно-сосудистого риска стало первостепенной задачей в практике врача, начиная с конца прошлого века, когда была представлена модель риска, основанная на данных Фремингемского исследования [1]. С тех пор прошло четверть века. Новые модели и шкалы определения риска появились в Европе, Америке и других странах [2, 3]. Однако все они имеют один крупный недостаток – недостаточную точность определения риска, которая, к сожалению, нередко приводит к неправильной оценке и увеличению числа ложных случаев, как положительных, так и отрицательных, что в свою очередь может привести к избыточному использованию ресурсов [4].

В последние годы поиск и изучение показателей, улучшающих точность оценки сердечно-сосудистого риска, является важнейшим направлением современной кардиологии. Были получены данные, показавшие новые возможности для оценки риска из числа новых биомаркеров, среди которых сердечные тропонины (сТn) являются потенциально наиболее успешными кардиоспецифическими показателями [5].

Интерес к использованию сердечно-сосудистых биомаркеров в области первичной профилактики за последнее десятилетие существенно увеличился, что вызвано достижениями в области генетических и молекулярных исследований, которые представили данные о ранних изменениях физиологии сердечно-сосудистой системы и одновременно показали новые возможности для выявления новых биомаркеров [5]. Другим фактором, способствующим усилению внимания к ранним скрининговым тестам, было понимание, что традиционные факторы риска ССЗ (например, гипертония, гиперлипидемия, курение, СД) не полностью объясняют вариации сердечно-сосудистого риска. Например, значительная часть людей, у которых возникают ССЗ, имеют мало или вообще не имеют факторов риска [6].

Таким образом, одна из главных задач исследователей заключается в разработке стратегий скрининга, которые безопасно, точно и экономически эффективно выявляют людей с риском сердечно-сосудистых событий задолго до появления симптомов. Превентивные вмешательства, вероятно, будут наиболее эффективными в этот период, поскольку процесс развития атеросклероза может протекать бессимптомно в течение многих лет. В связи с этим, поиск и изучение «новых» биомаркеров может быть важным компонентом этих превентивных стратегий.

Среди биомаркеров можно отметить сердечные тропонины, определяемые высокочувствительным способом, С-реактивный белок, мозговой натрийуретический пептид и прочие биологические показатели. Полученные в первом исследовании результаты классификации пациентов с различным уровнем риска, установленного по стандартным критериям SCORE, подтвердили, что точность определения риска по данной шкале в нашей популяции недостаточна при сравнении с риском, выявленным по сТnI с учетом европейских критериев, что означает – часть выборки должна быть реклассифицирована.

В работе подтверждено, что повышенная концентрация сТnI статистически значимо ассоциируется с более высокой частотой любых сердечно-сосудистых

событий в выборке населения 35-64 лет без инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, а добавление сTnI в модель риска SCORE достоверно повышает точность определения сердечно-сосудистого риска.

Итак, биомаркер – это показатель, который измеряется, чтобы увидеть изменения исхода или ответа на лечение.

Необходимо искать новые биомаркеры. Учитывая, что 40-50% больных остаются вне оценки риска, это очевидно. Однако прежде, чем включать новые биомаркеры, надо выяснить:

- добавляет ли новый биомаркер к старым факторам риска;
- способен ли он предсказывать риск в разных когортах;
- является ли он независимым от традиционных факторов риска;
- снижает ли риск вмешательство, направленное на этот биомаркер.

Будущее открытие биомаркеров будет связано с новыми технологиями, включая генетические, геномные, метаболомные, протеомные параметры. Появление новых данных приведет к необходимости развивать новые способы работы с информацией. Иначе говоря, биоинформатика и вычислительная биология будут собирать все данные, полученные с помощью новых технологий и суммировать их прогностические модели риска.

### Список литературы

1. Wilson P.W., D'Agostino R., Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47. doi:10.1161/01.cir.97.18.1837.
2. Conroy R.M., Pyorala K, Fitzgerald A.P., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
3. Hippisley-Cox C., Coupland Y., Vinogradova Y. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
4. Sachdeva A., Cannon C.P., Deedwania P.C., et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009;157(1):111-7.e2. doi:10.1016/j.ahj.2008.08.010.
5. Gerszten R.E., Wang T.J. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature*. 2008;451:949-52. doi:10.1038/nature06802.
6. Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T., Sapp S.K., Ohman E.M., Brener S.J., Ellis S.G., Lincoff A.M., Topol E.J. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.

### 5. Изучение распространенности и вклада эпидемиологических параметров жировой болезни печени в заболеваемость и смертность российского населения. Исследование возможностей использования диагностических индексов для скрининга

Самой распространенной патологией в структуре заболеваний печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая патогенетически тесно связана с инсулинорезистентностью и ожирением [1-3]. Вокруг диагностики и названия НАЖБП более 20 лет продолжаются дебаты, в том числе о ее метаболической составляющей. Наконец, в недавно опубликованном (2020) международном экспертном консенсусном заявлении был предложен новый термин – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» и при-

ведены ее диагностические критерии [4-6]. Однако не во всех странах «новая» концепция была принята.

В виду своей синтропии, НАЖБП находится в центре внимания широкого круга специалистов (гепатологов, кардиологов, эндокринологов, диетологов и т.д.) [7, 8]. Такой интерес к проблеме обусловлен существованием тесной связи между наличием НАЖБП и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий и СД, что неоднократно было показано в ходе проспективных исследований [9]. Печень в условиях инсулинорезистентности и ожирения становится одновременно и «органом-мишенью», и источником проатерогенных молекул, роль которых в развитии асептического системного воспаления очевидна [10].

Для НАЖБП характерно бессимптомное течение заболевания, особенно на ранних стадиях, и зачастую болезнь диагностируется врачами случайно. В клинической практике, в качестве первой линии диагностики НАЖБП рекомендовано ультразвуковое исследование печени [1]. Однако, для проведения крупномасштабного скрининга в популяции, методы лучевой диагностики затратны и не всегда доступны, поэтому Европейскими ассоциациями EASL-EASD-EASO (European Association for the Study of the Liver – European Association for the Study of Diabetes – European Association for the Study of Obesity) было рекомендовано применение расчетных диагностических индексов и, в частности, индекса ожирения печени FLI (Fatty Liver Index) [5, 11].

Поскольку связь исходного уровня и измененного уровня печеночных ферментов со смертностью и заболеваемостью от конкретных причин тщательно не исследована, необходимы дополнительные исследования, особенно те, которые направлены на изучение измененных, уровней печеночных ферментов. Кроме того, отсутствие эпидемиологических знаний о причинах и вкладе факторов риска в увеличение распространенности ее в Российской Федерации, а также недостаточных представлениях о вкладе НАЖБП в заболеваемость (ССЗ, СД, ожирение и др.) и смертность, приводит к недооценке факторов риска.

Актуальность проблемы НАЖБП для медицинского сообщества трудно переоценить. В Российской Федерации с 2012 по 2019 гг., по данным национального регистра, число нуждающихся в трансплантации печени увеличилось в 4 раза – с 488 до 2 060 человек, соответственно [12, 13]. Недостаток знаний не может не влиять на качество оказываемой профилактической помощи населению и конкретному человеку, что в конечном итоге будет влиять на качество жизни, заболеваемость, смертность и экономические затраты не только в области медицины, но и на социальном уровне. Поэтому эпидемиологические, особенно проспективные исследования в области изучения причин и динамики развития НАЖБП, а также влияние ферментов печени на жизнь популяции имеют чрезвычайно актуальность.

## Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российского гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. 2016;26(2):24-42. doi:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
2. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022;94(2):216-53. doi:10.26442/00403660.2022.02.201363.
3. Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):880-8. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-14.
4. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology. 2020;158(7): 1999-2014. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
5. НАЖБП у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов (третья версия). Российское научное медицинское общество терапевтов. Научное общество гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 1-47. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
6. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в Российской популяции 25-64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):45-57. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600.
7. Pacana T., Fuchs M. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2012;16(3):599-613. doi:10.1016/j.cld.2012.05.008.
8. Драпкина О.М., Гацолоева Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Рос мед вести. 2010;2:72-8.
9. Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S., Kamel I.R. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. BMJ. 2011;343(7836):d6891. doi:10.1136/bmj.d6891.
10. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (the results of an open, multicentre prospective study observation DIREGL 01903 trial). The Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2014;24(4):32-8.
11. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guideline for the management of non-alcoholic liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). Hepatology. 2016;64:1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
12. Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Пасечников В.Д. и др. Определение приоритетности в выборе пациентов из листа ожидания для трансплантации печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(3):26-35. doi:10.15825/1995-1191-2020-3-26-35.
13. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;23(2):8-34. doi:10.15825/1995-1191-2010-2-8-34.

## 6. Региональные особенности популяционного и индивидуального здоровья в Российской Федерации

Развитие социально-экологических концепций поведения человека определило включение в причинно-следственную цепочку состояния здоровья индивида, наряду с биологическим компонентом (пол, возраст, генотип) и индивидуальными социальными характеристиками (уровень образования,



индивидуальный достаток, семейное положение), еще и «общественное производство болезней» в качестве важной составляющей [1]. Необходимость понимания того, как влияет социальное окружение, инфраструктура проживания и рабочей среды, общественные и законодательные нормы на состояние здоровья человека, осознается мировым научным сообществом, что потенцирует проведение соответствующих исследований. В соответствии с социально-экологической моделью [2], поведение человека обусловлено сложными и динамическими взаимосвязями между индивидуальными, социальными и физическими факторами среды обитания и, соответственно, последние формируют образ жизни и уровень здоровья человека в контексте своей специфики.

К настоящему времени в научном мировом сообществе существует большой пласт эпидемиологических данных по влиянию характеристик среды обитания на состояние здоровья человека. Так, систематический обзор американских исследований 1995-2014 гг. по зависимости состояния здоровья от параметров инфраструктуры района проживания, включил 259 работ [3]. Большинство из них опубликованы после 2003 г., а самый быстрый темп роста литературы за весь 20-летний период времени отмечается с середины 2000-х годов. Большинство подобных исследований сосредоточены на характеристиках небольших территорий, в переделах района проживания, почтовых, переписных участков, либо городских кварталах и общинах. Таким публикациям посвящены несколько концептуальных систематических обзоров и мета-анализов [4, 5]. С другой стороны, ряд крупных международных исследований, таких как, например, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) [6] или Prospective Urban and Rural Epidemiology study (PURE) [7], а также некоторые систематические обзоры [8] напротив, представляют межстрановые различия. Между тем, ряд исследователей полагают, что влияние территории проживания на индивидуальное здоровье может по-разному проявляться на нескольких уровнях, включая не только макроуровень (страны) и микроуровень (районы и сообщества), но и некий мезоуровень (крупные регионы внутри стран) [9].

Влиянию условий проживания на уровне крупных национальных территорий на различные показатели здоровья также уделяется определенное внимание. Например, в метаанализе многоуровневых исследований влияния территориального неравенства в доходах на смертность и самооценку здоровья, 13 из 28 работ были посвящены крупным территориям, национальным административным единицам первого уровня (в Великобритании и Шотландии – второго и третьего уровней) [7]. А, например, систематический обзор по ассоциациям территориального социально-экономического статуса с индивидуальной вовлеченностью в скрининг новообразований, из 19 исследований включил только 1 на уровне крупных территорий [9].

Необходимо отметить, что подавляющее большинство данных исследований проводится за рубежом. Российские исследования ограничиваются обозначением факта территориальных различий состояния здоровья. Таких исследований в Российской Федерации много. Однако, дальнейший анализ причин таких различий, как правило, не проводится. Соответственно, только констатация факта не позволяет использовать геопространственные и средовые факторы при фор-

мировании здоровьесберегающей политики. Проведенные ранее немногочисленные российские работы на материале исследования ЭССЕ-РФ [10-12] показали, что действительно территориальные особенности проживания оказывают существенное влияние на поведение человека в отношении здоровья, а также на вероятность наличия ряда заболеваний и синдромов. Данные исследования необходимо углублять с обоснованием практического учета полученных теоретических знаний влияния среды проживания на здоровье человека.

### Список литературы

1. Susser M., Susser E. Choosing a future for epidemiology: II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology. *Am J Public Health*. 1996;86:674-677. doi:10.2105/ajph.86.5.674.
2. Algren M.H., Bak C.K., Berg-Beckhoff G., Andersen P.T. Health-risk behaviour in deprived neighbourhoods compared with non-deprived neighbourhoods: A systematic literature review of quantitative observational studies. *PLoS One*. 2015;10:e0139297. doi:10.1371/journal.pone.0139297.
3. Corsi D.J., Subramanian S.V., Chow C.K., et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Baseline characteristics of the household sample and comparative analyses with national data in 17 countries. *Am Heart J*. 2013;166:636-646.e4. doi:10.1016/j.ahj.2013.04.019.
4. Lindo J.M. Aggregation and the estimated effects of economic conditions on health. *J Health Econ*. 2015;40:83-96. doi:10.1016/j.jhealeco.2014.11.009.
5. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100.
6. Bryden F., Roberts B., McKee M., Petticrew M. A systematic review of the influence on alcohol use of community level availability and marketing of alcohol. *Health Place*. 2012;18:349-357. doi:10.1016/j.healthplace.2011.11.003.
7. Gruenewald P.J. Regulating availability: how access to alcohol affects drinking and problems in youth and adults. *Alcohol Res Health*. 2011;34:248-256.
8. Mair C., Frankeberger J., Gruenewald P.J., et al. Space and place in alcohol research. *Curr Epidemiol Rep*. 2019;6:412-422. doi:10.1007/s40471-019-00215-3.
9. Ayuka F., Barnett R. Place effects on alcohol consumption: A literature review. *J Addict Res Ther*. 2015;6:207. doi:10.4172/2155-6105.1000207.
10. Зеленина А.А., Шальнова С.А., Муромцева Г.А. и др. Региональная депривация и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по Фрамингемской шкале: данные ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):49-58. doi:10.17116/profmed20232601149.
11. Maksimov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Regional living conditions and the prevalence, awareness, treatment, control of hypertension at the individual level in Russia. *BMC Public Health*. 2022;22:202. doi:10.1186/s12889-022-12645-8.
12. Максимов С.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Влияние региональных особенностей проживания на среднесрочные сердечно-сосудистые исходы: проспективный этап исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2965. doi:10.15829/1728-8800-2021-2965.

### 7. Оптимизация моделей индивидуального риска здоровью с учетом региональных условий проживания населения Российской Федерации

Заболеваемость и смертность населения Российской Федерации, несмотря на тенденцию к улучшению с середины 2000-х годов, тем не менее, остаются весьма высокими и значительно превышают аналогичные показатели в развитых странах. Основной вклад в смертность населения вносят ХНИЗ, развитие и исход которых преимущественно зависят от индивидуального профиля факторов риска, профилактическое воздействие на которые может замедлить



развитие заболеваний как до, так и после появления клинических симптомов. В связи с этим, одним из «краеугольных камней» профилактики ХНИЗ является адекватная оценка индивидуального профиля факторов риска, что позволяет переходить к дальнейшим этапам профилактики [1, 2].

В практическом здравоохранении оценка индивидуального риска осуществляется по специально разработанным шкалам, включающим в себя наиболее значимые факторы риска. Однако, вследствие генетических, поведенческих, традиционных, средовых различий населения, модели (шкалы), разработанные на одной популяции, далеко не всегда способны хорошо предсказывать исходы в другой популяции [3]. Характерным примером являются шкалы сердечно-сосудистого риска. Так, начиная с Фремингемского исследования в США и разработанной в 1994 г. одноименной шкалы сердечно-сосудистого риска, в мире появилось большое количество аналогичных шкал. Это связано с тем, что, как оказалось, модель (шкала), разработанная на одной популяции, далеко не всегда способна хорошо предсказывать сердечно-сосудистые исходы в другой популяции. Это явилось одним из основных мотивов разработки в Европе собственной шкалы сердечно-сосудистого риска, что и было сделано в 2003 году, когда была представлена шкала SCORE [4]. Однако, популяционная неоднородность европейских государств определила необходимость разработки двух вариантов шкалы SCORE: одна для стран с низким, другая – для стран с высоким и очень высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности (куда входит и Российская Федерация). Обновленная шкала SCORE II, представленная в 2021 г., оперирует уже четырьмя вариантами для групп стран с разным уровнем сердечно-сосудистой смертности [5].

Помимо градуировки самих шкал индивидуального риска, учет национальных особенностей осуществляется и на уровне отдельных стран, путем валидации, корректировки и калибровки шкал. Например, по шкале SCORE внешняя проверка и корректировка к национальным особенностям осуществлялась в Нидерландах, Норвегии, Австрии, Исландии, Польше, Чехии, Греции [6-9]. Калибровка шкал риска здоровью в таких случаях основывается на корректировке риска к национальному уровню смертности. Однако, в ряде стран пришли к выводу о необходимости не только национальной калибровки шкал риска, но и включения в шкалы риска средовых (территориальных) особенностей проживания в пределах отдельных стран, к слову сказать, гораздо менее различающихся территориально, чем Российская Федерация. В Российской Федерации отсутствуют как национальная калибровка шкал риска, так и учет региональных особенностей при оценке индивидуального риска. При этом, многочисленные зарубежные научные данные свидетельствуют о целесообразности учета территориальных особенностей проживания, в первую очередь, социально-экономических, при оценке риска здоровью. Теоретические исследования, выполненные в последние годы в Российской Федерации [10-12], также свидетельствуют о зависимости различных индивидуальных показателей здоровья от региональных условий проживания: социально-экономических, демографических, климатогеографических, промышленных и экологических. Следовательно, зарубежные и российские теоретические данные, а также зарубежные практические наработки калибровки шкал индиви-

дуального риска к условиям проживания, с одной стороны свидетельствуют о довольно высокой степени разработанности этого направления, а, с другой стороны, о возможности и, даже о необходимости, проведения таких исследований в Российской Федерации.

### Список литературы

1. Willis A., Davies M., Yates T., Khunti K. Primary prevention of cardiovascular disease using validated risk scores: a systematic review. *J R Soc Med.* 2012;105(8): 348-356. doi:10.1258/jrsm.2012.110193.
2. Cooney M.T., Dudina A.L., Graham I.M. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1209-1227. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.020.
3. van Houwelingen H.C. Validation, calibration, revision and combination of prognostic survival models. *Stat Med.* 2000;19(24):3401-3415. doi:10.1002/1097-0258(20001230)19:24<3401::aid-sim554>3.0.co;2-2.
4. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
5. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
6. Panagiotakos D.B., Fitzgerald A.P., Pitsavos C. et al. Statistical modelling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the HellenicSCORE (a calibration of the ESC SCORE project). *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2):55-63.
7. Panagiotakos D.B., Georgousopoulou E.N., Fitzgerald A.P., et al. Validation of the HellenicSCORE (a Calibration of the ESC SCORE Project) Regarding 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 2015; 56(4):302-8.
8. Nilsen A., Hanssen T.A., Lappegård K.T., et al. Change in cardiovascular risk assessment tool and updated Norwegian guidelines for cardiovascular disease in primary prevention increase the population proportion at risk: the Tromsø Study 2015-2016. *Open Heart.* 2021;8(2):e001777. doi:10.1136/openhrt-2021-001777.
9. Vikhрева O., Pajak A., Broda G., et al. SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results. *Eur Heart J.* 2014;35(9):571-577. doi:10.1093/eurheartj/eh189.
10. Зеленина А.А., Шальнова С.А., Муромцева Г.А. и др. Региональная депривация и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по Фрамингемской шкале: данные ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина.* 2023;26(1):49-58. doi:10.17116/profmed20232601149.
11. Maksimov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Regional living conditions and the prevalence, awareness, treatment, control of hypertension at the individual level in Russia. *BMC Public Health.* 2022;22:202. doi:10.1186/s12889-022-12645-8.
12. Максимов С.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Влияние региональных особенностей проживания на среднесрочные сердечно-сосудистые исходы: проспективный этап исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2965. doi:10.15829/1728-8800-2021-2965.

### 1.2. Популяционная профилактика

#### 1. Оценка влияния факторов среды обитания на формирование пищевых привычек

За последние десятилетия произошли кардинальные изменения в местной пищевой среде, которые привели к повышению энергетической ценности продуктов питания и появлению возможностей для питания вне дома [1]. Местная

пищевая среда обычно измеряется с точки зрения различных типов точек питания, включая супермаркеты, магазины, точки быстрого питания и рестораны, доступные для людей по месту жительства, работы или учебы, плотности точек питания и их размещения, соотношения здоровых и нездоровых точек питания [2]. Переход от традиционного рациона питания к рациону, состоящему из рафинированных и энергетически насыщенных продуктов, способствует росту распространенности ожирения и алиментарнозависимых ХНИЗ [3]. Эти факторы не только снижают качество и продолжительность жизни людей, но и увеличивают нагрузку на систему здравоохранения и экономику, а также на общество в целом.

В мире накоплен значительный опыт проведения подобных исследований, поэтому важно его анализировать, для выработки подходов к организации собственных исследований и последующего обоснования целевых мер для укрепления здоровья, и разработки рекомендаций по формированию жилых зон населенных пунктов, способствующих ведению здорового образа жизни и сохранению здоровья.

За последние десятилетия в большинстве стран мира наряду с высокими темпами роста распространенности ожирения и алиментарнозависимых заболеваний, наблюдается прогрессивный рост, как числа, так и плотности точек продажи продуктов питания и напитков [4, 5]. К традиционным торговым точкам относят предприятия розничной торговли (магазины по месту жительства, торговые лавки, продовольственные рынки и супермаркеты) и предприятия общественного питания (кафе и рестораны, рестораны быстрого питания, точки продажи фаст-фуда, круглосуточные продовольственные магазины и гастрономы) [6–8]. Кроме того, за последние годы значительно увеличилось количество непродовольственных заведений, предлагающих продукты питания и напитки, такие как тренажерные залы, прачечные, парикмахерские, автозаправочные станции и др. [9].

Пространственное расположение, тип и плотность точек питания влияет на рацион питания населения, определяя индивидуальное пищевое поведение [10]. Некоторые исследования выявили связь между нездоровым питанием и/или избыточной массой тела и составом пищевых продуктов в торговых точках [11, 12]. В ряде исследований сообщалось о связи между потреблением нездоровой еды, неблагоприятными последствиями для здоровья и средой, где преобладают рестораны быстрого питания, еда навынос и небольшие магазины с меньшим выбором продуктов питания [13, 14]. В свою очередь, среда с преобладанием таких типов торговых точек, как супермаркеты, продуктовые магазины и рестораны, была связана с более здоровым питанием, пищевым поведением и снижением показателей избыточной массы тела и ожирения. В исследовании, проведенном в Австралии [15], оценивалась связь между местной средой и качеством питания с использованием индексов, разработанных для измерения этих двух параметров. Объем исследуемой выборки включал 2 000 домохозяйств в 10 австралийских пригородах. Индекс розничной продовольственной среды (чем выше показатель, тем больший вред для здоровья) показал значительную связь с потреблением продуктов с высоким содержанием добавленной соли ( $p=0,04$ ). Среда, в которой преобладали точки общественного питания, считающиеся «бо-

лее здоровыми», была связана с более здоровым питанием, о чем свидетельствует высокое потребление фруктов, овощей и воды, а также низкое потребление продуктов с высоким содержанием добавленного сахара и соли.

Доступность здоровых и нездоровых вариантов в местной пищевой среде играет ключевую роль в принятии решений о покупке продуктов питания. Большое расстояние до супермаркетов и круглосуточных продовольственных магазинов ведет к снижению качества питания [16], а отсутствие крупных высококачественных супермаркетов вынуждает потребителей делать покупки за пределами своего района [17].

Рацион питания людей зависит также от ассортимента продуктов в ближайших магазинах. Так, наличие в магазинах фруктов, овощей и мяса является ключевым фактором выбора продуктового магазина [18]. В местных продуктовых магазинах и мини-маркетах зачастую предлагаются нездоровые продукты питания, а также сигареты и алкоголь [19].

Кроме того, на выбор покупателей существенно влияет способ выкладки товаров на прилавках. Сладости обычно выкладываются в пределах досягаемости детей и в кассовых зонах. Другой способ повышения объемов продаж – увеличение размера упаковок продуктов. Исследование, проведенное в Дании [20], свидетельствует о том, что размеры порций коммерческих, высокоэнергетических продуктов, безалкогольных напитков и продуктов быстрого приготовления увеличились, в особенности за последние десятилетия; количество предлагаемых бакалейными магазинами и супермаркетами больших упаковок пищевых продуктов также значительно увеличилось; обычные рестораны и рестораны быстрого питания в конкурентной борьбе за клиента предлагают так называемые «комплексные обеды» с увеличенным размером порций.

На выбор пищевых продуктов потребителями влияют также маркетинг и рекламные акции торговых точек, а также сведения, распространяемые посредством маркировки продуктов питания.

Соотношение ресторанов быстрого питания и продуктовых магазинов, расположенных в жилых районах, является важным фактором соблюдения рекомендации ВОЗ по потреблению свежих фруктов и овощей. Проведенное исследование в Гонконге [21] с целью изучить связь между розничной торговлей продуктами питания и потреблением фруктов и овощей среди взрослого населения ( $n=1997$ ) выявило статистически значимую ассоциацию недостаточного потребления фруктов (ОШ=1,36; 95% ДИ 1,04-1,78) и овощей (ОШ=1,72; 95% ДИ 1,11-2,68) с высокой плотностью размещения ресторанов быстрого питания.

Исследование взрослого населения ( $n=5611$ , с 2008 по 2010 гг.) в Бразилии [22] выявило связь между доступом к продовольственным магазинам и потреблением фруктов, бобовых и овощей. Самые высокие показатели потребления этих продуктов наблюдались в регионах с более высоким уровнем доходов.

В исследовании, проведенном в Канаде [23], потребление овощей и фруктов оценивалось с учетом количества времени, которое участники проводили дома. За первичный критерий оценки принималась частота потребления фруктов и овощей в день. Вся выборка была разделена на три равные подгруппы в зависимости от времени, проводимого дома. Была обнаружена ассоциация между плотностью размещения продовольственных магазинов в жилых

районах и потреблением фруктов и овощей для тех подгрупп участников, которые проводят дома 8 и 12 часов. Для подгруппы участников, которые проводят меньше всего времени, в среднем менее 5 часов, такой связи выявлено не было.

Высокая плотность заведений быстрого питания и повсеместный маркетинг этих продуктов, высокая стоимость свежих овощей и фруктов по сравнению с фастфудом, а также недостаток времени на приготовление пищи являются препятствиями для соблюдения рекомендации в отношении регулярного потребления овощей и фруктов [24].

Таким образом, представленные факты свидетельствуют о потенциальной возможности позитивных изменений пищевых привычек населения на основе проведения исследования по оценке существующей инфраструктуры и разработке программ, направленных на создание здоровой среды обитания.

### Список литературы

1. Story M., Kaphingst K., Robinson-O'Brien R. et al. Creating healthy food and eating environments: policy and environmental approaches. *Annu Rev Public Health.* – 2008. – Vol. 29. P. 253–272.
2. Holsten J.E. Obesity and the community food environment: a systematic review. *Public Health Nutr.* – 2009. – Vol.12. No.3. P. 397–405.
3. Fardet A., Boirie Y. Associations between diet-related diseases and impaired physiological mechanisms: a holistic approach based on meta-analyses to identify targets for preventive nutrition. *Nutrition Reviews.* – 2013. – Vol. 71. No. 10. P. 643–656.
4. Wang M., Cubbin C., Ahn D. et al. Changes in neighbourhood food store environment, food behaviour and body mass index, 1981–1990. *Public Health Nutr.* – 2008. – Vol. 11. No. 9. P. 963–970.
5. James P., Seward M., James O'Malley A. et al. Changes in the food environment over time: examining 40 years of data in the Framingham Heart Study. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* – 2017. – Vol. 14. No. 1. P.84.
6. Malambo P., Kengne A., De Villiers A. et al. Built Environment, Selected Risk Factors and Major Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review. *PLoS One.* – 2016. – Vol.11 No.11. P. e0166846.
7. Caspi C., Sorensen G., Subramanian S. et al. The local food environment and diet: a systematic review. *Health Place.* – 2012. – Vol. 18. No. 5. P. 1172–1187.
8. Cobb L., Appel L., Franco M. et al. The relationship of the local food environment with obesity: a systematic review of methods, study quality, and results // *Obesity (Silver Spring).* – 2015. – Vol. 23. No. 7. P. 1331–1344.
9. Lucan S., Maroko A., Patel A. Change in an urban food environment: storefront sources of food/drink increasing over time and not limited to food stores and restaurants. *J. Acad. Nutr. Diet.* – 2018. – Vol. 118. No. 11. P. 2128–2134.
10. Bucher T., Collins C., Rollo M. et al. Nudging consumers towards healthier choices: A systematic review of positional influences on food choice. *Br. J. Nutr.* – 2016. – Vol. 115. P. 2252–2263.
11. Laska M., Hearst M., Forsyth A. et al. Neighbourhood food environments: Are they associated with adolescent dietary intake, food purchases and weight status? *Public Health Nutr.* – 2010. – Vol. 13. P. 1757–1763.
12. Caldwell E., Kobayashi M., Dubow W. et al. Perceived access to fruits and vegetables associated with increased consumption. *Public Health Nutr.* – 2009. – Vol. 12. P. 1743–1750.
13. Lee H. The role of local food availability in explaining obesity risk among young school-aged children. *Soc. Sci. Med.* 2012;74:1193–1203.
14. Drewnowski A., Moudon A., Jiao J. et al. Food environment and socioeconomic status influence obesity rates in Seattle and in Paris. *Int. J. Obes.* – 2014. – Vol. 38. P. 306–314.

15. Moayyed H., Kelly B., Feng X. et al. Is Living near Healthier Food Stores Associated with Better Food Intake in Regional Australia? *Int J Environ Res Public Health*. — 2017. — Vol. 14. No. 8. P. 884.

16. Inglis V., Ball K., Crawford D. Why do women of low socioeconomic status have poorer dietary behaviours than women of higher socioeconomic status? A qualitative exploration. *Appetite*. — 2005. — Vol. 45. No. 3. P. 334-43.

17. Munoz-Plaza C., Filomena S., Morland K. Disparities in food access: inner-city residents describe their local food environment. *J Hunger Environ Nutr*. — 2008. — Vol. 2. P. 51-64.

18. Piacentini M. Diversity in deprivation: exploring the grocery shopping behaviour of disadvantaged consumers [текст]. Piacentini M., Hibbert S., Al-Dajani H. *Int Rev Retail Distrib Consum Res*. — 2001. — Vol. 11. No. P. 141-158.

19. Freedman D. Local food environments: they're all stocked differently. *Am J Community Psychol*. — 2009. — Vol. 44. No. 3-4. P. 382-93.

20. Matthiessen J., Fagt S., Biloft-Jensen A. et al. Size makes a difference. *Public Health Nutr*. — 2003. — Vol. 6. No. 1. P. 65-72.

21. Zhang T., Huang B. Local Retail Food Environment and Consumption of Fruit and Vegetable among Adults in Hong Kong. *J Environ Res Public Health*. — 2018. — Vol. 15. No. 10. P. 22-47.

22. Pessoa Cristine M., Loures Mendes L., Teixeira Caiaffa W. et al. Availability of food stores and consumption of fruit, legumes and vegetables in a Brazilian urban area. *Nutr Hosp*. — 2014. — Vol. 17. No. 31-3. P. 1438-1443.

23. Chum A., Farrell E., Vaivada T. et al. The effect of food environments on fruit and vegetable intake as modified by time spent at home: a cross-sectional study. *BMJ Open*. — 2015. — Vol. 4. No. 5-6. P.e006200.

24. Gerritsen S., Renker-Darby A., Harré S. et al. Improving low fruit and vegetable intake in children: Findings from a system dynamics, community group model building study. *PLoS One*. — 2019. — Vol. 14. No. 8. P. e0221107.

## **2. Изучение влияния среды обитания на распространенность ожирения**

За последние десятилетия произошли кардинальные изменения в местной пищевой среде, которые привели к повышению энергетической ценности продуктов питания и появлению возможностей для питания вне дома [1]. Местная пищевая среда обычно измеряется с точки зрения различных типов точек питания, включая супермаркеты, магазины, точки быстрого питания и рестораны, доступные для людей по месту жительства, работы или учебы, плотности точек питания и их размещения, соотношения здоровых и нездоровых точек питания [2]. Переход от традиционного рациона питания к рациону, состоящему из рафинированных и энергетически насыщенных продуктов, способствует росту распространенности ожирения и алиментарнозависимых ХНИЗ [3]. Эти факторы не только снижают качество и продолжительность жизни людей, но и увеличивают нагрузку на систему здравоохранения и экономику, а также на общество в целом.

Все большее число людей имеют возможность питаться вне дома, особенно в ресторанах быстрого питания, которые работают в системе транснациональных ресторанных сетей, предлагающих ограниченное число блюд, приготовленных быстро. Частое посещение ресторанов быстрого питания ассоциировано с нездоровыми пищевыми привычками, избыточной массой тела и ожирением [4-7].

Формирование пищевых привычек детей тесно связано с особенностями пищевых установок родителей; в школьном и подростковом возрасте доминирующую роль начинают играть сверстники и социальное окружение. Как показали



исследования, проведенные в Канаде [8], многое зависит от того, какие объекты располагаются вблизи мест проживания семей с детьми. Дети, живущие в местах, рядом с которыми (в шаговой доступности) есть парк и магазины розничной торговли, в меньшей степени подвержены риску ожирения. В исследовании также учитывались такие факторы, как наличие автомашины в семье, плотность населения в определенном районе, расстояние до магазинов, удаленность от парков и степень защищенности жилого квартала. Результаты исследования показали, что среди обследованных детей 21% имели избыточную массу тела и 5% ожирение. При этом процентное соотношение детей с ожирением и предожирением оказалось гораздо выше в тех районах города, которые были удалены от парков и розничных торговых точек. Таким образом, среда, способствующая двигательной активности, является важным фактором предотвращения развития ожирения у детей, и, напротив, среда, не располагающая к прогулкам, служит фактором риска ожирения.

Показатели ожирения среди сельских подростков выше по сравнению с городскими подростками [9]. С целью изучить возможные механизмы этого неравенства, американские исследователи проанализировали прямое и косвенное влияние моделей покупки продуктов питания, домашней и школьной средой питания на рацион питания сельских подростков. Опрос был проведен среди участников ( $n=432$ ) в восьми сельских средних школах. У 55% детей был выявлен нормальный вес, у 24% – избыточный вес, а 21% страдали ожирением. Выявлена прямая связь между привычкой покупки нездоровой пищи (преимущественно фастфуда) и потреблением большого количества добавленного сахара  $OШ=2,41$  (95% ДИ 0,99, 3,82).

Таким образом, хотя на развитие ожирения оказывает влияние целый ряд причин (биологических, индивидуальных), факторы среды обитания являются ключевыми для его быстрого развития. В этой связи изучение и оценка влияния среды обитания на распространенность ожирения, а также методов их изучения представляется весьма актуальной для принятия научно-обоснованных решений по разработке и внедрению мероприятий, направленных на снижение распространенности ожирения на муниципальном, региональном и национальном уровнях.

### Список литературы

1. Story M., Kaphingst K., Robinson-O'Brien R. et al. Creating healthy food and eating environments: policy and environmental approaches. *Annu Rev Public Health.* – 2008. – Vol. 29. P. 253-272.
2. Holsten J.E. Obesity and the community food environment: a systematic review. *Public Health Nutr.* – 2009. – Vol.12. No.3. P. 397-405 .
3. Fardet A., Boirie Y. Associations between diet-related diseases and impaired physiological mechanisms: a holistic approach based on meta-analyses to identify targets for preventive nutrition. *Nutrition Reviews.* – 2013. – Vol. 71. No. 10. P. 643–656.
4. Li F., Harmer P., Cardinal B. et al. Obesity and the built environment: does the density of neighborhood fast-food outlets matter? *Am J Health Promot.* – 2009. – Vol. 23. No. 3. P. 203-209.
5. Hollands S., Campbell M., Gilliland J. et al. Association between neighbourhood fast-food and full-service restaurant density and body mass index: a cross-sectional study of Canadian adults. *Can J Public Health.* – 2014. – Vol. 105. No. 3. P. 172-8.
6. Zenk S., Ment z G., Schulz A. et al. Longitudinal Associations Between Observed and Perceived Neighborhood Food Availability and Body Mass Index in a Multiethnic Urban Sample. *Health Educ Behav.* – 2017. – Vol. 44. No. 1. P. 41-51.

7. Larson N., Neumark-Sztainer D., Laska M., et al. Young adults and eating away from home: associations with dietary intake patterns and weight status differ by choice of restaurant. J Am Diet Assoc. - 2011. - Vol. 111. No. 11. P. 696-703.

8. An R., Yang Y., Hoschke A. et al. Influence of neighbourhood safety on childhood obesity: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Obes Rev. – 2017. – Vol. 11. P. 1289-1309.

9. Gustafson A., Jilcott Pitts S., McDonald J. et al. Direct Effects of the Home, School, and Consumer Food Environments on the Association between Food Purchasing Patterns and Dietary Intake among Rural Adolescents in Kentucky and North Carolina, 2017. Int J Environ Res Public Health. – 2017. – Vol. 14. No. 10. P. 1255.

### **3. Изучение и анализ ассоциаций плотности точек продажи табака и распространенности курения**

Потребление табака является одним из значимых факторов риска развития ХНИЗ и смерти от этих заболеваний. Высокая плотность точек по продаже табачной продукции ассоциирована с увеличением интенсивности курения как среди взрослого, так среди подросткового населения, а также увеличением вероятности пассивного курения.

При высокой плотности точек продажи табачных изделий у людей может сложиться впечатление о доступности табачных изделий, простоты их покупки, а также представление о том, что курение является обычным и приемлемым явлением. В австралийском исследовании, проведенном с 2009 по 2011 гг., проанализировали связь между статусом курения и плотностью точек по продаже табака, с социально-экономическим статусом района и расположением школ [1]. В результате плотность табачных магазинов была значимо и положительно связана с индивидуальным статусом курения (ОШ=1,11 95% ДИ 1,02-1,21). Плотность табачных магазинов вокруг школ составила 1,53 на 1000 человек, что является выше, чем аналогичный показатель по штату. Концентрация точек продажи табака выше в неблагополучных районах.

Розничные магазины по продаже табачных изделий чаще встречаются в районах, где проживает больше несовершеннолетних [2] и расположенных ближе к школам [1]. В исследовании, проведенном с декабря 2017 по январь 2018 гг. в г. Денпасар (Индонезия) измерялась плотность расположения розничных точек по продаже табачной продукции путем географического картографирования и опроса продавцов [3]. В результате обнаружили, что 9,7% школ имеют по крайней мере одну точку по продаже табака в радиусе 25 м, 68,6% школ – в радиусе 100 м, и почти все школы (96,8%) – в радиусе 250 м. Около 60% продавцов, чьи магазины располагались на расстоянии не более 250 м от школ, признались, что продавали табачную продукцию несовершеннолетним. Продавцы розничных магазинов, которые располагались дальше от школ, с меньшей вероятностью продавали табачную продукцию несовершеннолетним.

Влияние плотности точек продажи табака вокруг дома на вероятность курения подростков была подтверждена в метаанализе 11 исследований [4], позже сходная ассоциация была получена в метаанализе 35 исследований лиц молодого возраста [5]. Один из механизмов повышения вероятности курения подростков при высокой плотности и близости к дому точек продажи табака может быть то, что они часто видят курящих сверстников [6].



В 2018 г. в штате Нью-Йорк изучалась близость расположения точек по продаже табака к медицинским центрам [7]. Плотность розничных точек колебалась от 0 до 41 на одну квадратную милю. В крупных мегаполисах насчитывалось 21,74 ( $p < 0,0001$ ) розничных продавцов на одну квадратную милю, ближайшая точка находилась на расстоянии 0,17 мили (около 230 м) от медицинского учреждения. В сельской местности этот показатель был ниже и соответствовал 0,17, ближайшая из них располагалась на расстоянии 0,72 мили (около 1,15 км).

Плотность расположение точек по продаже электронных сигарет и систем нагревания табака также способствует курению среди как взрослого, так и подросткового населения. В 2014-2015 гг. 27% учащихся средних школ в Квебеке сообщили, что использовали электронные сигареты в течение своей жизни, а 8% сообщили, что использовали их в течение последних 30 дней [9]. В штате Техас 40% магазинов по продаже электронных сигарет находились в менее чем 0,5 милях от средних школ [10].

В России 23.02.2013 вступил в силу Федеральный закон № 15-ФЗ, запрещающий рекламу и стимулирование продаж табачных изделий, запрещающий курение на территории и в помещениях, предназначенных для оказания образовательных, медицинских услуг, а так же на расстоянии менее 15 метров от входов железнодорожных вокзалов, аэропортов [11], а в июле 2020 г. Госдума прировняла электронные сигареты и кальяны к табачным изделиям.

В этой связи представляется важным изучение и анализ ассоциаций плотности точек продажи табака и распространенности курения, а также мониторинг исполнения Федерального закона № 15-ФЗ.

### Список литературы

1. Marashi-Pour S., Cretikos M., Lyons C. et al. The association between the density of retail tobacco outlets, individual smoking status, neighbourhood socioeconomic status and school locations in New South Wales, Australia. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*. – 2015. – Vol. 12. No. P. 1-7.
2. Loomis B.R., Kim A.E., Goetz J.L. et al. Density of tobacco retailers and its association with sociodemographic characteristics of communities across New York. *Public Health*. – 2013. – Vol. 127. No. 4. P. 333-338.
3. Astuti P.A.S., Mulyawan K.H., Sebayang S.K. et al. Cigarette retailer density around schools and neighbourhoods in Bali, Indonesia: A GIS mapping. *Tobacco Induced Diseases*. – 2019. – Vol. 5. No. 17. P. 55.
4. Finan L.J., Lipperman-Kreda S., Abadi M. et al. Tobacco outlet density and adolescents' cigarette smoking: a meta-analysis. *Tobacco Control*. – 2019. – Vol. 28. No. 1. P. 27-33.
5. Marsh L., Vaneckova P., Robertson L. et al. Association between density and proximity of tobacco retail outlets with smoking: A systematic review of youth studies. *Health Place*. – 2021. Vol. 67. P. 102275.
6. Kowitt S.D., Lipperman-Kreda S. How Is Exposure to Tobacco Outlets Within Activity Spaces Associated With Daily Tobacco Use Among Youth? A Mediation Analysis. *Nicotine and Tobacco Research*. – 2020. – Vol. 22. No. 6. P. 958–966.
7. Anesetti-Rothermel A., Romberg A.R., Willett J.G. et al. The availability of retail tobacco near federally qualified healthcare facilities and addiction treatment centers in New York State // *Preventive Medicine Reports*. – 2019. – Vol. 17. P. 100989.
8. Bostean G., Sanchez L., Lippert A. Sociodemographic disparities in e-cigarette retail environment: Vape stores and census tract characteristics in Orange County, CA. *Health Place*. – 2018. - Vol. 50. P. 65–72.

9. Chido-Amajuoyi O.G., Ozigbu C.E., Zhang K. School proximity and census tract correlates of e-cigarette specialty retail outlets (vape shops) in central Texas. Preventive Medicine Reports. – 2020. – Vol. 18. P. 101079.

10. Lasnier B., Montreuil A. Electronic cigarette use among students in Quebec and the rest of Canada: 2014-2015 (in French). Montréal (QC): Institut national de santé publique du Québec. – 2017. – Vol. 39. No. 8/9. P. 257–266.

11. Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» от 23.02.2013 № 15-ФЗ – 2021. – URL:[http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_142515/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/) (дата обращения 17.09.2021).

#### **4. Оценка влияния среды обитания на потребление алкоголя**

Пагубное потребление алкоголя является одним из основных факторов риска ХНИЗ. Высокая плотность точек по продаже алкоголя ассоциирована с увеличением потребления алкоголя, как среди взрослого населения [1], так и среди подростков [2], с вождением в нетрезвом виде и количеством дорожно-транспортных происшествий [3, 4], травм [5], насильственных преступлений [6], риском развития острых и хронических заболеваний [7]. В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, проанализирована связь между плотностью точек по продаже алкоголя с уровнем его употребления по всей стране [1]. Употребление более пяти порций алкоголя за один прием (1 порция алкоголя содержит 10 г этанола) статистически ассоциировалось с плотностью расположения магазинов, продающие алкогольные напитки для потребления в других местах (off-licences), (ОШ=1,038, 95% ДИ 1,004-1,074), баров (ОШ=1,014, 95% ДИ 0,998-1,030), клубов (ОШ=1,056, 95% ДИ 0,998-1,118).

Дорожно-транспортный травматизм – это ведущая причина смерти в возрастной группе от 5 до 29 лет в Европейском регионе ВОЗ [8]. В 50 городах США проанализирована взаимосвязь между употреблением алкоголя водителем и ДТП в период с 2001 по 2008 гг. [4]. Результаты продемонстрировали, что количество дорожно-транспортных происшествий было ассоциировано с количеством точек розничной продажи алкоголя и с плотностью баров (ОШ=2,256, 95% ДИ 1,187-4,125). Увеличение количества магазинов по продаже алкоголя на 10% связано с увеличением общего количества дорожно-транспортных происшествий на 2,8%, а увеличение количества баров на 10% было ассоциировано с повышением общего количества дорожно-транспортных происшествий на 1,5%, в том числе в состоянии алкогольного опьянения – на 4,3% и дорожно-транспортных происшествий с одной машиной в ночное время – на 10,3%. Полученные результаты демонстрируют, что вождение в нетрезвом виде опасно как для самого водителя, так и других участников дорожного движения.

Исследование, проведенное в Атланте (США), было направлено на оценку влияния изменения плотности точек по продаже алкогольсодержащих напитков и случаев насильственных преступлений [6]. Сравнивался период до вмешательства (1997-2002 гг.) и период после рекомендации целевой группы по профилактической работе общин (CPSTF, Community Preventive Services Task Force) регулировать плотность точек по продаже алкоголя (2003-2007 гг.). Результаты продемонстрировали, что 3% сокращение плотности точек по продаже алкоголя в исследуемом районе было связано с двукратным снижением количества на-

сильственных преступлений. В Сакраменто, Калифорнии, исследовали ассоциацию плотности точек по продаже алкоголя с количеством звонков в полицию, связанных с насилием со стороны партнера [9]. Результаты показали, что каждая дополнительная точка продажи алкоголя связана с увеличением количества звонков в полицию по поводу насилия примерно на 4%.

В исследовании Hippensteel et al определяли влияния нового земельного кода TransForm Baltimore на потенциальное перераспределение точек по продаже алкоголя в Балтиморе (правило 300 футов) [10]. Задачей было снизить концентрацию точек по продаже алкоголя в районах с неблагополучным населением. Сокращение точек продажи алкоголя на одну квинтиль будет ассоциировано с сокращением количества убийств на 51 в год, предотвращением экономических потерь в размере \$ 63,7 млн и предотвращением потерь 764 DALYs.

Чрезмерное употребление алкоголя ассоциировано с затратами ресурсов системы здравоохранения. В Англии высокая плотность расположения точек по продаже алкоголя связана с высокими показателями госпитализаций пациентов, как с острыми, так и с хроническими заболеваниями, ассоциированными с алкоголем (острая алкогольная интоксикация, преднамеренное самоотравление, психические и поведенческие расстройства и пр.) [11]. В исследовании Furr-Holden C.D.M., et al. изучалась взаимосвязь между плотностью точек по продаже алкоголя и ожидаемой продолжительностью жизни в Балтиморе (США) в 54 статистических районах с населением около 11 100 человек в 2011 г. [49]. Выявили, что при увеличении плотности точек по продаже алкоголя на 1 единицу ожидаемая продолжительность жизни уменьшалась на 7,3 лет ( $\beta = -7,34$ ,  $p < 0,001$ ).

В России согласно Федеральному закону от 22 ноября 1995 г. № 171-ФЗ запрещена розничная продажа алкоголя несовершеннолетним лицам [12]. Однако по мере увеличения точек по продаже алкоголя, продавцы испытывают давление со стороны конкурентов, что приводит к игнорированию законодательных мер, поскольку продажа алкоголя несовершеннолетним гарантирует, что их доход не уменьшится.

Таким образом, проведение исследований по изучению, оценки в целях регулирования количества точек по продаже алкоголя и ужесточения наказания за реализацию алкоголя несовершеннолетним должны стать приоритетными задачами укрепления общественного здоровья.

### Список литературы

1. Connor J., Kypri K., Bell M.L. et al. Alcohol outlet density, levels of drinking and alcohol-related harm in New Zealand: a national study. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2011. Vol. 65. No. 10. P. 841-846.
2. Finan L.J., Lipperman-Kreda S., Grube J.W. et al. Alcohol Marketing and Adolescent and Young Adult Alcohol Use Behaviors: A Systematic Review of CrossSectional Studies. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. – 2020. – Vol. 19. P. 42–56.
3. Ponicki W.R., Gruenewald P.J., Remer L.G. Spatial panel analyses of alcohol outlets and motor vehicle crashes in California: 1999-2008. *Accident analysis and prevention*. – 2013. – Vol. 55. P. 135-43.
4. Lipton R., Ponicki W.R., Gruenewald P.J. et al. Space-Time Analyses of Alcohol Outlets and Related Motor Vehicle Crashes: Associations at City and Census Block-Group Levels. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2018. – Vol. 42. No. 6. P. 1113-1121.
5. Hobday M., Meuleners L., Liang W. et al. Associations between alcohol outlets and emergency department injury presentations: effects of distance from the central business district. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. – 2016. – Vol. 40. No. 1. P. 43–48.

6. Zhang X., Hatcher B., Clarkson L. et al. Changes in Density of On-Premises Alcohol Outlets and Impact on Violent Crime, Atlanta, Georgia, 1997–2007. Preventing Chronic Disease. – 2015. – Vol. 12. P. 140-317.

7. Maheswaran R., Green M., Strong M. et al. Alcohol outlet density and alcohol related hospital admissions in England: a national small-area level ecological study. Addiction. – 2018. – Vol. 113. No. 11. P. 2051–2059.

8. Алкоголь и вождение: смертельно опасный праздничный коктейль [Электронный ресурс] – 2021. - URL: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/news/news/2011/drinkdriving-still-a-deadlyseasonal-cocktail> дата обращения 15.09.2021).

9. Cunradi C.B., Mair C., Ponicki W. et al. Alcohol outlets, neighborhood characteristics, and intimate partner violence: ecological analysis of a California city. Journal of Urban Health. – 2011. – Vol. 88. No. 2. P. 191–200.

10. Hippensteel C.L., Sadler R.C., Milam A.J. et al. Using Zoning as a Public Health Tool to Reduce Oversaturation of Alcohol Outlets: an Examination of the Effects of the New «300 Foot Rule» on Packaged Goods Stores in a Mid-Atlantic City. Prevention Science. – 2019. – Vol. 20. No. 6. P. 833–843.

11. Furr-Holden C.D.M., Nesoff E.D., Nelson V. et al. Understanding the relationship between alcohol outlet density and life expectancy in Baltimore City: The role of community violence and community disadvantage. Journal of Community Psychology. – 2019. – Vol. 47. No. 1. P. 63–75.

12. Федеральный закон о государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции. 22 ноября 1995 года № 171-ФЗ – 2021: - URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_8368/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8368/) (дата обращения 07.09.2021).

## **5. Изучение и оценка муниципальных программ укрепления общественного здоровья**

Здоровье населения может быть обеспечено только благодаря комплексным усилиям общества. Одной из ключевых форм, которую рекомендует ВОЗ, является развитие здоровых муниципалитетов на основе местного самоуправления, реализующих муниципальные программы по укреплению здоровья населения. Правительства многих стран призывают и поощряют муниципалитеты внедрять при разработке программ укрепления здоровья населения принцип учета здоровья во всех стратегиях – Health in All Policies (HiAP) [1, 2]. Комплексная политика общественного здравоохранения основана на межсекторальном сотрудничестве: интеграции в политику других ведомств, взаимодействия с разными социальными департаментами, волонтерами и неправительственными организациями. За последнее десятилетие в секторах здравоохранения было применено множество подходов к развитию здоровых муниципалитетов, найдены способы более эффективной работы с местными органами власти. Национальная политика в области общественного здравоохранения реализуется в муниципалитетах в соответствии с общими целями в отношении равного здоровья путем разработки показателей и применения наиболее эффективных стратегий согласно местным потребностям и условиям [2, 3].

На разработку мер по укреплению общественного здоровья на муниципальном уровне оказывают ключевое влияние не государственные системы здравоохранения, а политики, чиновники и неправительственные организации, обладающие характеристиками которых являются высокая приверженность, профессиональные навыки и влиятельное положение. Содействие институционализации местного органа общественного здравоохранения, повышение информированности в области общественного здоровья, получение финансиру-

ния – эти аспекты являются важными и необходимыми способами поддержки муниципальных мер в области общественного здравоохранения. Очевидно, что муниципалитеты с компетентным руководством и хорошо обученными исполнителями добиваются большего успеха в реализации мер и структурных преобразований, используя межсекторальное взаимодействие для скоординированных действий по укреплению здоровья населения.

Для продвижения политики, способствующей укреплению здоровья населения на муниципальном уровне, необходимо предоставление администрациям муниципалитетов информации, инструментов и персональной помощи для внедрения в городах и поселках кампаний по здоровому образу жизни: здоровому питанию/активному образу жизни и другим видам оздоровления. Примеры многих зарубежных исследований показывают позитивное влияние муниципальных программ на укрепление здоровья местного населения [4-16].

В настоящее время в связи с актуальностью разработок муниципальных программ укрепления общественного здоровья, направленных на борьбу с разными факторами риска развития ХНИЗ, представляет интерес изучение и применение успешных муниципальных практик в целях реализации одного из важнейших направлений федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включающее здоровое питание и отказ от вредных привычек» (Укрепление общественного здоровья) в Российской Федерации – разработка и реализация региональных/муниципальных программ укрепления общественного здоровья.

### Список литературы

1. Peters D., Harting J., van Oers H., Schuit J., de Vries N., Stronks K. Manifestations of integrated public health policy in Dutch municipalities. *Health Promot Int.* 2016;31(2):290-302. doi:10.1093/heapro/dau104.
2. Steenbakkers M., Jansen M., Maarse H., de Vries N. Challenging Health in All Policies, an action research study in Dutch municipalities. *Health Policy.* 2012;105(3):288-295. doi:10.1016/j.healthpol.2012.01.010.
3. Harris E., Wills J. Developing healthy local communities at local government level: lessons from the past decade. *Aust N Z J Public Health.* 1997;21(4):403-412. doi:10.1111/j.1467-842X.1997.tb01722.x.
4. Batista MDSA, Mondini L., Jaime P.C. Actions of the School Health Program and school meals in the prevention of childhood overweight: experience in the municipality of Itapevi, São Paulo State, Brazil, 2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2017;26(3):569-578. doi:10.5123/s1679-49742017000300014.
5. Guldbbrandsson K., Bremberg S., Bäck H. What makes things happen? An analysis of the development of nine health-promoting measures aimed at children and adolescents in three Swedish municipalities. *Soc Sci Med.* 2005; 61(11):2331-2344. doi:10.1016/j.socscimed.2005.07.023.
6. Kim H.J. Healthy City Kwachon 21 Project: a community health promotion programme in Korea. *Asia Pac J Public Health.* 2000;12:67-70.
7. Cruz A., Castillo Z., Pérez J., Abeledo A. A Woman-centered Educational Program for Primary Prevention of Lung Cancer in a Cuban Municipality, 2012-2013. *MEDICC Review.* 2015;17(4):44-47. doi:10.37757/MR2015.V17.N4.9.
8. Lipperman-Kreda S., Friend K.B., Grube J.W. Rating the effectiveness of local tobacco policies for reducing youth smoking. *The Journal of Primary Prevention.* 2014;35(2):85-91. doi:10.1007/s10935-013-0336-x.
9. Национальный проект «Демография» (Минтруд России). Ссылка активна на 25.11.20. Nacional'nyj proekt «Demografiya» (Mintrud Rossii). Accessed December 25, 2020. (In Russ.). <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography/4>.

10. Lerdal A., Celius E.H., Pedersen G. Prescribed exercise: a prospective study of health-related quality of life and physical fitness among participants in an officially sponsored municipal physical training program. *Journal Physical Act Health*. 2013;10(7):1016-1023. doi:10.1123/jpah.10.7.1016.

11. Wagemakers A., Corstjens R., Koelen M., Vaandrager L., Van't Riet H., Dijkshoorn H. Participatory approaches to promote healthy lifestyles among Turkish and Moroccan women in Amsterdam. *Promot Educ*. 2008;15(4):17-23. doi:10.1177/1025382308097694.

12. Salazar M.R., Espeche W.G., Aizpurúa M., Leiva Sisniegues B.C., Balbín E., Dulbecco C.A., Carbajal H.A. Blood pressure response to a community-based program and long-term cardiovascular outcome. *American Journal of Hypertension*. 2014;27(8):1061-1068. doi:10.1093/ajh/hpt240.

13. Kelly C., George J., Lanman E.R. Colorado Healthy Eating and Active Living Cities and Towns Campaign. *Am Journal Prev Med*. 2018;54(5)(suppl2):145-149. doi:10.1016/j.amepre.2017.11.014.

14. Bernabe-Ortiz A., Sal y Rosas V.G., Ponce-Lucero V., Cárdenas M.K., Carrillo-Larco R.M., Diez-Canseco F., Pesantes M.A., Sacksteder K.A., Gilman R.H., Miranda J.J. Effect of salt substitution on community-wide blood pressure and hypertension incidence. *Nature Medicine*. 2020;26:374-378. doi:10.1038/s41591-020-0754-2.

15. Peng Y.G., Li W., Wen X.X., Li Y., Hu J.H., Zhao L.C. Effects of salt substitutes on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;100(6):1448-1454. doi:10.3945/ajcn.114.089235.

16. Silver M., Bediako A., Capers T., Kirac A., Freudenberg N. Creating Integrated Strategies for Increasing Access to Healthy Affordable Food in Urban Communities: A Case Study of Intersecting Food Initiatives. *J of Urban Health*. 2017;94(4):482-493. doi:10.1007/s11524-017-0178-6.

## **6. Мониторинг, анализ и оценка корпоративных программ укрепления здоровья работающих**

Утвержденный в 2019 г. Федеральный проект «Укрепление общественно-го здоровья» определяет, что достижение целей по снижению смертности населения Российской Федерации и увеличению продолжительности жизни до 80 лет к 2030 г., установленных национальным проектом «Демография», возможно только при массовом вовлечении российских граждан в практику здорового образа жизни и стимулировании отказа от вредных привычек, включая потребление алкоголя, табака и нерациональное питание [1]. Как указывается в паспорте федерального проекта, вовлечение граждан в практику здорового образа жизни осуществляется по всем направлениям, включая организованные коллективы, для работников которых должны проводиться корпоративные программы по укреплению здоровья и формированию здорового образа жизни, содержащие наилучшие практики по укреплению здоровья [2, 3]. Внедрение корпоративных программ в субъектах Российской Федерации является одним из показателей, который регулярно мониторируется в рамках федерального проекта.

На Центры общественного здоровья и медицинской профилактики в субъектах Российской Федерации возложена обязанность по разработке и реализации корпоративных программ. Основой для разработки корпоративных программ служат корпоративные модельные программы «Укрепление здоровья работающих» и библиотека корпоративных программ «Укрепление здоровья работающих», сформированные Минздравом России совместно с федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТПМ), и базирующиеся на анализе отечественного опыта реализации корпоративных программ укрепле-



ния здоровья и представленные отдельными тематическими модулями (профилактика курения, низкой физической активности и пр.) [3].

Результативность корпоративных программ и в определенной степени успех федерального проекта в части снижения факторов риска ХНИЗ среди работающего населения в значительной степени зависит от корректно поставленных и научно обоснованных целей и задач [4]. В настоящее время накоплен существенный отечественный и зарубежный опыт реализации корпоративных программ [5-8], однако, когда ряд субъектов Российской Федерации еще находится на стадии разработки или начала реализации, представляется важным провести методологическую оценку корпоративных программ с учетом научных подходов с целью формирования рекомендаций по их усовершенствованию для достижения максимальной эффективности.

### Список литературы

1. Паспорт федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» FP\_Ukreplenie\_obshhestvennogo\_zdorov'ya (minzdrav.gov.ru) Ссылка активна на 05.09.2022.
2. Корпоративные модельные программы «Укрепление здоровья работающих», 2019:77. Corporate model programs «Strengthening the health of workers». 2019:77. (In Russ.). [https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/korporativnye\\_modelnye\\_programmy\\_ukreplenie\\_obshhestvennogo\\_zdorovya.pdf](https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/korporativnye_modelnye_programmy_ukreplenie_obshhestvennogo_zdorovya.pdf) Ссылка активна на 05.09.2022.
3. Библиотека корпоративных программ «Укрепление здоровья работающих», 2019. Biblioteka korporativnyh programm «Ukreplenie zdorov'ya rabotayushchih». 2019. Accessed March 28, 2022. (In Russ.). [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/753/original/Библиотека\\_корпоративных\\_программ.pdf?1565693486](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/753/original/Библиотека_корпоративных_программ.pdf?1565693486) Ссылка активна на 05.09.22.
4. Doran, G. T. There's a S.M.A.R.T. way to write management's goals and objectives : [англ.] Management Review : журн. — 1981. — Vol. 70, no. 11. — P. 35–36.
5. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Концевая А.В., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. Профилактическая медицина. 2018;21(4):65-72. [Shalnova SA, Balanova IuA, Deev AD, Kontsevaia AV, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Drapkina OM. Integrated assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way of monitoring the effectiveness of preventive measures. Profilakticheskaya Meditsina. 2018;21(4):65-72.] (In Russ.). doi:10.17116/profmed201821465.
6. John P. Pierce, Yuyan Shi, Sara B. McMenamin et all. Trends in Lung Cancer and Cigarette Smoking: California Compared to the Rest of the United States. Cancer Prev Res (Phila) (2019) 12 (1):3-12. [англ.] doi:10.1158/1940-6207.CAPR-18-0341.
7. P. Puska, E. Vartiainen, J. Tuomilehto, V. Salomaa, A. Nissinen. Changes in premature deaths in Finland: successful long-term prevention of cardiovascular diseases. Bull World Health Organ. 1998;76(4):419-425. [англ.].
8. Концевая А.В., Анциферова А.А., Калинина А.М., Попович М.В., Гамбарян М.Г., Горный Б.Э., Карамнова Н.С., Рыбаков И.А., Драпкина О.М. Обзор отечественного опыта реализации корпоративных программ укрепления здоровья, направленных на коррекцию поведенческих факторов риска. Профилактическая медицина. 2021;24(1):109-117. Kontsevaya AV, Antsiferova AA, Kalinina AM, Popovich MV, Gambaryan MH, Gorniy BE, Karamnova NS, Rybakov IA, Drapkina OM. Review of domestic experience in implementing corporate health promotion programs aimed at correcting behavioral risk factors. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(1):109-117. (In Russ.). doi:10.17116/profmed202124011109.

## II. ПЕРВИЧНАЯ МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

### 2.1. Модели организации и оказания медицинской помощи

В Российской Федерации первичная медико-санитарная помощь пациентам с ХНИЗ оказывается в медицинской организации или ее структурном подразделении по месту жительства (пребывания) пациента по территориально-участковому принципу врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами) при взаимодействии с врачами-специалистами по профилю заболевания (кардиологами, неврологами, ревматологами, эндокринологами, пульмонологами, гастроэнтерологами и др.), что предполагает формирование междисциплинарного подхода при планировании оказания медицинской помощи и ведении пациентов, в том числе с учетом наличия у них коморбидных заболеваний и состояний [1]. Формат и порядок реализации междисциплинарного подхода к ведению хронических больных, особенно при сочетанной патологии, определяются исходя из следующих принципов и базовых условий:

- наличие клинически выраженных коморбидных заболеваний или состояний, при которых необходимы консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, гастроэнтеролога, ревматолога и др.) для решения вопроса о дальнейшем обследовании, назначении и коррекции терапии коморбидного заболевания;

- отсутствие клинически выраженного коморбидного заболевания, при котором консультация специалиста и дополнительная терапия не требуются;

- необходимость определения тактики ведения пациента с основным заболеванием с учетом выявленных у него коморбидных заболеваний;

- при наличии клинически выраженных коморбидных заболеваний или состояний, а также высокого или очень высокого расчетного риска развития осложнений, при котором лечение основного заболевания проводится параллельно с учетом коморбидного заболевания, а также с профилактикой осложнений, связанных с лекарственной терапией основного заболевания;

- при отсутствии клинически выраженного коморбидного заболевания, умеренном или низком расчетном риске связанных с ним осложнений, при котором специальная профилактика не требуется;

- при необходимости контроля коморбидной патологии при лечении основного заболевания.

Врач первичного звена должен четко представлять прогноз заболеваний, который является основой формирования плана лечебных и профилактических мероприятий, проводить интегральную оценку состояния пациента с использованием индекса коморбидности [2], а также использовать в своей работе мультидисциплинарный подход, предполагающий взаимодействие с различными врачами-специалистами по профильным заболеваниям. Разумеется, при каждой патологии используется особый набор специалистов и методов вторичной профилактики, при этом целями мультидисциплинарной команды должно являться обеспечение принятия сбалансированных решений



по персонализированному ведению пациента и текущему медицинскому наблюдению на многопрофильной основе.

В последние годы при ведении хронических больных [3] предлагается также использовать рациональные модели на основе формирования функциональных групп медицинских работников (врачей, медсестер), в задачи которых будет входить составление индивидуальных планов ведения (амбулаторной помощи) больных с хроническими заболеваниями, обеспечивающих реализацию ориентированных на человека и его потребности комплекса лечебных, диагностических, профилактических, реабилитационных, социальных мер по контролю за больными на протяжении всей жизни.

Реализация новой организационной технологии комплексной помощи хроническим больным предполагается на базе структурного подразделения амбулаторно-поликлинического учреждения, обладающего лечебно-реабилитационными и кадровыми возможностями, выполняющего функции отделения хронических болезней. Технология предполагает обеспечить максимальную доступность и комплексность медицинской помощи для пациентов при междисциплинарном подходе и координации, создание условий для интеграции профилактической, лечебной и социальной помощи, дифференциацию объема и видов помощи с учетом риска осложнений и обострений в создаваемых отделениях хронических больных. Вместе с тем, с учетом предлагаемых функциональных задач данного отделения, структуры и состава сотрудников, потребуется внесение изменений в отдельные нормативные правовые документы, а также оценка целесообразности подобных организационных решений.

В 2017 г. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей), представила клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике», в которых впервые рассматриваются вопросы коморбидности сердечно-сосудистой патологии, СД, заболеваний печени, опорно-двигательного аппарата, особенности патологии у лиц пожилого и старческого возраста, проблемы рационального использования лекарственных препаратов и приверженности терапии коморбидного больного. В этих рекомендациях под термином «коморбидность» понимается сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них, а термин «мультиморбидность» используется в рекомендациях как синоним.

Обзор организационных технологий ведения хронических больных в амбулаторных условиях показывает, что наиболее перспективные модели реализуются при координации медицинской помощи первичным звеном, ориентированным на потребности пациентов, на улучшение их здоровья, а также учитывающий соотношение затрат системы здравоохранения и результатов лечения [4].

В 2022 г. были утверждены методические рекомендации [5] по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения, содержащие, в том числе, подходы к определению групп коморбидных пациентов для проактивного приглашения на диспансерный прием, базирующиеся на оценке риска преждевременной смертности при сочетании заболеваний, относящихся

к ХНИЗ, в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний, СД, болезней органов дыхания (БОД), болезней почек, а также их осложнений. Для формирования группы был разработан алгоритм, учитывавший комбинацию заболеваний в соответствии с кодами МКБ-10:

Группа 1 – основной диагноз: I20-I25 Ишемические болезни сердца; I10-I11, I12-I13 Гипертензивные болезни; I60-I69 Цереброваскулярные болезни;

Группа 2 – сопутствующие заболевания: E10-E11 Сахарный диабет; J44.0-J44.9 Хроническая обструктивная легочная болезнь; N18.1-N18.9 Хроническая болезнь почек, гипертензивная болезнь с поражением почек;

Группа 3 – осложнения заболеваний: I50.0-I50.9 Недостаточность сердечная; I48-I49 Нарушение ритма; I44-I45 Нарушения проводимости; I27.9 Сердце легочное хроническое; J18.2 Гипостатическая пневмония; N18.9 Недостаточность почечная; N19 Уремия; R02 Гангрена; J98.4 Недостаточность легочная; J43.9 Эмфизема.

Диспансерное наблюдение коморбидных пациентов осуществляется в шесть шагов:

Шаг 1 – Формирование приоритетной группы коморбидных пациентов при проведении диспансерного наблюдения;

Шаг 2 – Проактивное приглашение пациентов на диспансерный прием в рамках диспансерного наблюдения (в медицинскую организацию или организация диспансерного приема на дому);

Шаг 3 – Формирование медицинской организацией плана проведения диспансерного наблюдения в соответствии с записью пациентов из поименного списка приоритизации;

Шаг 4 – Непосредственное проведение диспансерного приема пациентов;

Шаг 5 – Завершение проведения диспансерного приема;

Шаг 6 – Анализ результатов диспансерного приема.

Наиболее значимые организационные и управленческие технологии ведения пациентов с ХНИЗ, в том числе пациентов с коморбидными заболеваниями и состояниями, позволили сформировать библиотеку лучших практик.

В качестве примера можно привести программу оказания медицинской помощи и введения пациентов с множественными хроническими заболеваниями, реализованную в 2017 г. в г. Москве [6, 7], ориентированную на пациентов старше 60 лет и имеющих не менее трех хронических заболеваний (из списка диагнозов: артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; хроническая ишемия мозга в результате перенесенного инсульта; СД 2; бронхиальная астма (БА); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), демонстрирующая, что при выделении отдельного врача – терапевта, обслуживающего около 400-500 пациентов и осуществляющего комплексное ведение пациента с динамическим наблюдением всех его заболеваний:

- увеличивается время на прием пациентов (40 минут на первичный прием и до 30 минут на повторный прием);

- значительно расширяются функции врачей и медицинских сестер;

- снижается частота вызовов скорой и неотложной медицинской помощи;

- значительно повышается эффективность использования ресурсов системы здравоохранения.

Совершенствование подходов к оптимизации процесса диспансерного наблюдения пациентов с ХНИЗ и факторами риска их развития предложено в Кировской области (Видякина Е.Э., 2023). Реализация проекта, построенного на принципе рациональной маршрутизации пациента (исключение регистратуры, включение в процесс доврачебного кабинета с целью выдачи направлений, предварительной записи на исследования и осмотры), позволила увеличить охват пациентов с ХНИЗ диспансерным наблюдением, сократить сроки ожидания пациентом диспансерного приема, уменьшить нагрузку на врача-терапевта участкового.

Аналогичный принцип использован в организации работы с пациентами с ХНИЗ, находящимися на диспансерном наблюдении в Ставропольском крае (Колесников В.Н., 2023). Модель диспансерного наблюдения состояла в открытии кабинета диспансерного наблюдения в отделении медицинской профилактики поликлиники, функциями которого являлись управление потоками пациентов с ХНИЗ минуя регистратуру, корректировка лечения, консультирование, выписка льготных рецептов и направлений на госпитализацию, реабилитацию.

В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (Добровольский А.А., 2023) для данных целей также были созданы централизованные кабинеты диспансерного наблюдения, в задачи которых входили планирование диспансерных явок в разрезе врачей-специалистов и врачебных участков, внедрение программного обеспечения для планирования и контроля, реализации проектов «кардиолиния» (сопровождение пациентов с ишемической болезнью сердца, обеспечение лекарственными препаратами), «кардиоконсьерж» и «онкоконсьерж» (сопровождение пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с подозрением на злокачественные новообразования соответственно).

Для повышения доступности медицинской помощи и качества диспансерного наблюдения за пациентами с ХНИЗ в ряде субъектов Российской Федерации также используются телемедицинские технологии и дистанционные консультирования. Так, в Тюменской области (Логонова Н.В., 2023) создан Центр диспансерного наблюдения пациентов с ХНИЗ для дистанционного наблюдения с использованием телемедицинских технологий, внедрена практика дистанционной выписки рецептов на льготные лекарственные препараты в формате электронного документа с передачей в аптечную организацию.

В Ульяновской области (Караулова В.Г., 2023) в рамках проекта «Почтальоны здоровья» с августа 2020 года проводятся дистанционные консультации пациентов с ХНИЗ, состоящих на диспансерном учете, с целью мониторинга состояния их здоровья, обеспечения непрерывной связи между врачом и пациентом в онлайн-режиме для получения рекомендаций и корректировки назначенного лечения.

Организационно-управленческая модель эффективного диспансерного наблюдения за пациентами с ХНИЗ в Пензенской области (Космачев В.В., 2023) построена на оптимизации функциональных задач и перераспределении обязанностей между врачебным и средним медицинским персоналом, а в Республике Мордовия (Куняева Т.А., 2023) – на соблюдении принципа приоритизации пациентов, основные положения которой сводятся к формированию трех групп приоритета (группа 1 – основной диагноз;

группа 2 – сопутствующие заболевания; группа 3 – осложнения заболеваний), проактивному приглашению пациентов с последующей оценкой обратной связи от пациентов.

### Список литературы

1. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
2. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-83.
3. Мишина О.С. Организация медицинской помощи хроническим больным на протяжении всей жизни / Методические рекомендации. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, – 2016 г. – 40 с.
4. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. Организационные аспекты амбулаторного ведения коморбидных пациентов. М.: Видокс – 2020 г. – 144 с.
5. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Фисенко В.С., Камкин Е.Г., Котова Е.Г., Флек В.О., Каракулина Е.В., Раковская Ю.С. Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения. – М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2022 – 42 с.
6. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12 января 2017 г. № 8 «О реализации мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам старших возрастных групп с множественными хроническими заболеваниями в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающих первичную медико-санитарную помощь».
7. Значкова Е.А., Гришина Н.К., Сердюковский С.М., Соловьева Н.Б., Белостоцкий А.В., Гриднев О.В. Оказание медицинской помощи людям старше 60 лет с множественными хроническими заболеваниями в Москве. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017;25(3):163-167. doi:10.18821/0869-866X-2017-25-3-163-167.

## 2.2. Цифровизация

### 1. Разработка подходов к персонализации объемов профилактических мероприятий на основании цифрового профиля пациента

Цифровая трансформация в сфере здравоохранения в целом и в деятельности медицинских учреждений в частности направлена на реализацию федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационно-системы здравоохранения (ЕГИСЗ)», который предусматривает последовательное внедрение информационных технологий для обеспечения к 2025 г. приоритетных целей национального проекта «Здравоохранение» [1]. В данном контексте цифровая трансформация связана в первую очередь с территориальными особенностями оказания медицинских услуг и с учетом гарантий, установленных Конституцией Российской Федерации, в соответствии с которыми каждому гражданину государство должно обеспечивать получение бесплатных медицинских услуг независимо от места жительства на территории Российской Федерации [2].

Безусловным преимуществом цифровизации здравоохранения является возможность удовлетворения растущих потребностей населения в медицинских услугах. Более того, цифровое преобразование оказания медицинских услуг должно не только обеспечить граждан доступной (по месту требования) медицинской помощью, но и гарантировать ее своевременность,

персонализацию, технологичность и безопасность. В результате цифровая трансформация должна повысить эффективность использования ресурсной базы здравоохранения при сохранении качества оказания медицинской помощи, соответствующей установленным нормативам [3].

Принимая во внимание вышеизложенное, разработка подходов к персонализации объемов профилактических мероприятий на основании цифрового профиля пациента, представляется высоко востребованной и своевременной научной работой.

### Список литературы

1. Афан А.И., Полозова Д.В., Гордеева А.А. Цифровая трансформация государственной системы здравоохранения России: возможности и противоречия. Цифровое право. 2021. Т. 2, № 4. С. 20–39 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47500701>.
2. Белолипецкая А.Е., Головина Т.А., Полянин А.В. Цифровая трансформация сферы здравоохранения: компетентностный подход. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28, № 5. С. 694–700 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43869658>.
3. Лебедев В.А., Лебедева Е.И. Инструментарий цифровой трансформации здравоохранения: на заметку бухгалтеру. Бухучет в здравоохранении. 2023;1.

## 2. Изучение влияния различных каналов информирования пациентов на формирование ответственного отношения к здоровью

Осуществление эффективного информирования пациентов о доступных/необходимых объемах медицинской помощи – одна из важных задач системы здравоохранения, решение которой способствует выстраиванию партнерских отношений с пациентом, формированию ответственного отношения к здоровью. Персональное информирование граждан способствует тому, что застрахованные начинают чаще обращаться в медицинские организации первичной медико-санитарной помощи. Поскольку информирование пациентов организовано и преимущественно проводится в рамках профилактических медицинских осмотров, диспансеризации определенных групп взрослого населения и диспансерного наблюдения, оно способствует профилактике и раннему выявлению ХНИЗ, являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения Российской Федерации [1-3]. Осведомленные о своих правах пациенты с большей активностью используют возможность уделить внимание себе и своему здоровью.

Однако, многие граждане с недоверием относятся к отдельным способам информирования, считая их либо очередным обманом, либо чем-то не обязательным, лично их не касающимся. А между тем, основная цель проактивного информирования – помочь каждому человеку сохранить и укрепить свое здоровье.

Изучение влияния различных каналов информирования пациентов на формирование ответственного отношения к здоровью позволит выявить наиболее эффективные из них и сформировать доказательную базу для разработки максимально эффективных и востребованных методов и алгоритмов взаимодействия, в том числе с использованием возможностей цифрового контура здравоохранения, а также иных прикладных программных продуктов.

### Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Ссылка активна на 05.06.2023: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_388771/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_388771/).

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 108н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования». Ссылка активна на 05.06.2023: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_324740/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324740/).

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Ссылка активна на 05.06.2023: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_415432/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_415432/).

### **3. Разработка моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с наиболее распространенными хроническими неинфекционными заболеваниями с использованием доступных баз данных обязательного медицинского страхования**

В соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2021 г. № 3980-р о стратегическом направлении в области цифровой трансформации здравоохранения в части создания цифрового профиля пациента на базе единого регистра застрахованных лиц по обязательному медицинскому страхованию, создания условий для разработки таргетированных программ и внедрения технологий персонализированной медицины в процесс управления общественным здоровьем необходимо разработать подходы к оценке факторов влияющих на прогноз у пациентов, имеющих в анамнезе ХНИЗ, а также обращавшихся за медицинской помощью в системе обязательного медицинского страхования. В 2022 г. были разработаны критерии приоритизации пациентов рамках диспансерного наблюдения, учитывающие анамнез наличия различных ХНИЗ, однако данные критерии требуют дополнения и расширения.

### Список литературы

1. Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения/ Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю, Фисенко В.С., Камкин Е.Г., Котова Е.Г., Флек В.О., Каракулина Е.В., Раковская Ю.С. – М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2022 – 42с.

### **4. Разработка подходов дистанционной оценки показателей здоровья, регистрируемых в рамках домашнего самонаблюдения пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении**

Внедрение дистанционного мониторинга за состоянием здоровья населения является одной из задач национального проекта «Здравоохранения». Использование методов дистанционного наблюдения является одним из приоритетных направлений модернизации первичного звена здравоохранения.

Действующее законодательство определяет использование таких цифровых медицинских изделий с целью дистанционного наблюдения для дальнейшего экстренного реагирования по месту нахождения пациента при критическом отклонении показателей состояния здоровья пациента от предельных значений.

Опыт работы с данной технологией в рамках оказания первичной медико-санитарной помощи вызывает интерес не только со стороны врачебного и среднего

медицинского персонала, но и руководителей медицинских организаций, реализующих деятельность в рамках первичного звена здравоохранения.

Поступающие данные в режиме реального времени позволяют врачебному персоналу принять решение о дальнейшей тактике ведения пациента, в том числе в части целесообразности проведения внепланового диспансерного приема и коррекции медикаментозной терапии. Такой оперативный подход к контролю за состоянием здоровья пациентов позволяет предотвратить развитие осложнений текущего заболевания.

Применение дистанционного мониторинга стало особенным актуальным в период пандемии новой коронавирусной инфекции. При этом использование таких технологий уже доказало свою эффективность среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью в части снижения частоты госпитализаций и риска неблагоприятных исходов.

Формирование подходов к оценке результатов дистанционного мониторинга, в том числе результатов домашнего самонаблюдения пациентов, в том числе в разрезе различных нозологий, является основным направлением развития диспансерного наблюдения и системы первичной медико-санитарной помощи в целом.

### **Список литературы**

1. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Ссылка активна на 05.06.2023: <https://base.garant.ru/71937200/>.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». Ссылка активна на 05.06.2023: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71751294/>.
3. Методические рекомендации по организации экстренного реагирования при дистанционном наблюдении за состоянием здоровья пациентов.
4. Вишнякова И. А. Дистанционный мониторинг пациентов с сердечно-сосудистой патологией // РКЖ. 2022. №S7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/distantcionnyy-monitoring-patsientov-s-serdechno-sosudistoy-patologiey>.



### III. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

#### **1. Разработка методологии повышения эффективности инструментов выявления хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития, используемых в рамках профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения**

По данным ВОЗ от ХНИЗ в мире ежегодно умирает 41 млн человек, что составляет 71% всех случаев смерти, из них >15 млн человек умирают в возрасте от 30 до 69 лет [1]. К основным ХНИЗ, являющимся основными причинами преждевременной смертности населения, относятся:

- ССЗ, прежде всего связанные или обусловленные атеросклеротическим заболеванием сердечно-сосудистой системы/атеросклерозом (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни, от которых умирает 17,9 млн человек ежегодно;
- злокачественные новообразования (9,3 млн смертей);
- хронические респираторные заболевания, прежде всего ХОБЛ и БА – 4,1 млн смертей;
- СД – 1,5 млн смертей.

Более 80% всех случаев преждевременной смерти от ХНИЗ приходится именно на эти четыре группы заболеваний, имеющие общие управляемые/модифицируемые факторы риска, негативно влияющие на их развитие и течение заболеваний [2].

ХНИЗ оказывают существенное влияние и нагрузку на системы здравоохранения и социального обеспечения. Расходы на медицинскую помощь и риск госпитализации больных, которую можно было бы предотвратить, резко возрастают с увеличением числа сочетанных заболеваний (коморбидности).

В здравоохранении профилактическое направление, прежде всего, связано с деятельностью медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи, на долю которых приходится до 60% всего объема оказываемой медицинской помощи, включая мероприятия по раннему выявлению заболеваний и факторам риска их развития, своевременные лечебные мероприятия, динамический контроль. Экспертные оценки показывают, что именно профилактические мероприятия являются обоснованным экономическим вложением, позволяющим оказывать медицинскую помощь пациентам на ранней стадии, что может снизить потребность в более дорогостоящем лечении [1, 3].

Медицинские мероприятия, направленные на профилактику и раннее выявление (скрининг) ХНИЗ, являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения Российской Федерации, преимущественно проводятся в рамках профилактических медицинских осмотров и диспансеризации определенных групп взрослого населения.

Чтобы уменьшить бремя ХНИЗ, которые причиняют значительный экономический ущерб, снижая производительность труда и замедляя экономический рост вследствие потерь трудовых ресурсов из-за преждевременной смертности, инвалидности либо за счет снижения производительности труда работников страдающих ХНИЗ, а также значительно увеличивают нагрузку на систему здравоохранения, необходимо постоянно вести поиск новых, более эффективных

инструментов выявления ХНИЗ и факторов риска их развития, используемых в рамках профилактических медицинских осмотров и диспансеризации определенных групп взрослого населения.

### Список литературы

1. WHO. Noncommunicable Diseases: Mortality (2019). Ссылка активна на 05.06.2023: [https://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/en/](https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/).
2. European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. A course for recovery. 2006. (In Russ.) Европейская стратегия профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями. Курс на оздоровление. 2006. Ссылка активна на 05.06.2023: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/76528/E89306R.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/76528/E89306R.pdf).
3. Budreviciute A, Damiati S, Sabir DK, et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Health*. 2020;8:574111. doi:10.3389/fpubh.2020.574111.

### 2. Совершенствование подходов формирования приоритетных групп населения для точного таргетирования профилактических мероприятий

Здоровье людей является не только социальной, но и экономической категорией. Во всем мире нарастает бремя ХНИЗ, которые ассоциированы со значительным экономическим ущербом.

По данным регистров НМИЦ ТПМ наиболее высокие показатели смертности отмечаются среди коморбидных пациентов. Наиболее высокий риск смерти — у пациентов с наличием сердечно-сосудистой коморбидности, а также у пациентов с сочетанием ССЗ и других ХНИЗ. Это диктует необходимость актуализации подходов к проведению профилактических мероприятий, как скрининговых, так и динамического наблюдения среди пациентов с ХНИЗ с целью повышения их эффективности и снижения смертности.

Формирование приоритетных групп пациентов для точного таргетирования профилактических мероприятий основывается на оценке риска преждевременной смертности, в основе которых лежит сочетание заболеваний, относящихся к ХНИЗ, в первую очередь, ССЗ, злокачественных новообразований, СД, БОД, а также их осложнений [1].

Точное таргетирование профилактических мероприятий (профилактических медицинских осмотров, диспансеризации определенных групп взрослого населения, диспансерного наблюдения) позволит не только снизить постоянно увеличивающуюся нагрузку на медицинские организации первичной медико-санитарной помощи, но и будет способствовать повышению эффективности профилактических мероприятий [2].

### Список литературы

1. Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения/ Друпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Фисенко В.С., Камкин Е.Г., Котова Е.Г., Флек В.О., Каракулина Е.В., Раковская Ю.С. — М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2022 — 42с.
2. Программы скрининга: краткое руководство. Повышение эффективности, максимальное увеличение пользы и минимизация вреда. [Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm]. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

### **3. Изучение отдельных инновационных методов диагностики хронических неинфекционных заболеваний, и оценка перспективности их применения в профилактическом медицинском осмотре и диспансеризации определенных групп взрослого населения**

В Российской Федерации в рамках программы государственных гарантий реализуется единая программа профилактических медицинских осмотров и диспансеризации [1]. Данная программа базируется на реализации принципов скрининга ХНИЗ и раннего выявления ССЗ, онкологических заболеваний, БОД и СД. Таким образом, диспансеризация и профилактический медицинский осмотр (как часть диспансеризации) включают скрининг и раннее выявление ХНИЗ (состояний), являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения Российской Федерации. Основным элементом профилактических мероприятий в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи [2, 3] является не только раннее выявление самих заболеваний, но и факторы риска их возникновения.

Согласно краткому руководству по программам скрининга Европейского бюро ВОЗ (2019 г.), целью скрининга является выявление во внешне здоровой популяции лиц с более высоким риском заболевания или патологического состояния с целью предложения более раннего вмешательства или лечения и тем самым снижения частоты возникновения и/или уровня смертности от этого заболевания или патологического состояния в популяции [4].

В рамках реализации Национального проекта «Здравоохранение» перед российской системой здравоохранения поставлена задача достижения целевого показателя охвата 70% граждан профилактическим медицинским осмотром ежегодно. В этих условиях высокую значимость приобретают вопросы совершенствования подходов и методов проведения скрининговых профилактических мероприятий.

Изучение отдельных инновационных методов диагностики ХНИЗ, и проведение оценки перспективности их применения в профилактических медицинских осмотрах и диспансеризации определенных групп взрослого населения позволит сформировать предложения по внедрению современных, инновационных и доказавших высокую эффективность, экономически обоснованных методов в практическое здравоохранение. Это позволит сформировать условия для оказания медицинской помощи большему числу пациентов на ранней стадии, что будет способствовать значительному снижению потребности в более дорогостоящем лечении, повышению экономической эффективности профилактических мероприятий и в целом, эффективности использования ресурсной базы здравоохранения.

#### **Список литературы**

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Ссылка активна на 05.06.2023: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1471241>.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2020 г. № 1177н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний организации и проведения мероприятий по формированию здорового образа

жизни в медицинских организациях». Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012030043>.

3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению». Ссылка активна на 05.06.2023: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_132071](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132071).

4. Screening programs: a quick guide. Increasing efficiency, maximizing benefits and minimizing harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2020. (In Russ.) Программы скрининга: краткое руководство. Повышение эффективности, максимальное увеличение пользы и минимизация вреда. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2020. Ссылка активна на 05.06.2023: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330828/9789289054812-rus.pdf>.

## IV. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

### 1.1. Кардиология

#### **1. Оценка качества и оптимизация подходов к коррекции сердечно-сосудистых факторов риска при амбулаторном лечении и диспансерном наблюдении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Так называемые «сердечно-сосудистые» факторы риска сопряжены с возникновением и прогрессированием многих ХНИЗ (ССЗ, СД, бронхолегочные заболевания и другие) [1]. От их устранения можно ожидать улучшения течения существующих ХНИЗ и предотвращения (или отсрочки) появления новых, снижая таким образом риск возникновения полиморбидности. Поэтому выявление и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска – важнейшая составляющая лечения всех категорий больных, находящихся под наблюдением врача-терапевта или врача общей практики (семейного врача) [1-3]. Данный аспект работы как правило не представлен в кратких критериях оценки качества, предлагаемых клиническими рекомендациями [2]. Систематический и регулярный анализ этого аспекта врачебной деятельности может быть реализован с помощью организации постоянно действующих регистров или систем анализа электронных баз данных о больных, находящихся на амбулаторном лечении и/или принятых на диспансерное наблюдение.

#### **Список литературы**

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2022; 21(4): 3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Рубрикатор клинических рекомендаций (ресурс Минздрава России). Сайт в интернет <https://cr.minzdrav.gov.ru>.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.

#### **2. Оценка качества и оптимизация подходов к амбулаторному лечению и диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вызванными атеросклерозом**

ССЗ, вызванные атеросклерозом, включают достаточно много нозологий, среди которых ишемическая болезнь сердца, различные проявления ишемии головного мозга, перемежающаяся хромота, а также клинически выраженная ишемия, связанная с атеросклерозом в других сосудистых бассейнах (почечные артерии, мезентериальные артерии и другие) [1]. Согласно данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования за 2022 г. с учетом пациентов с ранее установленными заболеваниями и впервые установленными заболеваниями в этом году, подлежащих диспансерному наблюдению врача-терапевта, только стабильные формы ишемической болезни сердца отмечены у 6 107 540 больных, перенесенный инсульт – у 3 131 478. Подобные больные нуждаются в пожизненном лечении и чаще всего наблюдаются врачами-терапевтами и врачами общей практики (семейными врачами) [2]. При этом по-

мимо лечения специфических нарушений, связанных с локализацией стенозирующего атеросклероза и последствиями острых ишемических событий, обязательным компонентом врачебных вмешательств является выявление и максимально возможный контроль всех обратимых факторов риска прогрессирования атеротромбоза. Хорошо документировано, что надлежащий контроль сердечно-сосудистых факторов риска и ряд специфических вмешательств при отдельных заболеваниях, вызванных атеросклерозом (гиполипидемическая терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антитромботические препараты, антигипертензивные и сахароснижающие препараты при необходимости, бета-адреноблокаторы и реваскуляризация у отдельных категорий больных) снижают смертность, уменьшают частоту осложнений и выраженность симптоматики, снижающей качество жизни и трудоспособность [3]. Однако на практике частота и качество вмешательств, необходимых для успешного контроля прогрессирования атеросклероза, невысоки даже у больных молодого возраста [4, 5]. Очевидно, что последнее не может быть объяснено наличием противопоказаний и указывает на серьезные дефекты оказания медицинской помощи. Поэтому необходим систематический и регулярный анализ подходов камбулаторному ведению больных с заболеваниями, вызванными атеросклерозом, в повседневной врачебной практике, анализ соответствия выбранных тактик современным клиническим рекомендациям и, при выявлении недостатков, оперативное выявление их причин и разработка мер по их устранению. Это может быть реализовано с помощью организации постоянно действующих регистров или систем анализа электронных баз данных о больных, находящихся на амбулаторном лечении и/или принятых на диспансерное наблюдение.

### Список литературы

1. Рубрикатор клинических рекомендаций (ресурс Минздрава России). Ссылка активна на 05.06.2023: <https://cr.minzdrav.gov.ru>.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
4. Загребельный А.В., Переверзева К.Г., Правкина Е.А. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
5. Андреев Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020; 19(5):2672. doi:10.15829/1728-8800-2020-2672.

### **3. Организация мультидисциплинарной команды специалистов для амбулаторного лечения больных, перенесших острый коронарный синдром**

Больных, перенесших острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию) в первый год должны наблюдать врачи-кардиологи, а в дальнейшем (если нет тяжелых проявлений и осложнений заболевания) – врачи-терапевты или врачи общей практики (семейные врачи) [1–4]. Общая численность врачей-кардиологов по данным ФФСН № 30 РФ за 2022 г. составляет 4 322. Поэтому очевидно, что осуществить поголовное наблюдение больных даже в первый год после острого коронарного синдрома силами врачей-кардиологов нереально, и во многих случаях будет доступна только их эпизодическая консультация. Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром, включает в себя вмешательства, необходимые для предотвращения ишемии миокарда и новых острых коронарных эпизодов, а также вмешательства, необходимые для коррекции последствий повреждения миокарда. Их надлежащее применение позволяет уменьшить смертность, частоту осложнений, улучшить качество жизни и снизить риск инвалидизации [2–4]. Для реализации этого комплексного подхода часто требуется участие врачей различных специальностей. Определить потребность в таких консультациях, организовать продуктивное взаимодействие врачей-специалистов в интересах конкретного больного, объединить результаты их консультаций и с их учетом разработать план лечения конкретного больного, осуществлять и контролировать подобное лечение должен лечащий врач. Документов, помогающих организовать такую «медицинскую среду» с учетом потребностей конкретного больного, и регламентирующих ее функционирование с учетом особенностей организации медицинской помощи на местах, с настоящее время не разработано. Определить потребности в привлечении различных врачей-специалистов к ведению больных, перенесших инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию и провести анализ текущих подходов к мультидисциплинарному ведению подобных больных можно с помощью организации постоянно действующих регистров или систем анализа электронных баз данных о больных, находящихся на амбулаторном лечении и/или принятых на диспансерное наблюдение.

#### **Список литературы**

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.
2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал 2020; 25(11): 4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
3. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021; 26(4): 4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
4. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020; 25(11): 4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.



#### **4. Организация мультидисциплинарной команды специалистов для лечения больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторных условиях**

Многих больных с фибрилляцией предсердий пожизненно наблюдают врачи-терапевты или врачи общей практики (семейные врачи) [1]. Успешное лечение больных с фибрилляцией предсердий требует не только воздействия на саму аритмию, но и коррекции всех обратимых факторов риска, способствующих ее возникновению и прогрессированию. Для этого часто требуется взаимодействие различных специалистов: от врачей функциональной диагностики до врачей-психотерапевтов [2, 3]. Определить потребность в таких консультациях, организовать продуктивное взаимодействие врачей-специалистов в интересах конкретного больного, объединить результаты их консультаций и с их учетом разработать план лечения конкретного больного, осуществлять и контролировать подобное лечение должен лечащий врач, который в большинстве случаев будет участковым врачом-терапевтом или врачом общей практики (семейным врачом). Документов, помогающих организовать такую «медицинскую среду» с учетом потребностей конкретного больного, и регламентирующих ее функционирование с учетом особенностей организации медицинской помощи на местах, с настоящее время не разработано. Определить потребности в привлечении различных врачей-специалистов к ведению больных с фибрилляцией предсердий и провести анализ текущих подходов к мультидисциплинарному ведению подобных больных можно с помощью организации постоянно действующих регистров или систем анализа электронных баз данных о больных, находящихся на амбулаторном лечении и/или принятых на диспансерное наблюдение.

#### **Список литературы**

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.
3. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.

#### **5. Оценка качества и оптимизация подходов к амбулаторному лечению и диспансерному наблюдению больных с нарушениями ритма сердца**

Многих больных с нарушениями ритма сердца наблюдают врачи-терапевты или врачи общей практики (семейные врачи) [1]. При этом как для успешного лечения подобных больных, так и для улучшения их прогноза, важно не только контролировать аритмию, но и воздействовать на факторы, способствующие ее возникновению и прогрессированию (надлежащее лечение имеющихся заболеваний, коррекция факторов риска) [2-5]. Соответственно, речь идет о комплексном, многокомпонентном подходе с учетом особенностей конкретного больного. При этом очевидно, что оценка качества лечения больных с нарушениями ритма сердца должна включать и критерии оценки качества лечения за-

болеваний, способствующих возникновению, сохранению и прогрессированию аритмии. Поэтому необходим систематический и регулярный анализ подходов к амбулаторному ведению больных с различными нарушениями ритма сердца в повседневной врачебной практике с учетом всей совокупности предрасполагающих факторов, анализ соответствия выбранных тактик современным клиническим рекомендациям и, при выявлении недостатков, оперативное выявление их причин и разработка мер по их устранению. Это может быть реализовано с помощью организации постоянно действующих регистров или систем анализа электронных баз данных о больных, находящихся на амбулаторном лечении и/или принятых на диспансерное наблюдение.

### Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.
2. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
3. Ревивили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г., и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(4):4448. doi:10.15829/1560-4071-2021-4448.
4. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
5. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Попов С.В. и др. Российское кардиологическое общество. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(5): 4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.

### 6. Оценка качества и оптимизация подходов к амбулаторному лечению и диспансерному наблюдению больных с хронической сердечной недостаточностью

Большая часть больных с хронической сердечной недостаточностью в амбулаторных условиях наблюдается у врачей-терапевтов и врачей общей практики (семейных врачей) [1]. По данным регистров частота надлежащего использования лекарственных средств, позволяющих уменьшить смертность и частоту декомпенсаций сердечной недостаточности недостаточно высока, особенно у больных со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, когда рекомендуется применение 5 групп лекарственных средств с положительным влиянием на прогноз [2-4]. При этом качество лечения заболевания вне специализированных подразделений ниже [5]. Кроме того, больные с сердечной недостаточностью нуждаются в надлежащем лечении сопутствующих заболеваний и контроле сердечно-сосудистых факторов риска. Мониторинг господствующих подходов к медикаментозному лечению хронической сердечной недостаточности с различной фракцией выброса левого желудочка с учетом применения необходимых лекарственных средств и достижения целевых доз, а также факторов, оказывающих влияние на решение врача-терапевта, необходимо для своевременной разработки мер по надлежащему применению рекомендуемых подходов к лечению данной категории больных.

## Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» от 15 марта 2022 г. Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Шаварова Е.К., Бабаева Л.А., Падарьян С.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(6): 631-637. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637.
4. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
5. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты 3-х летней работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN HOspITAL HEART FAILURE Registry – RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2018; 58(S10):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.

## 7. Подходы по предотвращению декомпенсации при амбулаторном лечении и диспансеризации больных с сердечной недостаточности в амбулаторных условиях

Больных с нетяжелой хронической сердечной недостаточностью без выраженной сопутствующей патологии в амбулаторных условиях наблюдают врачи-терапевты или врачи общей практики (семейные врачи) [1-4]. Общая численность врачей-кардиологов по данным ФФСН № 30 РФ за 2022 г. составляет 4 322. Поэтому очевидно, что осуществить поголовное наблюдение всех тяжелых больных с хронической сердечной недостаточностью силами врачей-кардиологов нереально и во многих случаях будет доступна только их эпизодическая консультация. Известно, что частота неблагоприятных исходов и декомпенсации при хронической сердечной недостаточности связана с качеством ее медикаментозного лечения и наиболее уязвима группа больных, уже перенесших эпизод декомпенсации [2, 3]. Соответственно, для этих больных наиболее актуально следовать всем рекомендациям по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью, включая особый контроль за признаками нарастающей задержки жидкости. Известно, что в целом частота надлежащего использования лекарственных средств, позволяющих уменьшить смертность и частоту декомпенсаций сердечной недостаточности недостаточно высока и заметно ниже при лечении вне специализированных подразделений ниже [4-6]. В связи с этим актуальна разработка мер по совершенствованию подходов к лечению больных с хронической сердечной недостаточностью, наиболее «уязвимых» в плане развития декомпенсации, на основе анализа господствующих подходов к лечению хронической сердечной недостаточности, их соответствия клиническим рекомендациям, возможностей участия в ведении больного врачами различных специальностей и вовлеченности врачей первичного звена.

## Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.

2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

3. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал 2023; 28(1): 5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168.

4. Шаварова Е.К., Бабаева Л.А., Падарьян С.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(6): 631-637. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637.

5. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология 2021;61(4):4–14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.

6. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты 3-х летней работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN HOspITAL HEART FAILURE Registry – RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018; 58(S10):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.

## **8. Комплексные программы кардиореабилитации при диспансерном наблюдении больных с коронарной болезнью сердца**

Больных с нетяжелой стабильной коронарной болезнью сердца без выраженной отягощающей патологии должны наблюдать врачи-терапевты или врачи общей практики (семейные врачи) [1-4]. Общая численность врачей-кардиологов по данным ФФСН № 30 РФ за 2022 г. составляет 4 322. Поэтому очевидно, что для многих больных, нуждающихся в наблюдении врачом-кардиологом, будет доступна только его эпизодическая консультация. Одной из важнейших составляющих пожизненного лечения больных с ишемической болезнью сердца является реабилитация, включающая в себя совокупность медикаментозных, физических и психологических вмешательств, что требует внедрения соответствующих программ и скоординированного участия врачей различных специальностей [2-5]. Актуально охарактеризовать существующие системы кардиореабилитации, вовлеченность в нее врачей первичного звена в реальных условиях оказания медицинской помощи и разработать рекомендации по ее совершенствованию и внедрению с учетом локальных особенностей ведения больных.

### **Список литературы**

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.

2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.

3. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.

4. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.

5. Кардиореабилитация и вторичная профилактика. Под ред. Д.М. Аронова. ГЭОТАР-Медиа. Москва. 2021. 464 с. ISBN: 978-5-9704-6218-8.

## 9. Оценка качества и оптимизация подходов к амбулаторному лечению и диспансерному наблюдению полиморбидных больных

В практике врача-терапевта и врача общей практики (семейного врача) чаще всего встречаются больные с несколькими ССЗ и сохраняющимися факторами риска, указывающими на высокую вероятность их дальнейшего прогрессирования. Так, по данным амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА наличие артериальной гипертензии было зафиксировано у 98,9% пациентов, ишемической болезни сердца у 69,1%, хронической сердечной недостаточности у 73,9%, фибрилляции предсердий у 14,4%. Сочетанная сердечно-сосудистая патология отмечена в 79,5% случаев, в среднем у одного больного было 2,6 диагноза из 4 анализируемых. Инфаркт миокарда ранее перенесли 11,4% пациентов, мозговой инсульт 9,5%, СД отмечен у 19,1% [1]. Известно, что наличие полиморбидности сопряжено с более высоким риском смертельных и не смертельных осложнений, а число одновременно существующих заболеваний и факторов риска увеличивается с возрастом [1-5]. Клинические рекомендации детально характеризуют подходы к лечению и содержат критерии контроля качества для отдельных нозологий (в соответствии с кодами МКБ) [6]. Это же касается и приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [7]. Очевидно, что у полиморбидных больных врачам необходимо пользоваться несколькими клиническими рекомендациями, несколькими списками контроля качества и рубриками приказа о диспансерном наблюдении. При этом необходимо находить оптимальные для каждого случая врачебные подходы, чтобы избежать излишней нагрузки на систему здравоохранения и полипрагмазии. Существуют Национальные рекомендации по лечению полиморбидных больных, однако эти задачи достаточно сложны и на практике результаты лечения полиморбидных больных часто неудовлетворительны [3-5]. Так, по данным цитированного выше амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА уровень обследования пациентов с ССЗ не соответствовал должному объему обследования при имеющейся кардиальной патологии, а частота назначения лекарственных средств, благоприятно влияющих на прогноз, была недостаточной, несмотря на наличие показаний [1, 8]. Поэтому необходим систематический и регулярный анализ подходов к амбулаторному ведению полиморбидных больных в повседневной врачебной практике, анализ соответствия выбранных тактик современным клиническим рекомендациям и, при выявлении недостатков, оперативное выявление их причин и разработка мер по их устранению. Это может быть реализовано с помощью организации постоянно действующих регистров или систем анализа электронных баз данных о больных, находящихся на амбулаторном лечении и/или принятых на диспансерное наблюдение.

### Список литературы

1. Загребельный А.В., Переверзева К.Г., Правкина Е.А. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.

2. Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И. и др. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и имевших ишемическую болезнь сердца по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3288. doi:10.15829/1728-8800-2022-3288.

3. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6): 5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56

4. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ, Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний, Профессиональный фонд содействия развитию медицины «ПРОФМЕДФОРУМ». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

5. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.

6. Рубрикатор клинических рекомендаций (ресурс Минздрава России). Ссылка активна на 05.06.2023: <https://cr.minzdrav.gov.ru>.

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» от 15 марта 2022 г. Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.

8. Андреевко Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020;19(5):2672. doi:10.15829/1728-8800-2020-2672.

## **10. Создание программ обучения и интеграции фельдшеров в систему амбулаторного лечения и диспансерного наблюдения больных с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Число больных с ССЗ, подлежащих амбулаторному лечению и диспансерному наблюдению врачами-терапевтами и врачами общей практики (семейными врачами), велико. Так, согласно данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования за 2022 г. с учетом пациентов с ранее установленными заболеваниями и впервые установленными заболеваниями в этом году, подлежащих диспансерному наблюдению врача-терапевта, только стабильные формы ишемической болезни сердца отмечены у 6 107 540 больных, фибрилляция предсердий у 758 894, перенесенный инсульт – у 3 131 478. При этом общая численность врачей-терапевтов по данным ФФСН № 30 РФ за 2022 г. составляет 50 147, врачей общей практики (семейных врачей) – 11 540. Известно, что в отдельных регионах существует дефицит врачей первичного звена. Общая численность врачей-кардиологов по данным ФФСН № 30 РФ за 2022 г. составляет 4 322, что указывает на ведущую роль врачей первичного звена в лечении больных с большинством ССЗ. В этих условиях разумным представляется привлекать к диспансерному наблюдению нетяжелых больных также фельдшеров ФАПов (общая численность по данным ФФСН № 30 РФ за 2022 г. 20 083). Очевидно, что для этого требуется их дополнительное обучение для освоения алгоритмов и формирования навыков ведения больных с наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологией, понимания, когда ситуация требует дополнительных вмешательств и привлечения врачей разных специальностей, организации путей маршрутизации сложных больных.



## Список литературы

1. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Ссылка активна на 05.06.2023: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.

### 1.2. Эндокринология

#### 1. Изучение распространенности ожирения у детей и разработка новых рекомендаций по лечению ожирения у детей в рамках проведения первичной медико-санитарной помощи

В структуре общей и первичной заболеваемости детей болезнями эндокринной системы и нарушениями обмена веществ в Российской Федерации первое место занимает ожирение (32,1% и 25,2%, соответственно) [1]. В 2018 г. в целом по стране был зарегистрирован 485 281 случай ожирения в возрасте 0-17 лет, в динамике за 2014–2018 гг. число случаев ожирения увеличилось на 28,3% [2].

По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний США, почти каждый пятый ребенок страдает ожирением [3]. С 1980-х г. число детей с ожирением увеличивается, причем каждое поколение достигает более высоких показателей и большего веса в более раннем возрасте. Несмотря на активные усилия родителей, врачей, педагогов и политиков по ограничению чрезмерного набора массы тела у детей, число диагнозов ожирения и тяжелых форм ожирения продолжает расти. Недавнее исследование, опубликованное в журнале *Pediatrics*, показало, что новое поколение детей достигает более высокой массы тела в более молодом возрасте [4].

Согласно современным международным рекомендациям приоритетным направлением является активное лечение ожирения, включающее в себя не только консультирование по вопросам коррекции образа жизни, но и назначение фармакотерапии для детей старше 12 лет. Этот прорыв приветствует использование многообещающих препаратов против ожирения (семаглутид, лираглутид), одобренных FDA для длительного применения у детей в возрасте от 12 лет [5].

Ожирение является очень серьезным метаболическим заболеванием, которое не исчезнет, если мы не введем системные изменения и эффективные методы лечения.

## Список литературы

1. Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Залевская О.В. Заболеваемость детей болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ в рамках национального проекта «Здравоохранение» Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019. № 3. С. 358–371.

2. Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Тюрина Е.М. Статистика ожирения у детей в Российской Федерации за 2014–2018 годы (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, г. Москва, Россия).

3. Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion May 17, 2022.

4. Cunningham SA, Hardy ST, Jones R, et al. Changes in the Incidence of Childhood Obesity. *Pediatrics*. 2022;150(2):e2021053708.

5. Wegovy® (semaglutide) injection 2.4 mg Prescribing Information. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Inc.; December 2022.



## **2. Изучение макронутриентного состава систем питания в аспекте их влияния на возможность ремиссии сахарного диабета 2 типа**

СД 2 традиционно рассматривался как прогрессирующее необратимое состояние. Однако сегодня все чаще обсуждается возможность достижения ремиссии СД 2. По результатам ряда рандомизированных контролируемых исследований коррекция рациона у пациентов с СД 2 не только способствует улучшению контроля гликемии, но и способствует достижению ремиссии. В исследовании Look AHEAD на фоне коррекции рациона питания и снижения массы тела спустя год наблюдения 64% пациентов достигли ремиссии СД 2. Результаты были получены на фоне приверженности модели питания, содержащей жиров <30% от общей энергетической емкости, при этом <10% приходилось на насыщенные жиры [1].

Поскольку ключевым механизмом развития СД 2 является резистентность к инсулину, отчасти вызванная хронической гипергликемией, было предложено снизить потребление углеводов с пищей, большая часть которых усваивается в виде глюкозы или фруктозы, с целью улучшения гликемического контроля и осложнений при СД 2 [2]. Структурированные паттерны питания с ограничением углеводов обычно представляют в виде трех категорий: 20-50 г/день углеводов или менее 10% от 2 000 ккал/день (достаточно для индукции кетоза); менее 130 г/день или менее 26 % от 2000 ккал/д; и менее 45% от 2000 ккал/суточного рациона [3].

В крупном обзоре с метаанализом рандомизированных контролируемых исследований изучали эффективность и безопасность низкоуглеводной модели питания у взрослых пациентов с диагнозом СД 2. Оценивались исследования с ограниченным количеством углеводов (<26% углеводов от суточного рациона или <130 г/день) в течение 12 недель наблюдения или дольше. Из 18 543 исследований в 23 пациенты с СД 2 на фоне кетогенного питания достигали ремиссии чаще (уровень достоверности низкий) [4]. Также по результатам метаанализа когортных исследований недостаточно абсолютных доказательств эффективности снижения квоты углеводов для достижения лучшего контроля гликемии [5]. Результаты исследований показали, что употребление углеводов из цельного зерна снижают риск развития СД 2, в то время как рафинированные углеводы с низким содержанием пищевых волокон могут повышать риск СД 2 [6].

Примечательно, что ни один из планов питания не может стать оптимальным во всех аспектах, и имеет те или иные преимущества и недостатки. Поэтому так важно по результатам исследования получить больше данных о влиянии макронутриентного состава систем питания на течение СД 2.

### **Список литературы**

1. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity* (Silver Spring). 2014 Jan;22(1):5-13. doi:10.1002/oby.20662.
2. Volek J.S., Fernandez M.L., Feinman R.D., Phinney S.D. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res*2008;47:307-18. doi:10.1016/j.plipres.2008.02.003 pmid:18396172.
3. Feinman R.D., Pogozelski W.K., Astrup A., et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*2015;31:1-13. doi:10.1016/j.nut.2014.06.011 pmid:25287761.

4. Goldenberg J.Z., Day A., Brinkworth G.D., Sato J., Yamada S., JÅnsson T. et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data BMJ 2021; 372 :m4743 doi:10.1136/bmj.m4743.

5. Aune D., Norat T., Romundstad P., et al. Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Eur J Epidemiol. 2013;28:845-858.

6. Ahmadi-Abhari S., Luben R.N., Powell N., Bhaniani A., Chowdhury R., Wareham N.J., Forouhi N.G., Khaw K.T. Dietary intake of carbohydrates and risk of type 2 diabetes: the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk study. Br J Nutr. 2014 Jan 28;111(2):342-52. doi:10.1017/S0007114513002298.

### **3. Изучение дополнительных эффектов стандартной сахароснижающей терапии при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа и другими метаболическими нарушениями, разработка алгоритмов**

СД 2 занимает лидирующее место среди ХНИЗ, уступая лишь артериальной гипертензии [1]. За последнее десятилетие совершен невероятный прорыв в лечении СД 2. Результаты исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DAPA-СКД и другие показали, что современный сахароснижающий препарат – это не только достижение целевого уровня гликемии и безопасности, но и кардио-, а также нефропротекция.

Так, по данным исследования EMPA-REG OUTCOME зарегистрировано снижение риска трех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 14% – смертности от ССЗ, нефатального инфаркта и нефатального инсульта на фоне стандартной сахароснижающей терапии эмпаглифлозином [2-5]. Результаты исследования DAPA-СКД показали значительное снижение риска прогрессирования хронической болезни почек на фоне терапии дапаглифлозином у пациентов как с СД 2, так и без [6-8].

Однако, ученые не остановились на достигнутом. Сегодня продолжается исследование влияния препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа на такие составляющие метаболического синдрома как масса тела, дислипидемия, НАЖБП и другие.

Метаанализ 55 рандомизированных клинических исследований показал уменьшение массы тела у пациентов, получавших ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, в среднем на 0,9-2,5 кг по сравнению с плацебо [9]. Согласно исследованию, опубликованному в 2020 г., прием эмпаглифлозина положительно влиял на течение стеатоза и неалкогольного стеатогепатита у пациентов с СД 2, а также приводил к снижению уровня мочевой кислоты [10]. Результаты клинического исследования, проведенного в Швеции, показали аналогичные результаты уменьшения выраженности стеатогепатита у пациентов с СД 2 на фоне приема дапаглифлозина [11].

Именно поэтому изучение негликемических эффектов сахароснижающих препаратов, влияющих на метаболическое здоровье населения, представляет важное направление в диабетологии.

### **Список литературы**

1. Global Burden of Disease Collaborative Network, Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results (2020, Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME) <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.

2. Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG outcome. Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 181-184.

3. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356-366.

4. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420-428.

5. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369-384.

6. Schechter M, Jongs N, Chertow GM, et al. Effects of Dapagliflozin on Hospitalizations in Patients With Chronic Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of DAPA-CKD. *Ann Intern Med* 2023;176:59-66.

7. Marx N, Floege J. Dapagliflozin, Advanced Chronic Kidney Disease, and Mortality: New Insights From the DAPA-CKD Trial. *Eur Heart J* 2021;42:1228-30.

8. Heerspink HJ, Sjöström CD, Jongs N, et al. Effects of Dapagliflozin on Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Pre-specified Analysis From the DAPA-CKD Randomized Controlled Trial. *Eur Heart J* 2021;42:1216-27.

9. Storgaard H., Gluud L.L., Bennett C. et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016. Vol. 11. P. e0166125.

10. Sabine Kahl, Sofiya Gancheva, Klaus Straburger, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 1 February 2020; 43 (2): 298–305. doi:10.2337/dc19-0641.

11. Eriksson, J.W., Lundkvist, P., Jansson, PA. et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 61, 1923-1934 (2018). doi:10.1007/s00125-018-4675-2.

#### **4. Проведение исследований с оценкой эффективности групповой психологической помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа/ожирением и расстройствами /нарушениями пищевого поведения**

Большинство людей не задумываются о том, что избыточное накопление жировой массы может быть результатом нарушений пищевого поведения и обращаются за медицинской помощью к специалистам с целью лечения ассоциированных заболеваний и подбора питания [1]. Сложный характер ожирения и СД 2 [2-4], а также сопутствующее нарушения пищевого поведения [5] предполагают, что профилактика и лечение могут быть улучшены путем создания комплексного подхода к решению данной проблемы [6]. Недавние исследования рекомендуют проводить оценку психологического статуса у пациентов, обращающихся за лечением ожирения при СД 2 [7]. Тогда возникает необходимость в междисциплинарном походе к лечению таких пациентов с включением в команду не только эндокринолога и врача-диетолога, но и медицинского психолога и, при необходимости, психиатра [8].

По результатам метаанализа, опубликованного в 2016 г., Американская психиатрическая ассоциация (АРА) [9, 10] и Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) [11] рекомендуют использование когнитивно-поведенческой терапии для лечения пациентов, страдающих расстройством пищевого поведения. Согласно рекомендациям АРА необходим командный подход (включая психиатров, психологов, диетологов и социальных работников) с использованием когнитивно-поведенческой терапии

в качестве основного способа лечения. Эксперты NICE, в свою очередь, придерживаются подхода самопомощи, основанного на когнитивно-поведенческой терапии, а также одобряют монотерапию лекарственными средствами для ряда пациентов [12].

Результаты метаанализа, полученные на основании 27 исследований, проведенных в США, Великобритании и Испании, показали значимую эффективность регулярных медицинских консультаций людей с избыточной массой тела и ожирением на амбулаторном этапе. В ходе исследования после 12 ежемесячных консультаций с пациентами отмечено снижение массы тела в среднем на 2,3 кг и уменьшение окружности талии на 2,5, что является значимым предиктором улучшения контроля гликемии при СД 2. Согласно предоставленным результатам для людей с избыточной массой тела и ожирением важна регулярная поддержка работников здравоохранения, что приведет к большей комплаентности пациентов и лучшему результату лечения пациентов [13]. Важно продолжать развивать направление комплексного лечения пациентов с ожирением и СД 2 для достижения эффективных результатов.

### Список литературы

1. Мыльникова Е.С., Князев В.М. «Психологические предпосылки развития расстройств пищевого поведения». Уральский государственный медицинский университет, Сборник статей 2021г; с 256-260.
2. Raman J., Smith E., Hay P. The Clinical Obesity Maintenance Model: An Integration of Psychological Constructs Including Mood, Emotional Regulation, Disordered Overeating, Habitual Cluster Behaviours, Health Literacy and Cognitive Function. *J Obes* (2013) 2013:240128. doi:10.1155/2013/240128.
3. Raman J., Smith E., Hay P. The Clinical Obesity Maintenance Model: A Theoretical Framework for Bariatric Psychology. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2020) 11:563. doi:10.3389/fendo.2020.00563.
4. Majowicz S.E., Meyer S.B., Kirkpatrick S.I., Graham J.L., Shaikh A., Elliott S.J., et al. Food, Health, and Complexity: Towards a Conceptual Understanding to Guide Collaborative Public Health Action. *BMC Public Health* (2016) 16:487. doi:10.1186/s12889-016-3142-6.
5. Austin S.B. A Public Health Approach to Eating Disorders Prevention: It's Time for Public Health Professionals to Take a Seat at the Table. *BMC Public Health* (2012) 12(1):854. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-854>
6. The Lancet Public H. Tackling Obesity Seriously: The Time has Come. *Lancet Public Health* (2018) 3(4):e153. doi:10.1016/s2468-2667(18)30053-7.
7. Calugi S., Dalle Grave R. Psychological Features in Obesity: A Network Analysis. *Int J Eat Disord* (2020) 53(2):248–55. doi:10.1002/eat.23190.
8. Guerdjikova A.I., Mori N., Casuto L.S., McElroy S.L. Update on binge eating disorder. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):669–80. doi:10.1016/j.mcna.2019.02.003.
9. Yager J., Devlin M.J., Halmi K.A., Herzog D.B., Mitchell J.E., Powers P., et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Assoc; 2006:1-128. [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/eatingdisorders.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/eatingdisorders.pdf).
10. Yager J., Devlin M., Halmi K., Herzog D., Mitchell J., Powers P., et al. Guideline Watch (August 2012): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Assoc; 2012:1-18. [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/eatingdisorders-watch-1410457104777.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/eatingdisorders-watch-1410457104777.pdf).
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Eating disorders in over 8s: management. Guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng69>.

12. Brownley K.A., Berkman N.D., Peat C.M., Lohr K.N., Cullen K.E., Bann C.M., Bulik C.M. Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Sep 20;165(6):409-20. doi:10.7326/m15-2455.

13. Yager J., Devlin M., Halmi K., Herzog D., Mitchell J., Powers P., et al. Guideline Watch (August 2012): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Assoc; 2012:1-18. [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/eatingdisorders-watch-1410457104777.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/eatingdisorders-watch-1410457104777.pdf).

## **5. Изучение возможностей и разработка алгоритмов дистанционного консультирования пациентов с сахарным диабетом 1 типа с использованием современных технологий непрерывного мониторинга гликемии**

Люди, страдающие СД 1 типа (СД 1), должны иметь навыки контроля уровня гликемии и расчета соответствующего количества инсулина для введения с помощью инъекций или инсулиновой помпы.

СД 1 считается одним из самых обременительных заболеваний для систем здравоохранения из-за затрат времени и ресурсов, связанных с лечением заболевания и развитием его осложнений [1]. Непрерывный мониторинг гликемии может стать более эффективным по сравнению с точечными измерениями с помощью глюкометра, так как позволяет определять уровень глюкозы в крови человека в режиме реального времени на постоянной основе. Такой подход помогает выявить влияние определенных продуктов питания, стресса или физической активности на углеводный обмен.

В рамках метаанализа проанализировано двадцать исследований для оценки клинической пользы, соотношения цены и качества и предпочтений пациентов, связанных с непрерывным мониторингом уровня глюкозы при СД 1. По сравнению с определением уровня глюкозы с помощью глюкометра, непрерывный мониторинг гликемии улучшил процент времени, проведенного пациентами в целевом гликемическом диапазоне на 9,6 %-10 %, и снизил количество тяжелых гипогликемических явлений. Хотя непрерывный мониторинг гликемии был ассоциирован с более высокими затратами, он приводил к увеличению пользы для здоровья (годы жизни с поправкой на качество) [2].

В большой национальной когорте использование непрерывного мониторинга гликемии было связано со значимым снижением  $HbA_{1c}$  у пациентов как с СД 1, так и с СД 2, получающих инсулин. Полученные результаты улучшения контроля гликемии при использовании непрерывного мониторинга гликемии ассоциированы со снижением риска госпитализации в отделение неотложной помощи по причине развития тяжелых гипогликемии/гипергликемии и госпитализации по любой причине [3].

Непрерывный мониторинг гликемии обеспечивает важные социальные, эмоциональные и медицинские преимущества, а также безопасность при лечении СД 1, особенно у детей.

### **Список литературы**

1. Rosella L.C., Lebenbaum M., Fitzpatrick T., O'Reilly D., Wang J., Booth G.L., et al. Impact of diabetes on healthcare costs in a population-based cohort: a cost analysis. *Diabet Med.* 2015;33(3):395-403.

2. Health Quality Ontario. Continuous Monitoring of Glucose for Type 1 Diabetes: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2018;18(2):1-160.

3. Peter D. Reaven, Michelle Newell, Salvador Rivas, Xinkai Zhou, Gregory J. Norman, Jin J. Zhou; Initiation of Continuous Glucose Monitoring Is Linked to Improved Glycemic Control and Fewer Clinical Events in Type 1 and Type 2 Diabetes in the Veterans Health Administration. *Diabetes Care* 2023;46(4):854-863. doi:10.2337/dc22-2189.

## **6. Изучение роли остеопороза и сахарного диабета 2 типа в развитии деменции**

В Российской Федерации более 1,5 млн людей страдает от деменции. В мире, по меньшей мере, 44 млн человек живут с деменцией, что превращает ее в глобальную проблему, на которую необходимо обратить внимание [1]. Низкая минеральная плотность костей и деменция обычно сочетаются у пожилых людей, при этом потеря костной массы у пациентов с деменцией ускоряется из-за отсутствия физической активности и нерационального питания. Результаты Роттердамского исследования на когорте взрослого населения ( $n=3651$ ; средний возраст 72 года, 58% женщины) без признаков деменции, в период с 2002 по 2005 гг. показали, что существует корреляционная связь между минеральной плотностью костей и потерей памяти [2, 3].

СД 2 и деменция являются заболеваниями, отягощающими здравоохранение во всем мире. Эпидемиологическое исследование в США показало, что у 11,5% взрослых в возрасте от 65 лет и старше была диагностирована болезнь Альцгеймера или ассоциированная с ней деменция, что составляет 1,6% населения США, и этот показатель по прогнозам удвоится к 2060 г. [4].

У людей с СД 2 риск развития деменции в 1,4–2,2 раза выше по сравнению со здоровыми людьми. Распространенность сосудистой деменции составляет 2% у лиц с СД 2 и 1% у лиц без СД 2. Распространенность болезни Альцгеймера примерно одинаковая в двух подгруппах: 1,4% у лиц с СД и 1,3 % у лиц без СД [5]. СД 2 увеличивает риск деменции, но четких доказательств, позволяющих рекомендовать вмешательства, которые могут снизить этот риск, по-прежнему недостаточно. Так, в популяционном ретроспективном когортном исследовании ( $n=106\ 903$ ) изучалось влияние применения разных сахароснижающих препаратов (ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2), ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (DPP-4)) на риск развития деменции. Результаты данной работы свидетельствуют о том, что использование ингибиторов SGLT2 связано с более низким риском деменции у пожилых людей с СД 2 [6].

### **Список литературы**

1. Alzheimer's Association, 2023. <https://www.alz.org/ru/>.
2. Tian Xiao, Samuel Ghatan, Sanne S. Mooldijk, Katerina Trajanoska, Ling Oei, M. Medina Gomez, M. Kamran Ikram, Fernando Rivadeneira, M. Arfan Ikram. Association of Bone Mineral Density and Dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* Mar2023, 10.1212/WNL.0000000000207220; doi:10.1212/WNL.0000000000207220.
3. Prevalence of Both Diagnosed and Undiagnosed Diabetes | Diabetes | CDC [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/diagnosed-undiagnosed-diabetes.html>.
4. Matthews K.A., Xu W., Gaglioti A.H., Holt J.B., Croft J.B., Mack D., et al. Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015–2060) in adults aged  $\geq 65$  years. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2019;15(1):17-24.



5. Elizabeth M. Litkowski, et al. Mendelian randomization study of diabetes and dementia in the Million Veteran Program. doi:10.1101/2023.03.07.23286526.

6. Che-Yuan Wu, et al; Association of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Time to Dementia: A Population-Based Cohort Study. Diabetes Care 2023;46(2):297-304. doi:10.2337/dc22-1705.

### **7. Разработка алгоритмов мультидисциплинарной помощи пациентам с остеопорозом с возможностью непрерывной преемственности на разных этапах оказания медицинской помощи**

Ежегодно во всем мире по причине остеопороза регистрируют более 8,9 миллионов переломов в результате снижения минеральной плотности костной массы [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения остеопороз диагностирован примерно у 6,3% мужчин в возрасте старше 50 лет и у 21,2% женщин того же возраста во всем мире [2]. В Российской Федерации среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44%, соответственно [3]. По прогнозам, к 2050 г. во всем мире частота переломов шейки бедра у мужчин вырастет на 310%, а у женщин – на 240% по сравнению с показателями 1990 г. [4, 5]. Обращает на себя внимание тот факт, что риск перелома бедра, предплечья и позвоночника составляет около 40%, что эквивалентно риску ССЗ [6].

Оказание медицинской помощи людям с остеопорозом является высокозатратным и приводит не только к ограничению личных возможностей, но и к серьезным экономическим потерям, так как способствует увеличению инвалидизации населения. В Европе инвалидность по причине остеопороза выше, чем инвалидность, вызванная онкологическими заболеваниями (за исключением рака легких) и сопоставима или превышает частоту установления инвалидности, связанную с различными ХНИЗ, такими как ревматоидный артрит, БА и ССЗ [1]. Согласно европейским статистическим данным небольшие переломы значимо увеличивают заболеваемость ишемической болезнью сердца, деменцией и раком легких [7] за счет снижения физической активности, увеличения массы тела, развития депрессии и потери работоспособности.

Сегодня остеопороз остается актуальной проблемой, так как большая часть населения не осведомлена в вопросах профилактики и необходимости длительного лечения. Опрос, проведенный в 11 странах, показал отрицание женщинами риска развития остеопороза и возможности переломов в постменопаузе, а также отсутствие диалога об остеопорозе со своим врачом и ограниченный доступ к диагностике и лечению до развития первого перелома. Все перечисленное приводит к недостаточной диагностике и неэффективности лечения, а также увеличению госпитализаций в дома престарелых в отдаленном периоде [8]. Так, после перенесенного перелома шейки бедра 10-20% пациентов нуждаются в длительном уходе. Согласно исследованию ICUROS Егоре доля лиц, получающих длительное лечение в течение 12 месяцев, остается близкой к 10%, при этом госпитализации также значительно увеличиваются с возрастом: от 2% для 50-60-летних до 35% для 90-летних и выше [9].

Высокая и постоянно растущая распространенность остеопороза, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его осложнений, определяют важность данной проблемы для здравоохранения Российской Федерации.



## Список литературы

1. Johnell O. and Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2006. 17(12):1726-33.
2. Kanis J.A. et al., A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008. 42: p. 467-75.
3. Белая Ж.Е. и др. «Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза,» *ОСТЕО*, vol. 24, no. 2, pp. 4-47, ноя 2021. [Online]. Available: doi:10.14341/osteol2930.
4. Kanis J.A., et al., SCOPE 2021: a New Scorecard for Osteoporosis in Europe, *Arch Osteoporos*, 2021, 16(1):82.
5. Gullberg B., Johnell O. and Kanis J.A., World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*, 1997. 7(5): p. 407-13.
6. Kanis J.A., Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 2002. 359(9321): p. 1929-36.
7. Hernlund E., et al., Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 2013. 8: p. 136.
8. International Osteoporosis Foundation: How fragile is her future? 2000.
9. International Osteoporosis Foundation: Broken bones, broken lives: a roadmap to solve the fragility fracture crisis in Europe. 2018.

## 8. Изучение и внедрение обновленных показаний к назначению витамина Д в группах риска

За последние 20 лет научный интерес к изучению эффектов витамина Д у пациентов с различными коморбидными патологиями, такими как ССЗ, ожирение, СД 2, онкологические заболевания, рассеянный склероз, депрессия, деменция, психические заболевания и другие неуклонно растет [1, 2]. И это обоснованно, так как в большей части популяции регистрируется недостаточность или дефицит витамина Д. По результатам исследования, проведенного в 2020 г. в 10 городах Российской Федерации, дефицит витамина Д отмечен в 55,96% случаев, а недостаточность регистрируется в 84,01% [3].

Не вызывает сомнений необходимость приема витамина Д у пациентов с остеопорозом и гиперпаратиреозом [4]. Однако влияние витамина Д на другие органные системы и патологические состояния требует дополнительных исследований.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было изучено влияние заместительной терапии витамином Д на симптомы депрессии, функциональные ограничения и физическую работоспособность у пожилых людей с низким уровнем витамина Д. В исследование включено 155 участников в возрасте 60-80 лет с установленными клинически значимыми симптомами депрессии, более 1 функциональным ограничением и разным уровнем витамина Д. По результатам исследования включение в терапию препаратов витамина Д в дозе 1200 МЕ/сут. в течение 12 месяцев не показало значимого влияния на симптомы депрессии и физическую активность у пожилых людей с относительно низким уровнем витамина Д и клинически значимыми симптомами депрессии [5].

Особый интерес представляют результаты исследования, опубликованные в 2023 г., о влиянии витамина Д на риск развития СД 2 [6]. Результаты данного

исследования продемонстрировали статистически значимое влияние витамина Д на снижение риска развития СД 2 на 15%, а также увеличение вероятности нормализации углеводного обмена (регрессии СД 2) на 30%.

Проведение подобных исследований позволит расширить горизонты применения витамина Д для улучшения качества жизни и возможной профилактики различных неинфекционных заболеваний.

### Список литературы

1. Milic S., Mikolasevic I., Krznaric-Zrnac I., Stanic M., Poropat G., Stimac D., Vlahović-Palčevski V., Orlic L. Nonalcoholic steatohepatitis: Emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des. Dev. Ther.* 2015;9:4835-4845. doi:10.2147/DDDT.S64877.
2. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
3. Avdeeva V.A., Suplotova L.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Troshina E.A. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2021;67(2):84-92. Russian. doi:10.14341/probl12736.
4. Tang B.M.P., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older; a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9588):657-666. doi:10.1016/S0140-6736(07)61342-7.
5. Elisa J de Koning Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: the D-Vitaal study, a randomized clinical trial. doi:10.1093/ajcn/nqz141.
6. Pittas G., Tetsuya Kawahara, Rolf Jorde, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2023;176(3):355-363. doi:10.7326/M22-3018.

### 9. Исследование возможностей дополнительного скрининга, ранней диагностики и лечения пациентов с гипогонадизмом и сопутствующими хроническими неинфекционными заболеваниями

Гипогонадизм является достаточно распространенным заболеванием среди мужского населения, особенно среди пожилых мужчин и у мужчин, страдающих ожирением и СД 2 типа (СД 2). Согласно статистическим данным, гипогонадизм регистрируется в 35% случаев у мужчин старше 45 лет и в 30-50% случаев у мужчин с ожирением и СД 2 [1]. Распространенность гипогонадизма у мужчин без сопутствующих хронических заболеваний составляет около 5% [2].

В настоящее время накоплен достаточный пул научных фактов, подтверждающих ассоциацию гипогонадизма не только с нарушением в половой сфере, но с СД 2, ожирением, ССЗ, депрессией, остеопорозом и др. [3]. Результаты рандомизированных клинических исследований по применению заместительной терапии тестостероном показывают значимое положительное влияние на течение сопутствующих хронических заболеваний у пациентов с гипогонадизмом [4-6].

Так, по результатам проспективного исследования (n=857) в группе пациентов с СД 2 и с низким уровнем тестостерона выявлено увеличение смертности в ближайшие 4 года по сравнению с группой пациентов с СД 2 и нормальным уровнем тестостерона или на фоне лечения гипогонадизма [7]. Кроме того, по данным литературы при изучении взаимосвязи уровня тестостерона и риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

(смертности от ССЗ, нефатального инфаркта и нефатального инсульта) регистрируется более высокая смертность у мужчин с низким уровнем тестостерона [8].

Положительные эффекты заместительной терапии гипогонадизма подтверждены результатами ряда плацебо-контролируемых исследований. Так, выявлено влияние на углеводный обмен (уменьшение уровня гликированного гемоглобина и значительное снижение гликемии натощак) [9, 10] и обменные процессы в костной ткани (увеличение минеральной плотности бедренной кости и поясничного отдела позвоночника на 5% с каждым годом) [11].

Результаты исследования, проведенного в Швеции, показали, что пожизненное лечение мужского гипогонадизма препаратами тестостерона является экономически эффективным с возрастающим коэффициентом эффективности затрат. Кроме того, заместительная терапия приводила к снижению риска развития СД 2, переломов, депрессии и смерти в гипотетической выборке из 100 000 мужчин с гипогонадизмом [12]. В дополнение к своим клиническим и экономическим преимуществам терапия тестостероном также продемонстрировала улучшение состояния пациентов за счет уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни [13-15].

Несмотря на значительную распространенность гипогонадизма и доказанные положительные результаты лечения данные метаанализа свидетельствуют о том, что подавляющее большинство мужчин с гипогонадизмом не получают лечения по поводу этого состояния. Причины отсутствия лечения до конца не установлены, но могут быть связаны с неопределенностью диагностических критериев и недостаточной компетенцией врачей в этом вопросе. Кроме того, часть пациентов не готова приобретать препараты заместительной терапии за свой счет [16].

Таким образом, необходимость изучения, диагностики и лечения мужского гипогонадизма не вызывает сомнений и обусловлена высокой распространенностью этой патологии в популяции мужчин в сочетании с ХНИЗ и у пожилых [17].

### Список литературы

1. Endocrine Society. «Hypogonadism in Men | Endocrine Society» Endocrine.org, Endocrine Society, 31 March 2023, <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/hypogonadism>.
2. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1508-1516. doi:10.1210/jc.2011-2513.
3. Yeo S, Holl K, Peñaherrera N, Wissinger U, Anstee K, Wyn R. Burden of Male Hypogonadism and Major Comorbidities, and the Clinical, Economic, and Humanistic Benefits of Testosterone Therapy: A Narrative Review. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2021;13:31-38. doi:10.2147/CEOR.S285434.
4. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Рождественская О.А., Пашкова Е.Ю. Мужское здоровье при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на метаболические и антиоксидантные свойства тестостерона. *Медицинский совет.* 2016;3:66-71.
5. Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Хрипун И.А., Воробьев С.В. Особенности патогенетического влияния андрогенного дефицита на формирование нарушений углеводного обмена у мужчин с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2017;4:84-9.
6. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(3):19-24.

7. Hackett G, Heald AH, Sinclair A, et al. Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins. *Int J Clin Pract.* 2016;70(3):244–253. doi:10.1111/ijcp.12779.
8. Corona G, Monami M, Boddi V, et al. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(4):1557-1564. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01690.x.
9. Groti K, Žuran I, Antonič B, et al. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male.* 2018;21(3):158-169. doi:10.1080/13685538.2018.1468429.
10. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinology.* 2016;174(3):R99-R116. doi:10.1530/EJE-15-0262.
11. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study. *Aging Male.* 2012;15(2):96-102. doi:10.3109/13685538.2011.631230.
12. Arver S, Luong B, Frasncke A, et al. Is testosterone replacement therapy in males with hypogonadism cost-effective? An analysis in Sweden. *J Sex Med.* 2014;11(1):262-272. doi:10.1111/jsm.12277.
13. Almeshmadi Y, Yassin AA, Nettleship JE, et al. Testosterone replacement therapy improves the health-related quality of life of men diagnosed with late-onset hypogonadism. *Arab J Urology.* 2016;14(1):31-36. doi:10.1016/j.aju.2015.10.002.
14. Saad F, Caliber M, Doros G, et al. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality. *Aging Male.* 2020;23(1):81-92. doi:10.1080/13685538.2019.1575354.
15. Haider KS, Haider A, Doros G, et al. Long-term testosterone therapy improves urinary and sexual function, and quality of life in men with hypogonadism: results from a propensity matched subgroup of a controlled registry study. *J Urol.* 2018;199(1):257-265. doi:10.1016/j.juro.2017.07.039.
16. S. A. Hall, A. B. Araujo, G. R. Esche et al., «Treatment of symptomatic androgen deficiency: results from the Boston Area Community Health Survey,» *Archives of Internal Medicine*, vol. 168, no. 10, pp. 1070-1076, 2008.
17. Victoria Zarotsky, Ming-Yi Huang, Wendy Carman, Abraham Morgentaler, Puneet K. Singhal, Donna Coffin, T. Hugh Jones, «Systematic Literature Review of the Epidemiology of Nongenetic Forms of Hypogonadism in Adult Males», *Journal of Hormones*, vol. 2014, Article ID 190347, 17 pages, 2014. doi:10.1155/2014/190347.

## **10. Исследование эффективности и безопасности длительного применения агонистов глюкагоноподобного пептида 1 у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, длительно получающих терапию**

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 входят в современные рекомендации для лечения СД 2 ввиду их благоприятного влияния на гликемический контроль и снижение риска сердечно-сосудистых событий [1, 2]. С широким использованием агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 количество данных о нежелательных реакциях постепенно увеличивается, что привлекло внимание клиницистов. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и боль в животе [3, 4].

Тем не менее, реальных данных о возникновении нежелательных явлениях на фоне длительной терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного

пептида-1 не только со стороны желудочно-кишечного тракта, но и других органов, все еще недостаточно.

В 2022 г. опубликовано исследование, основанное на базе данных FDA (США), собранных в период с января 2018 г. по сентябрь 2022 г. Суммарно были проанализированы 81 752 сообщения о нежелательных явлениях, из которых 21 281 представляли собой сообщения о желудочно-кишечных нарушениях. Средний возраст пациентов составил 62 года. По результатам исследования нежелательные явления на терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 связаны с повышенным риском развития заболеваний желудочно-кишечного тракта, а именно гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрита, безоара, внутрибрюшных гематом и так далее. Большинство нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, как правило, возникали в течение одного месяца применения препаратов [5].

Кроме того, существуют данные о развитии острого панкреатита на терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Хотя результаты крупных исследований по изучению сердечно-сосудистых исходов не показали повышенного риска развития панкреатита при использовании агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [6].

В последнее время не было обновленных систематических обзоров о нежелательных явлениях на терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Именно поэтому необходимы дальнейшие исследования изучения эффективности и безопасности длительного применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с ожирением и СД 2, длительно получающих терапию.

### Список литературы

1. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. Glp-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-Art. *Mol Metab* (2021) 46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102.
2. Sheahan K.H., Wahlberg E.A., Gilbert M.P. An overview of glp-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J* (2020) 96(1133):156-61. doi:10.1136/postgradmedj-2019-137186.
3. Rayner C.K., Wu T., Aroda V.R., Whittington C., Kanters S., Guyot P., et al. Gastrointestinal adverse events with insulin Glargine/Lixisenatide fixed-ratio combination versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists in people with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* (2021) 23(1):136-46. doi:10.1111/dom.14202.
4. Horowitz M., Aroda V.R., Han J., Hardy E., Rayner C.K. Upper and/or lower gastrointestinal adverse events with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Incidence and consequences. *Diabetes Obes Metab* (2017) 19(5):672-81. doi:10.1111/dom.12872.
5. Liu L., Chen J., Wang L., Chen C. and Chen L. (2022) Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front. Endocrinol.* 13:1043789. doi:10.3389/fendo.2022.1043789.
6. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.

### 1.3. Пульмонология

#### **1. Популяционные исследования параметров функции внешнего дыхания населения разных регионов Российской Федерации и разных этнических групп с целью определения современных нормальных значений, а также оценки распространенности основных типов нарушения функции внешнего дыхания и хронических болезней органов дыхания**

В настоящее время в Российской Федерации мало исследований в этой области. Крупные исследования в Российской Федерации для изучения параметров функции внешнего дыхания проводились относительно редко и на относительно небольших выборках для масштаба страны, в отдельных регионах. Например, из крупных популяционных исследований можно назвать проект GARD (2014 г.) и исследование RESPECT (2016 г.) [1, 2]. Однако они имеют некоторые ограничения.

В проекте GARD в 12 регионах Российской Федерации оценивали 7 164 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 88 лет и, к примеру, распространенность ХОБЛ составила 15,3%. В исследовании RESPECT, проведенном в северо-западной части Российской Федерации, изучали 3 133 представителя данной популяции в возрасте 35-70 лет и распространенность ХОБЛ оказалась существенно меньше – 6,8%: среди мужчин – 13,2%, среди женщин – 3,8%. Соответственно заметны, как более чем двукратное различие в распространенности ХОБЛ между этими исследованиями, так и разный диапазон возрастных групп.

Казалось бы, распространенность ХОБЛ должна была бы быть ниже в исследовании GARD, поскольку в нем существенная доля лиц моложе 40 лет (43,5%), однако это не так. Кроме того, популяция взрослого и пожилого населения в Российской Федерации составляет более 118 млн человек (оценка Росстата на 1 января 2021 г.), а количество регионов Российской Федерации – более 80, что может свидетельствовать о недостаточной информативности данных представленных исследований для территории всей Российской Федерации. Кроме того, многие регионы Российской Федерации различаются между собой по ряду признаков: климатогеографическим, социально-демографическим, экономическим особенностям (включая характер и плотность расположения предприятий, характеризующихся факторами риска развития БОД), распространенности различных факторов риска (например, курение, применение биоорганического топлива для приготовления пищи и отопления жилья) и другим.

Дополнительно следует отметить, что в Российской Федерации нет популяционной базы данных показателей функции внешнего дыхания, которая подлежала бы периодической повторной оценке различных параметров не только для изучения динамики распространенности, характера и выраженности нарушений функции внешнего дыхания, изучения ассоциированных с ними состояний/заболеваний, но и для периодического контроля референсных значений.

#### **Список литературы**

1. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int J COPD 2014;12:963-74.



2. Andreeva E., Pokhaznikova M., Lebedev A. et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease by the Global Lung Initiative equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016;91(1):43-55. doi:10.1159/000442887.

## **2. Совершенствование подходов к ранней диагностике хронических болезней органов дыхания при проведении диспансеризации взрослого населения с целью проведения своевременных профилактических вмешательств**

Цель диспансерного наблюдения больного хроническими БОД заключается в достижении и удержании контроля над симптомами заболевания, предупреждении его прогрессирования, профилактике обострений и осложнений, раннем выявлении и лечении сопутствующих заболеваний для улучшения прогноза и качества жизни пациента. Однако обращает внимание, что распространенность хронических БОД по данным эпидемиологических исследований выше в Российской Федерации, чем по статистическим данным Минздрава России. Например, по данным статистики Минздрава России в Российской Федерации в 2017 г. было зарегистрировано 1 190 917 пациентов с БА среди взрослого населения, что составляет <1% [1], а по данным исследования GARD распространенность БА среди взрослых в Российской Федерации – 6,9% [2]. В исследовании RESPECT, проведенном в северо-западной части Российской Федерации, распространенность ХОБЛ составила 6,8% [3], а по данным Минздрава России в 2017 г. было зарегистрировано 823 639 пациентов с ХОБЛ, что составляет около 0,6% взрослых [1]. Учитывая такие существенные расхождения в распространенности БОД, можно полагать, что важен не только больший охват диспансеризацией разных возрастных групп населения регионов Российской Федерации, но и усовершенствование инструментов для ранней диагностики факторов риска БОД и симптомов заболеваний, совершенствование подходов к отбору пациентов на дополнительное обследование в связи с подозрением на наличие ранних стадий БОД, применение более чувствительных методов для диагностики начальных признаков поражения органов дыхания.

### **Список литературы**

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы. Часть IV.
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014;9(1):963-974. doi:10.2147/COPD.S67283.
3. Andreeva E., Pokhaznikova M., Lebedev A. et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease by the Global Lung Initiative equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016;91(1):43-55. doi: 10.1159/000442887

## **3. Анализ протеомных профилей бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких для разработки новых подходов к дифференциальной диагностике, первичной и вторичной профилактике**

Использование методов молекулярной диагностики на основе технологий геномного, транскриптомного и протеомного анализов в последние годы считается перспективным. Наиболее чувствительным методом в определении бо-



лезни, а также прогнозировании течения является протеомный анализ биологических веществ, который позволяет идентифицировать изменения в спектре белков [1, 2].

Подробно протеом БА и ХОБЛ в настоящее время не изучен, как в Российской Федерации, так и за рубежом. Это обусловлено как относительно недавним появлением возможности оценки широкого спектра белков организма, так и некоторой фенотипической разнородностью болезней.

Кроме того, использование научных данных зарубежных коллег, в случае появления публикаций с подробным анализом протеома БА и ХОБЛ, может оказаться не совсем приемлемым для пациентов Российской Федерации, поскольку существуют не только генетические и социально-демографические отличия российской популяции, но и существенные различия в спектре аллергенов (например, пылевых, пищевых), в спектре факторов, ассоциированных с ХОБЛ.

Можно полагать, что выявление «новых» белков, ассоциированных с выраженностью БА/ХОБЛ, риском их обострений может помочь не только дополнить знания о сигнальных путях и патогенетических механизмах болезни, которые, как и причины, до сих пор детально так и не ясны, но и способствовать разработке подходов к улучшению стратификации пациентов на группы в зависимости от риска более тяжелого течения заболевания, разработке подходов к лечению, включая таргетную терапию.

Кроме того, детализация протеома, выявление специфических белков, характерных для БА/ХОБЛ или их специфической комбинации, по-видимому, в дальнейшем может внести вклад в улучшение дифференциальной диагностики заболеваний, способствовать предупреждению гипер- и гиподиагностики, стать возможной основой для развития новых подходов к улучшению вторичной профилактики БА и ХОБЛ.

#### **Список литературы**

1. Muhammadijeva G.F. et al. Molecular genetic markers in assessing the risk of occupational diseases in chemical workers. *Molekulyarnaya meditsina [Molecular Medicine]*. 2016;14(4):57-61.
2. Suchkov S.V., Gnatenko D.A., Kostjushchev D.S., Krynskiy S.A., Pal'cev M.A. Proteomics as a fundamental tool of preclinical screening, verification of analyses and evaluation of applied therapy. *Vestnik RAMN [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2013;1:65-71.

#### **4. Изучение распространенности и характеристик нарушения дыхания во сне при хронической обструктивной болезни легких**

Обструктивное апноэ сна ведет к утяжелению дыхательной недостаточности, способствует развитию легочной гипертензии, различным нарушениям ритма сердца, сердечной недостаточности [1-3].

Циклический характер гипоксии в ночной период при обструктивном апноэ сна является триггером системного воспаления, оксидативного стресса и атерогенеза, что объясняет возникновение большого количества осложнений со стороны органов кровообращения, причем тяжесть этих осложнений больше при сочетании заболеваний, чем при изолированных обструктивном апноэ сна или ХОБЛ.

Интермиттирующая гипоксия у пациентов с обструктивным апноэ сна происходит на фоне гиповентиляции в результате хронической обструкции нижних

дыхательных путей при ХОБЛ, что усугубляет нарушения и требует особого подхода к выбору методов респираторной поддержки.

В Российской Федерации отсутствуют популяционные данные о распространенности нарушений дыхания во сне у пациентов с ХОБЛ.

### **Список литературы**

1. Бабак С.Л., Голубев Л.А., Горбунова М.В. Дыхательные расстройства в период сна у больных с хронической обструктивной болезнью легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2008. 502-512
2. Сомнология и медицина сна: избранные лекции. Под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2013. 432 с.
3. Убайдуллаева Н.Н., Раджабова Г.Б. Диагностика нарушений дыхания в ночные часы и респираторная терапия пациентов с ХОБЛ. Медицина и спорт. 2020;(2):133-136.

### **5. Изучение распространенности и характеристик нарушения дыхания во сне у пациентов с бронхиальной астмой**

Распространенность БА у пациентов с обструктивным апноэ сна составляет 5% [1], при этом обструктивное апноэ сна у пациентов с БА встречается в 2-3 раза чаще, чем у пациентов без БА [2, 3]. Вероятность наличия обструктивного апноэ сна прямо возрастает в зависимости от длительности анамнеза БА. Обструктивное апноэ сна встречается у пациентов с БА разной степени тяжести, при этом среди пациентов с трудно контролируемой БА почти всегда выявляется апноэ [4]. При диагностике нарушений дыхания во сне при помощи полисомнографии у таких пациентов с обструктивным апноэ сна диагностируют в 88-95% случаев [4, 5].

В российских клинических рекомендациях обструктивное апноэ сна как «специфическое» заболевание у пациентов с БА тоже пока не рассматривается [7]. Однако определение фенотипа и сопутствующих заболеваний, способных влиять на течение БА, является обязательной стратегией ведения пациента, особенно с трудно контролируемой БА, для выработки наиболее эффективных комплексных подходов к лечению [7, 8].

Интегральная оценка фенотипа БА, учитывающая не только тип воспаления, но и все сопутствующие заболевания, а также другие характеристики пациента, позволяет не только расширить понимание клинических фенотипов БА, но и попытаться реализовать в более полной мере возможности персонифицированного подхода к ведению больных. Одним из таких клинических фенотипов может рассматриваться сочетание «астма и обструктивное апноэ сна», особенно при наличии обструктивного апноэ сна тяжелой степени. В Российской Федерации нет данных о распространенности и типах нарушения дыхания во сне у больных БА.

### **Список литературы**

1. Bonsignore M.R., Pepin J.L., Anttalainen U., et al. Clinical presentation of patients with suspected obstructive sleep apnea and self-reported physician-diagnosed asthma in the ESADA cohort. J Sleep Res 2018;27. doi:10.1111/JSR.12729.
2. Kong D.L., Qin Z., Shen H., et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. Sci Rep 2017;7. doi:10.1038/S41598-017-04446-6.

3. Sweeney J., Patterson C.C., Menzies-Gow A., et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2016;71:339-46. doi:10.1136/THORAXJNL-2015-207630.

4. Julien J.Y., Martin J.G., Ernst P., et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:371-6. doi:10.1016/J.JACI.2009.05.016.

5. Yigla M., Tov N., Solomonov A., et al. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003;40:865-71. doi:10.1081/JAS-120023577.

7. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Клинические рекомендации Бронхиальная астма 2021

8. 2022 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA n.d. <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed February 13, 2023)

## **6. Исследование паттерна микроРНК, связанных с синтезом ключевых белков сигнальных путей бронхиальной астмы**

Гетерогенность БА обусловлена эпигенетическими механизмами регуляции экспрессии генов, что обуславливает предрасположенность к БА, выраженность клинических симптомов заболевания, контроль БА, эффективность медикаментозной терапии.

Важным механизмом эпигенетической регуляции воспалительного ответа при БА является регуляция генетической активности молекулами микроРНК. МикроРНК нуклеиновых кислот способствуют регуляции экспрессии генов и для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК используют метод секвенирования. Оценка уровня экспрессии микроРНК может быть необходимой при подборе медикаментозной терапии, назначении ингаляционных глюкокортикостероидов.

Изучение микроРНК актуально не только с научной целью, но и для клинической практики, а также возможностью персонализированного подхода при ведении пациента с БА.

### **Список литературы**

1. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epi-genetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.* 2020;42(1):43-60. doi:10.1007/s00281019-00777-w.

2. Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(4):1202-7. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.034.

3. Solberg O.D., Ostrin E.J., Love M.I., Peng J.C., Bhakta N.R., Hou L., Nguyen C., Solon M., Nguyen C., Barczak A.J., Zlock L.T., Blagev D.P., Finkbeiner W.E., Ansel K.M., Arron J.R., Erle D.J., Woodruff P.G. Airway epithelial miRNA expression is altered in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(10):965-74. doi:10.1164/rccm.201201-0027OC.

4. Elbehidy R.M., Youssef D.M., El-Shal A.S., Shalaby S.M., Sherbiny H.S., Sherief L.M., Akeel N.E. MicroRNA-21 as a novel biomarker in diagnosis and response to therapy in asthmatic children. *Mol. Immunol.* 2016;71:107-14. doi:10.1016/j.mo-imm.2015.12.015.

5. Davis J.S., Sun M., Kho A.T., Moore K.G., Sylvia J.M., Weiss S.T., Lu Q., Tantisira K.G. Circulating microRNAs and association with methacholine PC20 in the Childhood Asthma Management.

## **7. Исследование паттерна микроРНК, связанных с прогрессированием хронической обструктивной болезни легких и развитием сопутствующих заболеваний, ассоциированных с системным воспалением**

ХОБЛ гетерогенное заболевание, характеризующееся необратимой обструкцией и системным воспалением в ответ на ингаляционные воздействия, особенно сигаретный дым. Сигаретный дым уменьшает экспрессию микроРНК в бронхиальном эпителии [1]. У больных с ХОБЛ и курильщиков без ХОБЛ известны различия по 70 микроРНК [1]. Чем больше и продолжительней уровень воздействия дыма, тем больше изменений обнаруживается в микроРНК, а при прекращении курения отмечается регресс этих изменений. Выделены микроРНК, которые коррелируют со степенью тяжести ХОБЛ [2]. Снижение уровня микроРНК коррелирует со снижением уровня супрессии опухолевого процесса, что обуславливает риск развития онкологического заболевания легких [4].

Учитывая, что ХОБЛ является заболеванием, ассоциированным с болезнями системы кровообращения, изучение микроРНК представляется еще более актуальным и перспективным является, в том числе потенциально и для ранней диагностики ССЗ. При ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности надежность оценки микроРНК сопоставима с таковой сердечных тропонинов и натрийуретических пептидов [5, 6].

Система микроРНК участвует и в физиологических, и патологических процессах организма. Роль микроРНК в патогенезе БОД, в т.ч. ХОБЛ, высока, поэтому изучение микроРНК представляется перспективным для разработки новых подходов к диагностике и лечению БОД, а также коморбидных состояний.

### **Список литературы**

1. Sessa R., Hata A. Role of microRNAs in lung development and pulmonary diseases. *Pulm. Circ.* 2013;3(2):315-328
2. Rupani H., Sanchez Elsner T., Howarth P. MicroRNAs and respiratory diseases. *Eur. Respir. J.* 2013;41(3):695-705
3. Zandvoort A., Postma D.S., Jonker M.R., Noordhoek J.A., Vos J.T.W.M., van der Geld Y.M., Timens W. (2006). Altered expression of the Smad signalling pathway: implications for COPD pathogenesis.
4. Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K., Tomida S., Osada H., Endoh H., Harano T., Yatabe Y., Nagino M., Ni-mura Y., Mitsudomi T., Takahashi T. Reduced expression of the let-7 micro RNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res.* 2004;64(11):3753-3756. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-0637.
5. Cakmak H.A., Coskunpinar E., Ikitimur B., Barman H.A., Kara-dag B., Tiryakioglu N.O. et al. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2015;16:431-7.
6. Li C., Fang Z., Jiang T., Zhang Q., Liu C., Zhang C. et al. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris. *BMC Med. Genomics.* 2013; 6:16.

## **8. Разработка и апробирование подходов, связанных с модификацией кишечной микробиоты у больных бронхиальной астмой, для улучшения контроля над заболеванием**

Изменение состава микрофлоры и ее метаболической активности способно вызывать дисфункцию различных органов и систем [1, 2]. Кишечная микробиота активно участвует в иммунных реакциях, формирует противовоспалительный

ответ [3]. Каскад запускаемых микробиотой реакций может быть определяющим для типа иммунного ответа бронхолегочной системы посредством взаимодействия функциональной оси «микробиота-кишка-легкие» [4]. Кроме того, кишечная микробиота участвует в метаболизме гистамина [5]. В тех случаях, когда бактерии, продуцирующие гистамин превосходят типы бактерий, разрушающие гистамин, может происходить нарастание количества гистамина [5, 6]. В условиях измененной слизистой оболочки кишки не продуцируются в достаточном количестве ферменты, метаболизирующие гистамин, что на фоне повышенной проницаемости кишки приводит к всасыванию большого количества гистамина, усиливая (возможно у части больных) явления бронхоспазма. Изменения вентиляции и перфузии в легких, возникающие при БА, вносят дополнительный вклад в нарушение состава микрофлоры. Снижение выведения  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2$  из организма может вызывать смещение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды, влияющего на интенсивность размножения различных групп микроорганизмов и направленность вызываемых ими биохимических процессов [7].

Изучение микробиома помогает устанавливать связь между состоянием макроорганизма и наличием или обилием определенных таксонов, занимающих конкретную экологическую нишу организма. Микробиом помогает управлять генами человека, защищать организм хозяина от острых респираторных заболеваний, способствовать появлению аутоиммунных заболеваний. Основным и точным молекулярно-генетическим методом для определения микробного профиля человека является метод полногеномного секвенирования, который позволяет идентифицировать родовую принадлежность микроорганизма. Детальная оценка микробиома кишечника у больных БА в динамике заболевания, а также модификация состава микробиоты в сторону представителей, ассоциированных с улучшением контроля БА, может быть перспективным подходом в лечении заболевания, но требует специального изучения в исследованиях.

### Список литературы

1. Kahrstrom C, Pariente N, Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease. *Nature*. 2016;535(7610):47. doi:10.1038/535047a.
2. Ozdemir O. Microbial dysbiosis in allergic lower airway disease (asthma). *MOJ Immunol*. 2018;6(4):129-32. doi:10.15406/moji. 2018.06.00207.
3. Ang Z., Ding J. GPR41 and GPR43 in Obesity and Inflammation -Protective or Causative? *Front Immunol*. 2016;7:28. doi:10.3389/fimmu.2016.00028.
4. Venkataraman A., BassisCh.M., Beck J.M., Young V. B. Application of a Neutral Community Model To Assess Structuring of the Human Lung Microbiome. *mBio*. 2015;6:02284-14. doi:10.1128/ mBio. 02284-14.
5. Barcik W., Wawrzyniak M., Akdis C., O'Mahony L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Current Opinion in Immunology*. 2017;48:108-13. doi:10.1016/j.coi.2017.08.011.
6. Smolinska S., Jutel M., Cramer R., O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014; 6: 273-81. doi:10.1111/all.12330.
7. Liang X., Bushman FD., Fitz Gerald GA. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circa-dian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(33):10479-84. doi:10.1073/ pnas.1501305112.

## **9. Разработка и апробирование подходов, связанных с модификацией кишечной микробиоты у больных хронической обструктивной болезнью легких, с целью улучшения прогноза**

В основе патогенеза ХОБЛ лежит хроническое воспаление дыхательных путей и легочной ткани, в поддержании которого важную роль играют нарушения механизмов иммунной защиты и бактериальная колонизация респираторного тракта. Каждое обострение ХОБЛ ухудшает качество жизни больного, повышает риск снижения функции внешнего дыхания, обуславливает более высокую частоту антибиотикотерапии, что в свою очередь нарушает рост нормальной кишечной микробиоты, способствует патологической колонизации микроорганизмами [1, 2].

Одним из важных научных направлений последних лет является изучение микробиоты желудочно-кишечного тракта. Иммунные реакции, регулируемые микробиотой, имеют как местное, так и системное влияние. Микробная колонизация слизистой оболочки бронхиального дерева поддерживается и усугубляется нарушениями микробной экологии в кишечнике. Показано, что у 25-32% больных инфекциями нижних дыхательных путей при бактериологическом исследовании фекалий выявлялся дисбактериоз кишечника различной степени, обусловленный усилением роста в толстой кишке *Staphylococcus spp.*, неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы, лактозонегативных *E. coli*, других цитратассимилирующих *Enterobacteriaceae* и отсутствием *Bifidobacterium spp.* и *Enterococcus spp.* У этих пациентов из мокроты чаще высевались *H. influenzae*, *S. group viridans*, *S. pneumoniae* [3, 4]. Можно полагать, что оценка состава микробиома кишечника у больных ХОБЛ и его модификация в сторону представителей, ассоциированных с меньшей выраженностью системного воспаления и других проявлений ХОБЛ, может способствовать уменьшению прогрессирования болезни и развития коморбидности.

### **Список литературы**

1. Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 2001, 292, 1115-8.
2. Bennett P.M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol* 2008; 153:347-57.
3. Бондаренко В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев. *Микробиология*. 2004;(1):84-92.
4. Бондаренко В.М. Пребиотическое и противoinфекционное действие лактулозосодержащих препаратов / В.М. Бондаренко. *Фарматека*. 2004;(11):1-5.

## **10. Анализ факторов, ассоциированных с развитием бронхиолита у взрослых, с целью ранней диагностики и своевременного вмешательства**

Бронхиолит – это гетерогенное заболевание, этиологическими факторами которого являются респираторная инфекция, обструктивные заболевания легких, воздействие токсических и некоторых лекарственных веществ, вызывающие клеточную пролиферацию и лимфоидную инфильтрацию. Основным патогенетическим механизмом обструктивного поражения ранее интактных нижних дыхательных путей при респираторных инфекциях является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия, повышения

чувствительности ирритантных (быстро реагирующих) кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева и обнажения нервных окончаний ветвей блуждающего нерва. Следствием их обнажения становится доступность для воздействий как механических и химических раздражителей, так и медиаторов воспаления, выделяющихся из эффекторных клеток, которые перемещаются в зону воспаления, вызванного вирусной инфекцией [1].

Острый бронхолит может встречаться при диффузных заболеваниях соединительной ткани: чаще при ревматоидном артрите, системной склеродермии, системной красной волчанке [2]; может явиться осложнением легочных инфекций, таких как респираторно-синтициальный вирус, аденовирус, вирус гриппа, ВИЧ [3]; следствием воздействия лекарственных препаратов – сульфасалазин, пеницилламин и др. [4]; некоторых токсических веществ – диоксид азота, серы, хлор, аммиак [5]. У взрослых бронхолит встречается редко. Однако, за последние 3 года по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненных в НМИЦ ТПМ, регистрируется увеличение частоты выявления бронхолита у взрослых в 2 раза.

#### **Список литературы**

1. Hall W.J., Hall C.B. Chest. 1979. V. 76. № 4. P. 458.
2. Griffith B.P et al. Ann. Surg. 1988. V. 208. P 371.
3. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Пульмонология: Национальное руководство/ Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2009. С. 436-447.
4. Schwartzman K.J. et al. Eur. Respir. J. 1995. V 8. № 12. P 2191.
5. King T.E. Eur. Respir Mon. 2000. V. 14. P 244.

#### **1.4. Гастроэнтерология**

**1. Оптимизация подходов к диагностике и терапии кислотозависимых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Изучение эффектов препаратов, способных улучшать защитные свойства слизистой желудочно-кишечного тракта, в лечении хронических неинфекционных заболеваний**

В настоящее время к кислотозависимым заболеваниям принято относить гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, хронический гастрит и язвенную болезнь. Для постановки диагноза этих заболеваний требуется проведение ряда лабораторных и инструментальных исследований, которые направлены на подтверждение самого факта наличия заболевания, определение его стадии, диагностику осложнений и выбор тактики наблюдения пациента. Недостаточно полное обследование может служить одной из причин невысокой эффективности терапии. Именно поэтому оптимизация алгоритмов диагностики данной группы заболеваний с определением четких показаний к проведению тех или иных методик обследования пациента позволит с одной стороны снизить экономические затраты, связанные с обследованием и наблюдением пациента, а с другой – повысить качество оказания медицинской помощи. В настоящее время основой терапии кислотозависимых заболеваний, согласно современным клиническим рекомендациям [1-3], является применение препаратов, подавляющих выработку соляной кислоты в желудке. В то же время, учитывая, что в развитии эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и кишечника важную роль играет не только усиление влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного



тракта агрессивных факторов, но и ослабление ее защитных свойств, большое значение может иметь применение препаратов, обладающих цитопротективным эффектом [4].

Кроме того, нарушение целостности слизисто-эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта в последние годы рассматривается как один из важнейших факторов патогенеза различных ХНИЗ. Считается, что синдром повышенной эпителиальной проницаемости играет существенную роль при всех воспалительных процессах в эпителиальных тканях и при повреждении эндотелия и является одним из ключевых механизмов внутрисистемной и межсистемной коморбидности. Поэтому, изучение механизмов повышения проницаемости эпителия является весьма важным для разработки возможных путей профилактики и лечения ХНИЗ [6].

### Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70-97.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., и соавт. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49-70.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С., и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):70-99.
4. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Каратеев А.Е., Мелехов А.В., Пальгова Л.К., Райхельсон К.Л. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолуция Экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):7-14.
5. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулина Н.В., и соавт. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022;94(8):940-956.
6. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Власов Т.Д., и соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758.

### **2. Поиск новых неинвазивных маркеров диагностики и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Изучение особенностей патогенеза неалкогольной жировой болезни печени с целью выявления новых потенциальных мишеней терапии. Усовершенствование алгоритма наблюдения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени**

В настоящее время НАЖБП является наиболее частой формой хронических заболеваний печени во всем мире и выходит в лидеры среди причин развития гепатоцеллюлярной карциномы (первичный рак печени) и показаний к трансплантации печени [1]. Более половины (56%) пациентов с НАЖБП [2] страдают ожирением, эпидемия которого в Западных странах ввиду изменения

образа жизни и пищевых привычек отчасти и способствовала быстрому росту распространенности НАЖБП. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, НАЖБП представляет собой многофакторное заболевание со сложным механизмом развития, которое ассоциировано с нарушениями обмена веществ, функции различных органов и систем, а также с развитием ряда заболеваний, в частности, ССЗ, СД 2 и заболеваний центральной нервной системы, например болезни Альцгеймера, легких когнитивных нарушений, деменции, депрессии и тревоги [3, 4].

Благодаря накопленным в последние годы данным, появилась необходимость пересмотреть номенклатуру этого хронического заболевания печени, и консенсусом экспертов в начале 2020 г. было предложено ввести для его обозначения новый термин – «метаболически-ассоциированная (или ассоциированная с нарушениями метаболизма) жировая болезнь печени» [3]. Это важная и необходимая мера, поскольку изменение номенклатуры повлечет за собой и пересмотр подхода к диагностике, и если в настоящее время диагноз НАЖБП ставят «методом исключения» (*diagnosis per exclusionem*) заболеваний печени другой этиологии, то диагноз метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени предлагают устанавливать на основании соответствия конкретным критериям и, прежде всего, на основании выявления метаболических нарушений, независимо от наличия или отсутствия заболевания печени иной этиологии. Таким образом, мы подходим к тому, чтобы рассматривать НАЖБП как одно из проявлений нарушений обмена веществ, затрагивающих различные органы и системы и возникающих на фоне длительно существующего избыточного потребления калорий.

В то же время, несмотря на высокую распространенность НАЖБП, эффективные методы лечения этого заболевания до настоящего времени не разработаны и, хотя ведутся активные исследования в этой области, частота ответа на терапию является небольшой: лишь у 20-30% пациентов отмечается уменьшение выраженности неалкогольного стеатогепатита и/или регресс фиброза [3, 5].

Таким образом, учитывая значимость проблемы НАЖБП для общественного здоровья, изучение механизмов развития и прогрессирования НАЖБП, в том числе, с целью усовершенствования методов диагностики данного заболевания, оценки прогноза пациентов и разработки эффективных подходов к терапии является фундаментальной научной задачей.

### Список литературы

1. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E., Wai-Sun Wong V., Yilmaz Y., George J., Fan J., Vos MB. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-2682.
2. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedman S.L., Diago M., Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5.
3. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical

Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.

5. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel; Chair:; EASL Governing Board representative:; Panel members: EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-689.

### **3. Обучение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени основам здорового рационального питания с целью коррекции массы тела. Внедрение методики кратких мотивационных интервью с целью повышения приверженности пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени рекомендация по модификации образа жизни**

В настоящее время НАЖБП признана самым распространенным хроническим заболеванием печени. Модификация образа жизни посредством снижения массы тела и увеличения физической активности и на сегодняшний день остается основополагающим условием для замедления прогрессирования заболевания, улучшения гистологической картины в печени и оптимизации прогноза пациентов. Однако, часть больных отмечает повышенную утомляемость, снижение фона настроения и отсутствие мотивации, что может стать препятствием на пути к снижению массы тела, расширению физической активности и мешать сохранению достигнутых результатов. По оценкам ВОЗ, 3,8% лиц во всем мире страдают депрессией [1]. Можно предположить, что депрессия не только снижает качество жизни данной группы пациентов, но и негативно влияет на приверженность рекомендациям по изменению образа жизни.

В последние годы получено достаточно большое количество данных, свидетельствующих о наличии взаимосвязи между НАЖБП и нарушением функций центральной нервной системы, в том числе деменцией, когнитивными нарушениями, болезнью Альцгеймера, тревогой и депрессией. В недавнем мета-анализе и систематическом обзоре было показано, что общая распространенность депрессии среди 2 041 752 пациентов с НАЖБП составила у пациентов с простым стеатозом 18,21%, у пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП – 22,68%, а у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом – 40,68%. В результате анализа данных авторам удалось выделить следующие особенности: 1) основными факторами риска развития депрессии являются женский пол, СД 2, индекс массы тела, курение, БОД в анамнезе; 2) пациенты с неалкогольным стеатогепатитом имеют более высокий риск развития депрессии [2].

Учитывая высокую распространенность депрессии среди пациентов с НАЖБП, можно предположить, что она, по крайней мере, отчасти может служить причиной сниженной мотивации и низкой приверженности пациентов рекомендациям по изменению пищевого поведения, по снижению массы тела и расширению физической активности. Готовность к изменению образа жизни у пациентов с НАЖБП и избыточной массой тела или ожирением оценивается как недостаточная/низкая. Этот факт нашел отражение в результатах исследования, согласно которым только 10% пациентов с НАЖБП и избыточной массой тела или ожирением активно работали над изменением образа жизни или готовились к подобным изменениям через 6 месяцев после консультирования врача [3].

Одним из способов преодоления данной проблемы может служить использование принципов и техники мотивационного интервью. Элементы мотиваци-

онного интервью включаются в беседу врача с пациентов для стимулирования формирования терапевтического альянса и получения максимально возможного количества информации, которое пациент предоставляет в процессе сотрудничества с врачом [4]. Этому важно уделять внимание еще и потому что прогноз результата лечения придает неопределенность субъективный и весьма лабильный фактор мотивации пациента на лечение, зависящий от множества разнообразных значимых для пациента обстоятельств.

### Список литературы

1. WHO. Depression. Fact sheet N° 369. October 2012.
2. Xiao J. et al. Is Fatty Liver Associated With Depression? A Meta-Analysis and Systematic Review on the Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Depression and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Medicine*, vol. 8. Frontiers Media S.A., 30, 2021. doi:10.3389/fmed.2021.691696.
3. Stewart K.E., Haller D.L., Sargeant C., Levenson J.L., Puri P., and Sanyal A.J. Readiness for behaviour change in non-alcoholic fatty liver disease: Implications for multidisciplinary care models, *Liver International*, vol. 35, no. 3, pp. 936–943, 2015, doi:10.1111/liv.12483.
4. Lundahl B., Burke B.L. The effectiveness and applicability of motivational interviewing: a practice-friendly review of four meta-analyses. *J Clin Psychol.* 2009;65(11):1232-45. doi:10.1002/jclp.20638.

#### **4. Использование кратких опросников с целью выявления тревоги, депрессии, оценки качества жизни пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в клинике внутренних болезней. Выявление психосоциальных факторов, способных влиять на приверженность пациентов рекомендациям врача и течение заболевания**

Депрессия относится к числу наиболее часто встречаемых психических расстройств и ее распространенность соотносима с наиболее тяжелыми соматическими заболеваниями. Кроме того, депрессия входит в пятерку основных заболеваний, приводящих к потере «активных» лет жизни (years lost due to disability [YLDs]), то есть лет жизни, потерянных вследствие проблем со здоровьем [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в Российской Федерации распространенность синдрома тревоги составляет 46,3%, синдрома депрессии – 25,6% [2]. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 г. депрессия займет второе место в качестве причин потери трудоспособности и смерти населения [3].

В большинстве исследований, систематических обзорах и метаанализах приводятся согласованные данные о том, что депрессия является независимым фактором риска развития ХНИЗ [4]. Так, Е. Atlantis и соавторы [5] в недавнем метаанализе сделали заключение, что клинически выраженная депрессия и тревожность на 43% увеличивают риск развития ХОБЛ. По данным метаанализа проспективных исследований, депрессия на 60% увеличивает шанс развития СД 2 [6], повышает риск развития ишемической болезни сердца [7] и артериальной гипертонии [8].

Несмотря на значимость проблемы, в большинстве случаев диагностике и лечению депрессии и тревоги уделяется недостаточно внимания. В то же время, активное выявление и своевременная коррекция нервно-психических расстройств может снизить риск развития ХНИЗ (за счет влияния на модифицируемые факторы риска), существенно улучшить результаты лечения основного заболевания и прогноз пациента [9].

## Список литературы

1. T. Vos et al., Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet, vol. 380, no. 9859, pp. 2163-2196, 2012, doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
2. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минакова А.В., Негода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Терапевтический архив. 2014. — № 12. — С. 52-59.
3. WHO. Depression. Fact sheet № 369. October 2012.
4. Katon W.J. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. Dialogues Clin Neurosci 2011; 13 (1): 7-23.
5. Atlantis E., Fahey P., Cochrane B., Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. Chest 2013; 144: 766-777.
6. Rotella F., Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. J Clin Psychiatry 2013; 74 (1): 31-37.
7. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. Am J Prev Med 2002; 23 (1): 51-61.
8. Patten S.B., Williams J.V., Lavorato D.H. et al. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. J Psychosom Med 2009; 71 (3): 273-279.
9. Stein D.J., Benjet C., Gureje O., Lund C., Scott K.M., Poznyak V. et al. Integrating mental health with other non-communicable diseases BMJ 2019; 364 :l295. doi:10.1136/bmj.l295.

## 5. Повышение осведомленности населения в отношении вопросов профилактики, диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С

Хронический вирусный гепатит С – хроническое воспалительное заболевание в течение >6 месяцев с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С (ВГС или HCV – hepatitis C virus), которое может привести к тяжелым последствиям – циррозу, раку печени (гепатоцеллюлярной карциноме) и летальному исходу [1]. Инфицирование вирусом гепатита С в большей доле случаев (55-85%) приводит к хроническому течению заболевания и примерно у четверти больных приводит в течение последующих десятилетий к развитию цирроза печени, что, в свою очередь, может служить основой для формирования гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Довольно часто, ввиду преимущественного бессимптомного течения инфекции, заболевание впервые проявляется осложнениями цирроза печени.

По оценочным данным в мире у 1% населения (порядка 71 млн человек) выявляются антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), среди которых 2/3 хронически инфицированы, и 1/3 выздоровели самостоятельно или вследствие излечения. Заболевание шире распространено в Африке и Азии (почти 3% населения), в то время как в Америке и Европе оно выявляется у 1,5-2,0% [3]. Достоверная распространенность хронического вирусного гепатита С в Российской Федерации остается неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн [4]. По данным Роспотребнадзора в субъектах Российской Федерации по состоянию на 01.01.2017 на диспансерном учете состояло 591 830 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [4].

Источником инфекции является больной человек. Наиболее значимым является парентеральный путь передачи, существенно реже – половой и вертикальный пути передачи [5]. Согласно современным международным и отечественным рекомендациям, противовирусное лечение рекомендуется проводить всем пациентам с хроническим вирусным гепатитом С, независимо от наличия цирроза печени, с целью излечения от инфекции (эрадикации вирусного гепатита С) [1, 6]. Специфическая профилактика хронического вирусного гепатита С в настоящее время не разработана [6].

Учитывая описанные эпидемиологические данные, пути передачи инфекции, отсутствие мер по специфической профилактике, в рамках стратегии по уменьшению заболеваемости вирусными гепатитами представляется целесообразным разработка и активное внедрение мер, направленных на повышение осведомленности населения в отношении вопросов профилактики, диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С.

### Список литературы

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020;73(5):1170-1218.
2. Lingala S., Ghany M.G. Natural history of hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am. 2015;44(4): 717-34.
3. WHO Global hepatitis report, 2018 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
4. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. Инфекционные болезни, 2018, т.16, №3, с. 37-45.
5. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2007;13(17):2436-41.
6. Хронический вирусный гепатит С (2021). Клинические рекомендации.

## V. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1.1. Генетика

#### 1. Развитие и совершенствование алгоритмов клинической интерпретации геномных данных

Высокопроизводительное секвенирование ДНК (high-throughput sequencing, HTS) произвело революцию в диагностике наследственных заболеваний, сделав возможным получение больших объемов геномных данных за короткий промежуток времени. В последние 10 лет доступность и распространенность HTS в клинической практике неуклонно повышается [1], причем наиболее существенно растет доля полногеномного секвенирования (whole genome sequencing, WGS), поскольку этот метод сочетает относительную коммерческую доступность (в пределах 600 долл. США за 1 геном на 2023 г. [2]) с широкими техническими возможностями, позволяющими детектировать практически все виды точковых и протяженных генетических изменений не только в кодирующей, но и в регуляторной части генома [3-5]. Быстрый рост объема и разнообразия накопленных геномных данных обуславливает необходимость улучшения существующих и разработки новых алгоритмов их клинического анализа.

Потребность в стандартизации и выработке единых алгоритмов анализа геномных данных возникла одновременно с широким распространением HTS в медицине. В 2015 г. Коллегия медицинских генетиков США (ACMG) представила рекомендации по клинической интерпретации данных, полученных методами HTS [6], в которых было предложено разделение генетических вариантов по степени влияния на фенотип пациента на пять классов: «доброкачественный», «вероятно доброкачественный», «вариант неопределенного значения (variant of uncertain significance, VUS)», «вероятно патогенный», «патогенный». Данный подход по сей день остается «золотым стандартом» и основой повседневной практики биоинформатиков-интерпретаторов, генетиков и клиницистов. Тем не менее, достаточно быстро стало очевидно, что «классические» рекомендации 2015 г. во многих случаях требуют уточнений и дополнений, а спектр их эффективного применения фактически ограничен менделирующими заболеваниями с полной пенетрантностью. С этим связано появление ряда междисциплинарных инициатив по разработке улучшений и дополнений к стандартным алгоритмам интерпретации данных HTS. В первую очередь в этой связи следует отметить клинический консорциум ClinGen, созданный национальным институтом здоровья США специально для выработки стандартов интерпретации геномных данных и аккумуляции международного опыта в этой области [7]. В рамках проекта ClinGen выпущен ряд руководств, разъясняющих и конкретизирующих применение отдельных критериев классификации, используемых в «классических» рекомендациях [8]; к примеру, были подробно разъяснены аспекты классификации такой важной и разнородной группы генетических изменений, как варианты с потерей функции гена [9], и порядок учета интерпретатором данных функциональных исследований генов [10]. Кроме того, ClinGen разработаны и внедрены специализированные руководства по интерпретации генетических вариантов для ряда отдельных генов и заболеваний [11-13], учитывающие особенности патологических механизмов



и фенотипического разнообразия в каждом конкретном случае. К настоящему моменту реестр спецификаций ClinGen для интерпретации геномных данных содержит уже около 100 пунктов [14] и непрерывно пополняется.

Недавно коллективом ученых под эгидой Лейденского университета была предложена еще одна система классификации генетических вариантов, основанная на «классических» рекомендациях ACMG – «пошаговая система ABC» [15]. Данная система, как и многие разработки консорциума ClinGen, преследует своей целью усовершенствование алгоритма интерпретации, заложенного в «классическом» руководстве, и уменьшение числа в ариантов, попадающих по итогам классификации в «серую» зону VUS, которая ограничивает применимость результатов ДНК-диагностики в клинической практике. Система ABC предполагает, что влияние варианта на функцию гена (шаг А) и каузативная (причинная) связь этого гена и варианта с фенотипом (шаг В) оцениваются раздельно и последовательно друг за другом, после чего к результатам оценки прибавляются клинические особенности конкретного фенотипа, пациента и др. (шаг С). Авторы заявляют, что система ABC пригодна для корректной оценки всех типов генетических вариантов, которые подпадают под ограничения исходного алгоритма ACMG, в том числе гипоморфных, импринтированных аллелей, изменений числа копий гена, а также вариантов некодирующей последовательности и находок при немэнделирующих заболеваниях. Тем не менее, на настоящий момент система является модельной и предварительной, сложной для восприятия, и о широком ее распространении в клинической практике говорить преждевременно.

Последние научные и практические достижения в области исследований генома приводят к появлению новых методов и подходов к HTS и ДНК-диагностике, вследствие чего растет не только объем, но и разнообразие типов получаемых данных. В связи с этим актуализируется необходимость разработки новых руководств, охватывающих ранее не применявшиеся в клинике категории данных. Так, только за последний год было представлено сразу несколько документов, регламентирующих интерпретацию данных WGS, в том числе вариантов некодирующей части генома [16, 17]. Новые публикации подчеркивают необходимость интегрированного анализа результатов HTS с другими типами «больших данных», такими как данные секвенирования единичных клеток, ландшафт открытости хроматина, профили экспрессии и прочее [18, 19]. Создание алгоритмов интеграции различных типов омиксных данных для клинически релевантного анализа, по всей видимости, можно назвать одним из трендов развития клинической интерпретации генетических вариантов [20, 21] наряду с неуклонно возрастающим применением машинного обучения (machine learning, ML) и искусственного интеллекта. В настоящее время ML и искусственный интеллект успешно применяются для анализа определенных параметров классификации вариантов, к примеру, для предсказания функциональных эффектов [22, 23], однако последние публикации демонстрируют возможность использования этих технологий и непосредственно для замещения функций биоинформатика-интерпретатора [24]. Таким образом, очевидно, что развитие клинической интерпретации геномных данных в ближайшем будущем будет неразрывно связано с развитием искусственного

интеллекта и вычислительных технологий в целом, хотя говорить о полном замещении искусственным интеллектом труда интерпретаторов и клиницистов, скорее всего, преждевременно.

### Список литературы

1. Aradhy S. & Nussbaum R.L. Genetics in mainstream medicine: Finally within grasp to influence healthcare globally. *Mol Genet Genomic Med* 6, 473-480 (2018).
2. Pollie R. Genomic Sequencing Costs Set to Head Down Again. *Proc. Est. Acad. Sci. Eng.* (2023) doi:10.1016/j.eng.2023.02.002.
3. Meienberg J., Bruggmann R., Oexle K. & Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum. Genet.* 135, 359-362 (2016).
4. Belkadi A. et al. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 5473-5478 (2015).
5. Scocchia A. et al. Clinical whole genome sequencing as a first-tier test at a resource-limited dysmorphology clinic in Mexico. *NPJ Genom Med* 4, 5 (2019).
6. Richards S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 17, 405-424 (2015).
7. Rehm H.L. et al. ClinGen--the Clinical Genome Resource. *N. Engl. J. Med.* 372, 2235-2242 (2015).
8. Clinical Genome Resource. Sequence variant interpretation. <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>. Дата посещения: 14.04.2023.
9. Abou Tayoun, A.N. et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum. Mutat.* 39, 1517-1524 (2018).
10. Brnich S.E. et al. Recommendations for application of the functional evidence PS3/BS3 criterion using the ACMG/AMP sequence variant interpretation framework. *Genome Med.* 12, 3 (2019).
11. Kelly M.A. et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet. Med.* 20, 351-359 (2018).
12. Adler A. et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation* 141, 418-428 (2020).
13. Grant A.R. et al. Assessing the gene-disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework. *Hum. Mutat.* 39, 1485-1493 (2018).
14. Criteria Specification Registry. <https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/>. Дата посещения: 14.04.2023.
15. Houge G. et al. Stepwise ABC system for classification of any type of genetic variant. *Eur. J. Hum. Genet.* 30, 150-159 (2022).
16. Austin-Tse, C.A. et al. Best practices for the interpretation and reporting of clinical whole genome sequencing. *NPJ Genom Med* 7, 27 (2022).
17. Ellingford J.M. et al. Recommendations for clinical interpretation of variants found in non-coding regions of the genome. *Genome Med.* 14, 73 (2022).
18. Bhattacharyya S. et al. Global chromatin landscapes identify candidate noncoding modifiers of cardiac rhythm. *J. Clin. Invest.* 133, (2023).
19. Sreenivasan V.K.A., Balachandran S. & Spielmann M. The role of single-cell genomics in human genetics. *J. Med. Genet.* 59, 827-839 (2022).
20. Xing X. et al. Multi-level attention graph neural network based on co-expression gene modules for disease diagnosis and prognosis. *Bioinformatics* 38, 2178-2186 (2022).
21. Cazares T.A. et al. maxATAC: Genome-scale transcription-factor binding prediction from ATAC-seq with deep neural networks. *PLoS Comput. Biol.* 19, e1010863 (2023).
22. Zhang H., Xu M.S., Fan X., Chung W.K. & Shen Y. Predicting functional effect of missense variants using graph attention neural networks. *Nature Machine Intelligence* 4, 1017-1028 (2022).

23. Katsonis P., Wilhelm K., Williams A. & Lichtarge O. Genome interpretation using in silico predictors of variant impact. *Hum. Genet.* 141, 1549–1577 (2022).

24. Meng L. et al. Evaluation of an Automated Genome Interpretation Model for Rare Disease Routinely Used in a Clinical Genetic Lab. *Genet. Med.* 100830 (2023) doi:10.1016/j.gim.2023.100830.

## **2. Изучение и анализ variability фенотипов среди лиц с моногенными аутосомно-доминантными заболеваниями**

ССЗ остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения Российской Федерации [1]. Среди всех ССЗ можно выделить отдельную группу заболеваний с высоким процентом инвалидизации и ранней смерти – это наследственные моногенные заболевания с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы. К данной группе относятся наследственные дислипидемии, наследственные кардиомиопатии, наследственные каналопатии, семейные синдромные аневризмы и расслоения аорты, первичная легочная гипертензия и другие [2]. Распространенность каждого моногенного заболевания из приведенных ранее варьируется от 1 на 5 000 до 1 на 200 человек в открытых популяциях, но в сумме данная группа заболеваний может занимать до 5 % всех ССЗ, особенно среди молодых пациентов. Эффективность профилактики и лечения пациентов с наследственными заболеваниями во многом зависит от ранней диагностики, которая в большинстве случаев включает и молекулярно-генетический анализ [2].

В то же время широкое внедрение генетической диагностики при проведении каскадного семейного скрининга и обследование крупных популяционных когорт выявило проблему снижения прогностической ценности генетического тестирования из-за неполной пенетрантности и высокой variability начала, прогрессирования и тяжести заболевания. Неполная пенетрантность и variability экспрессивность могут быть связаны с полом, возрастом, средовыми и генетическими факторами [3]. Генетические факторы в свою очередь можно условно поделить на несколько категорий: факторы связанные с причинным вариантом (расположение варианта и его функциональная значимость), с экспрессией гена (экспрессия альтернативной аллели, экспрессия альтернативных транскриптов, цис- или транс- положения модификаторов и эпигенетические механизмы), с модификацией на уровне всего генома («пороговая модель» развития моногенного заболевания, влияние полигенного риска, генетическая компенсация, нонсенс-опосредованный распад мРНК) [3]. Внутригенная компенсация представляет собой частный случай положительного эпистаза, при котором нейтральная несинонимичная замена компенсирует действие вредной замены в том же белке. Разрешающие (permissive) компенсаторные мутации облегчают эволюцию белков, так как без них все последовательности были бы чрезвычайно консервативны. В генетике человека внутригенные компенсаторные взаимодействия важны, поскольку они могут приводить к variability пенетрантности болезнетворных вариантов или к фиксации болезнетворных аллелей человека в ортологических белках родственных видов, что усложняет вычислительный и клинический анализ болезнетворности аллеля [4].

Изучение факторов и механизмов, влияющих на пенетрантность и экспрессивность, а также создание моделей предсказания пенетрантности и экспрессивности поможет улучшить диагностические и прогностические возможности генетической диагностики у пациентов с наследственными моногенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также улучшит наше понимание патогенеза этих заболеваний и может способствовать развитию новых терапевтических вмешательств.

### Список литературы

1. Самородская И.В. Динамика региональных показателей смертности в России в 2016-2019 гг. по сравнению с таковой в 2020 г.: «вклад» COVID-19. *Врач.* 2022;33(3):5-11. doi:10.29296/25877305-2022-03-01.
2. Wilde A.A.M, Semsarian C., Márquez M.F., et al. Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace.* 2022 Sep 1;24(8): 1307-1367. doi:10.1093/europace/euac030.
3. Gregg A. R. et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) // *Genetics in Medicine.* – 2021. – Т. 23. – №. 10. – С. 1793-1806. doi:10.1038/s41436-021-01203-z.
4. Kingdom R., Wright C.F. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: From Clinical Studies to Population Cohorts. *Front Genet.* 2022 Jul 25;13:920390. doi:10.3389/fgene.2022.920390.
5. Azbukina N. Intragenic compensation through the lens of deep mutational scanning / N. Azbukina, A. Zharikova, V. Ramensky // . – 2022. – Vol. 14, No. 5. – P. 1161-1182. doi:10.1007/s12551-022-01005-w.

### 3. Разработка алгоритмов диагностики моногенных аутосомно-доминантных заболеваний и стратификации риска на основе генетических данных

Развитие генетических технологий и накопление данных о многогранности клинических проявлений наследственных заболеваний привело к пересмотру классификаций ряда заболеваний. Определяя течение заболевания, генетические данные становятся основой в выборе тактики профилактики и лечения больного [1].

Так, изучение клинических случаев с патогенными вариантами DSP позволило распознать левожелудочковый фенотип аритмогенной кардиомиопатии и указать на то, что диагностические критерии аритмогенной дисплазии правого желудочка, разработанные в 2010 г. [2], утратили свою актуальность [3], и на сегодняшний день рассматриваются три фенотипа аритмогенной кардиомиопатии: с преимущественным поражением правого желудочка, с преимущественным поражением левого желудочка и с поражением обоих желудочков. Аритмогенная кардиомиопатия характеризуется вариабельностью клинического течения, а влияние факторов окружающей среды, вероятно, является более определяющим, чем при других кардиомиопатиях [4]. При этом идентификация каузального гена в ряде случаев может стать определяющей для принятия клинического решения. Так, патогенные и вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) генов *FLNC*, *DSP*, *LMNA*, *DES* и *PLN*, приводящие к укорочению белков, у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка указывают на необходимость превентивной имплантации кардиовертера-дефибриллятора. У пациентов с патогенными вариантами гена кадгерина-2 (*CDH2*) чаще возникают желудочковые аритмии, при этом развитие сердечной недостаточности наблюдается редко [5]. При

аритмогенной кардиомиопатии могут развиваться тяжелые желудочковые аритмии еще до появления структурных нарушений сердца, поэтому выявление патогенных и вероятно патогенных ВНП у пробанда может позволить рано и своевременно выявлять носителей мутаций и проводить стратификацию риска развития жизнеугрожающих аритмий посредством семейного каскадного скрининга. Для *LMNA*, *PLN* и *PKP2* разработаны специальные калькуляторы по оценке риска развития жизнеугрожающих аритмий [6, 7].

Еще одним примером заболевания, для которого разработана стратификация риска в зависимости от гена, ВНП которой выявлен у пациента, является синдром удлиненного QT (LQT) – наследственное заболевание, характеризующееся патологическим удлинением интервала QT на ЭКГ покоя, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт (*torsades de pointes*) [8]. Пациенты с патогенным ВНП в гене *KCNQ1* (LQT1) подвергаются более высокому риску во время симпатической активации (например, во время физических упражнений, плавания и эмоционального стресса), для них особенно эффективны антиадренергические вмешательства, такие как бета-блокаторы. У пациентов с патогенным ВНП в гене *KCNH2* (LQT2) важно поддерживать адекватный уровень калия. Кроме того, эти пациенты подвергаются более высокому риску, когда их пробуждают от сна или отдыха внезапным шумом, а также в послеродовой период [1]. Бессимптомным носителям патогенных мутаций, ассоциированных с синдромом удлиненного QT, следует рекомендовать профилактический прием β-адреноблокаторов. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с синдромом удлиненного QT с высоким риском жизнеугрожающих аритмий [8].

Накопление данных о соответствии генотипов и фенотипов требует переосмысление алгоритмов диагностики и стратификации риска, что ложится в основу разработки подходов профилактики развития осложнений ряда моногенных аутосомно-доминантных заболеваний.

### Список литературы

1. Wilde A.A.M., Semsarian C., Márquez M.F., et al.; Developed in partnership with and endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA), a branch of the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022 Sep 1;24(8):1307-1367. doi:10.1093/europace/euac030.
2. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806-14.
3. Smith E.D., Lakdawala N.K., Papoutsidakis N., et al. Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141:1872-84.
4. James C.A., Syrris P., van Tintelen J.P., Calkins H. The role of genetics in cardiovascular disease: arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020;41: 1393-400.
5. Ghidoni A., Elliott P.M., Syrris P., Calkins H., James C.A., Judge D.P. et al. Cadherin 2-related arrhythmogenic cardiomyopathy: prevalence and clinical features. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003097.

6. Verstraelen T.E., van Lint F.H.M., Bosman L.P., de Brouwer R., Proost V.M., Abeln B.G.S., Taha K., Zwinderman A.H., Dickhoff C., Oomen T., Schoonderwoerd B.A., Kimman G.P., Houweling A.C., Gimeno-Blanes J.R., Asselbergs F.W., van der Zwaag P.A., de Boer R.A., van den Berg M.P., van Tintelen J.P., Wilde A.A.M. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J.* 2021 Jul 31;42(29):2842–2850. doi: 10.1093/eurheartj/ehab294.

7. Cadrin-Tourigny J., Bosman L.P., Wang W., Tadros R., Bhonsale A., Bourfiss M. et al. Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14: e008509

8. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A., Charron P., Corrado D., Dagues N., de Chillou C., Eckardt L., Friede T., Haugaa K.H., Hocini M., Lambiase P.D., Marijon E., Merino J.L., Peichl P., Priori S.G., Reichlin T., Schulz-Menger J., Sticherling C., Tzeis S., Verstrael A., Volterrani M.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022 Oct 21;43(40):3997–4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.

#### **4. Разработка шкал полигенного риска развития хронических неинфекционных заболеваний с целью выявления лиц с высоким генетическим риском и реализации для них своевременных профилактических мероприятий**

ХНИЗ относятся к мультифакторным заболеваниям, генетическая основа которых включает в себя множество полиморфных локусов [1, 2]. Оценка вероятностной предрасположенности человека к заболеванию – прогнозирование риска – играет центральную роль в принятии клинических решений, особенно в контексте раннего выявления распространенных заболеваний [3].

Во время реализации проекта «Геном человека» была высказана гипотеза, согласно которой значительный вклад в развитие распространенных комплексных заболеваний вносят частые генетические варианты [4]. Поиск таких вариантов было предложено осуществлять с помощью полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) [5, 6]. За последние 20 лет GWAS становились все более успешными в раскрытии многих аспектов генетической архитектуры сложных признаков и заболеваний. На сегодняшний день с использованием GWAS выявлено множество ВНП, ассоциированных с развитием таких ХНИЗ, как артериальная гипертензия [7, 8], ожирение [9–11], СД 2 [12–14], остеопороз [15–18]. Основными преимуществами GWAS являются выявление новых ассоциаций «вариант-признак», получение представления об этнических вариациях сложных признаков, возможность изучения низкочастотных и редких вариантов, идентифицирование новых генов моногенных и олигогенных заболеваний. К недостаткам же относится то, что GWAS объясняют лишь небольшую часть потерянной наследуемости, не обязательно указывают на причинные варианты и гены, не позволяют идентифицировать все генетические детерминанты сложных признаков и имеют ограниченную клиническую прогностическую ценность [19].

Оценка генетического риска комплексных заболеваний требует агрегирования информации о большом количестве ВНП, ассоциированных с признаком, для чего на их основе создаются шкалы генетического риска (ШГР) [5, 6]. Основные стратегии выбора ВНП при конструировании ШГР – включение вариантов нуклеотидов, значимых на геномном уровне; включение ВНП, не достигающих



геномного уровня значимости; и отбор ВВП, относящихся к определенным метаболическим путям или процессам [20]. При этом может учитываться как величина эффекта каждого включенного в ШГР ВВП, так и только количество аллелей риска [20]. Практика включения сотен тысяч вариантов в ШГР, несмотря на их слабую ассоциацию с признаком, основана на том, что многие ассоциации возможно упускаются из-за недостаточной мощности оригинального GWAS [20].

В настоящее время исследования сосредоточены на использовании ШГР для выявления лиц с высоким генетическим риском развития заболевания для его стратификации. Эта информация может быть полезной при принятии решений об участии в скрининговых программах, изменении образа жизни или профилактическом лечении, когда это возможно и целесообразно [21]. Преимуществом ШГР является потенциальная возможность ее применения с рождения человека, что позволит среди молодых лиц выявлять тех, у кого повышен риск развития ХНИЗ. На сегодняшний день опубликовано уже несколько десятков ШГР ХНИЗ [2, 5, 6, 22].

Данные исследований относительно улучшения предсказательной способности ШГР ХНИЗ по сравнению с моделями, включающими только традиционные факторы риска ХНИЗ, различны. Так, например, в некоторых значимого улучшения не продемонстрировано [23–25], в других – при добавлении к моделям генетической информации точность предсказания артериальной гипертензии улучшалась [26, 27]. Для объяснения таких различий стоит учитывать, что разработка и применение ШГР имеет ряд сложностей.

Во-первых, их разработка требует генетических данных больших выборок. То есть отрицательные результаты ряда исследований могут быть связаны с недостаточным объемом выборки [28]. Во-вторых, при использовании тех подходов разработки ШГР, которые применяются в настоящее время, не учитываются те формы наследуемости, которые невозможно оценить с помощью GWAS: доминантность (при использовании аддитивной модели), эпистаз (ген-генные взаимодействия), эффект редких вариантов и хромосомных перестроек, а также эпигенетические взаимодействия и взаимодействия генотипа с факторами окружающей среды [29]. В-третьих, в связи с полигенным характером ХНИЗ, предсказательная ценность ШГР зависит от количества ВВП, включенных в ШГР [23, 30]. В-четвертых, применение ШГР, разработанных для европейских популяций, для других этнических групп имеет ограничения [31–33]. Показано, что точность генетических предсказаний для разных популяций снижается практически линейно по мере увеличения различий между выборками [34]. Экстраполяция результатов GWAS, полученных на одной этнической группе, при разработке ШГР для других этнических групп может приводить к неверным оценкам [32]. Распространенность ВВП, ассоциированных с конкретным признаком, может существенно различаться между этническими группами [35] или иметь противоположное направление ассоциации с признаком [36]. В-пятых, стоит отметить, что при разработке ШГР необходимо задавать ряд параметров, оптимальное значение которых не является априорным. Например, увеличение параметра  $r^2$  при алгоритме прунинга для неравновесного сцепления генов (LD pruning) увеличивает предсказательную мощность, но может



приводить к переобучению [37]. Математические и технические особенности различных этапов разработки ШГР подробно рассмотрены в обзорах [38, 39]. Более того, развитие новых методов анализа, в том числе машинного обучения, может улучшить точность предсказания развития ХНИЗ при использовании генетической информации. Так, в проспективном китайском исследовании Niю M., et al. применили различные методы машинного обучения для предсказания развития артериальной гипертензии с использованием ШГР [26].

Учитывая тот факт, что генетический риск доступен для определения с самого рождения и не изменен во времени, его определение с молодого возраста представляется перспективным, поскольку может быть реализовано до того момента, как проявится эффект факторов внешней среды [40]. Представляется перспективным внедрение в клиническую практику использования ШГР для определения генетической предрасположенности к развитию ХНИЗ, так как сделает возможным выявление группы риска еще в раннем возрасте, что позволит определить необходимость вмешательства, скорректировать образ жизни, повысить приверженность к приему препаратов, и тем самым ослабить рост ХНИЗ и его негативных последствий с возрастом [2].

### Список литературы

1. Киселева А.В. и др. Вклад генетических маркеров и производственных факторов в развитие артериальной гипертензии у мужчин в организованной когорте работников машиностроительного завода. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):55-60. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-55-60.
2. Лимонова А.С. и др. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;21(12):3464. doi:10.15829/1728-8800-2022-3464. EDN PSSYNQ.
3. Torkamani A., Wineinger N.E., Topol E.J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. Nature Reviews Genetics. 2018;19(9):581-590. doi:10.1038/s41576-018-0018-x.
4. Lander E.S. The new genomics: global views of biology. Science. 1996;274(5287):536-539. doi:10.1126/science.274.5287.536.
5. Сотникова Е.А. и др. Использование данных биобанков в изучении генетической архитектуры остеопороза и разработке шкал генетического риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;20(8):3045. doi:10.15829/1728-8800-2021-3045.
6. Киселева А.В. и др. Генетика ожирения: современное состояние проблемы. Профилактическая медицина. 2021. – Т. 24. – №. 12. – С. 89-96. doi:10.17116/profmed20212412189.
7. Evangelou E. et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. Nature genetics. 2018. – Т. 50. – №. 10. – С. 1412-1425. doi:10.1038/s41588-018-0205-x.
8. Giri A. et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals // Nature genetics. 2019. – Т. 51. – №. 1. – С. 51-62. doi:10.1038/s41588-018-0303-9.
9. Pulit S.L. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. Human molecular genetics. 2019. – Т. 28. – №. 1. – С. 166-174. doi:10.1093/hmg/ddy327.
10. Locke A.E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015. – Т. 518. – №. 7538. – С. 197-206. doi:10.1038/nature14177.
11. Yengo L. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in 700000 individuals of European ancestry. Human molecular genetics. 2018. – Т. 27. – №. 20. – С. 3641-3649. doi:10.1093/hmg/ddy271.
12. Ge T. et al. Phenome-wide heritability analysis of the UK Biobank. PLoS genetics. 2017. – Т. 13. – №. 4. – С. e1006711. doi:10.1371/journal.pgen.1006711.

13. Xue A. et al. Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. *Nature communications*. 2018. — Т. 9. — №. 1. — С. 2941. doi:10.1038/s41467-018-04951-w.
14. Vujkovic M. et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nature genetics*. 2020. — Т. 52. — №. 7. — С. 680-691. doi:10.1038/s41588-020-0637-y.
15. Morris J.A. et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nature genetics*. — 2019. — Т. 51. — №. 2. — С. 258-266. doi:10.1038/s41588-018-0302-x.
16. Kemp J.P. et al. Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis. *Nature genetics*. — 2017. — Т. 49. — №. 10. — С. 1468-1475. doi:10.1038/ng.3949.
17. Kichaev G. et al. Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power. *The American Journal of Human Genetics*. — 2019. — Т. 104. — №. 1. — С. 65-75. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
18. Kim S.K. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PloS one*. 2018. — Т. 13. — №. 7. — С. e0200785. doi:10.1371/journal.pone.0213962.
19. Tam V. et al. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics*. 2019. — Т. 20. — №. 8. — С. 467-484. doi:10.1038/s41576-019-0127-1.
20. Nguyen T.V., Eisman J. A. Post-GWAS Polygenic Risk Score: Utility and Challenges. *JBMR plus*. 2020. — Т. 4. — №. 11. — С. e10411. doi:10.1002/jbm4.10411.
21. Lewis C.M., Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome medicine*. — 2020. — Т. 12. — №. 1. — С. 1-11. doi:10.1186/s13073-020-00742-5.
22. Курилова О.В. и др. Шкалы для оценки генетического риска развития сахарного диабета 2-го типа. *Профилактическая медицина*. 2021. — Т. 24. — №. 12. — С. 115-122. doi:10.17116/profmed202124121115.
23. Fava C. et al. Prediction of blood pressure changes over time and incidence of hypertension by a genetic risk score in Swedes. *Hypertension*. 2013. — Т. 61. — №. 2. — С. 319-326. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202655.
24. Lim N.K. et al. The role of genetic risk score in predicting the risk of hypertension in the Korean population: Korean Genome and Epidemiology Study. *PLoS One*. 2015. — Т. 10. — №. 6. — С. e0131603. doi:10.1371/journal.pone.0131603.
25. Poveda A. et al. Association of Established Blood Pressure Loci With 10-Year Change in Blood Pressure and Their Ability to Predict Incident Hypertension. *Journal of the American Heart Association*. — 2020. — Т. 9. — №. 16. — С. e014513. doi:10.1161/JAHA.119.014513.
26. Niu M. et al. Identifying the predictive effectiveness of a genetic risk score for incident hypertension using machine learning methods among populations in rural China. *Hypertension Research*. 2021. — Т. 44. — №. 11. — С. 1483-1491. doi:10.1038/s41440-021-00738-7.
27. Vaura F. et al. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension*. — 2021. — Т. 77. — №. 4. — С. 1119-1127. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471.
28. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS genetics*. 2013. — Т. 9. — №. 3. — С. e1003348. doi:10.1371/journal.pgen.1003348.
29. Manolio T. A. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009. — Т. 461. — №. 7265. — С. 747-753. doi:10.1038/nature08494.
30. Giontella A. et al. Clinical evaluation of the polygenetic background of blood pressure in the population-based setting. *Hypertension*. 2021;77(1):169-177. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15449.
31. Bustamante C.D., De La Vega F.M., Burchard E.G. Genomics for the world. *Nature*. 2011. — Т. 475. — №. 7355. — С. 163-165. doi:10.1038/475163a.
32. Martin A.R. et al. Human demographic history impacts genetic risk prediction across diverse populations. *The American Journal of Human Genetics*. 2017. — Т. 100. — №. 4. — С. 635-649. doi:10.1016/j.ajhg.2017.03.004.
33. Martin A.R. et al. Current clinical use of polygenic scores will risk exacerbating health disparities. *Nature genetics*. 2019. — Т. 51. — №. 4. — С. 584. doi:10.1038/s41588-019-0379-x.

34. Scutari M., Mackay I., Balding D. Using genetic distance to infer the accuracy of genomic prediction. *PLoS genetics*. 2016. — Т. 12. — №. 9. — С. e1006288. doi:10.1371/journal.pgen.1006288

35. Acuña-Alonzo V. et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human molecular genetics*. 2010. — Т. 19. — №. 14. — С. 2877-2885. doi:10.1093/hmg/ddq173.

36. Waters K.M. et al. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in europeans in diverse racial and ethnic groups. *PLoS genetics*. — 2010. — Т. 6. — №. 8. — С. e1001078. doi:10.1371/journal.pgen.1001078.

37. Goldstein B.A. et al. Contemporary considerations for constructing a genetic risk score: an empirical approach. *Genetic epidemiology*. 2015. — Т. 39. — №. 6. — С. 439-445. doi:10.1002/gepi.21912.

38. Choi S.W., Mak T.S.H., O'Reilly P.F. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature protocols*. — 2020. — Т. 15. — №. 9. — С. 2759-2772. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.

39. Igo Jr R.P., Kinzy T.G., Cooke Bailey J.N. Genetic risk scores. *Current protocols in human genetics*. 2019. — Т. 104. — №. 1. — С. e95. doi:10.1002/cphg.95.

40. Wray N.R. et al. The genetic interpretation of area under the ROC curve in genomic profiling. *PLoS genetics*. 2010;6(2):e1000864. doi:10.1371/journal.pgen.1000864.

## **5. Изучение эпигенетических механизмов развития различных хронических неинфекционных заболеваний для создания алгоритмов персонализированных подходов к их профилактике, диагностике и лечению**

Помимо генетической предрасположенности, на развитие заболеваний оказывают влияние и эпигенетические механизмы [1]. Известно, что факторы окружающей среды и образа жизни способны модифицировать функционирование генома посредством эпигенетических механизмов, таких как метилирование ДНК, модификация гистонов, изменение экспрессии микроРНК [2]. В настоящее время описаны различные эпигенетические изменения, сопровождающие развитие широко распространенных заболеваний: артериальной гипертензии [2], атеросклероза [3, 4], фибрилляции предсердий [5], легочной гипертензии [6], СД 2, НАЖБП и ожирения [7, 8], заболеваний почек [9] и другие. Результаты эпигенетических воздействий способны передаваться потомству и оказывать влияние на развитие заболеваний [10]. Изучение эпигенетической регуляции способствует лучшему пониманию патогенеза заболеваний, а следовательно, выявлению новых маркеров заболеваний и терапевтических мишеней. Онкология является на настоящее время областью медицины, в которой терапевтическая модуляция эпигенетической регуляции является используемым в клинической практике лечебным подходом [11]. Так, в настоящее время FDA одобрено восемь препаратов с эпигенетическим механизмом: шесть для лечения гематологических заболеваний и два для солидных опухолей [9]. Но также ведется разработка препаратов, имеющих в качестве мишени эпигенетические факторы, и в других областях медицины, например, ингибирование метилирование ДНК для предупреждения развития гипертрофии и фиброза миокарда [12, 13]. Многообещающим примером разработки не онкологических лекарств является arabetalone (RVX-208) [11], увеличивающий транскрипцию гена AroA-I и синтез белка в гепатоцитах. RVX-208 приводил к увеличению уровня AroA-I, холестерина липопротеидов высокой плотности у пациентов с ишемической болезнью сердца в рамках двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований 2b фазы SUSTAIN (NCT01423188) и ASSURE (NCT01067820). Более того, получены данные о снижении риска крупных сердечно-сосудистых событий. Еще одним направлением

трансляции эпигенетических исследований является оценка эффективности лечения, что является по сути персонализацией лечения. Например, было показано, что степень метилирования ДНК определенных генов ассоциирована с эффективностью неоадьювантной химиотерапии [14], а также иммунодепрессантной терапией при ревматоидном артрите [15]. Основной проблемой для внедрения препаратов с эпигенетическим механизмом воздействия является токсичность, обусловленная низкой специфичностью. Большая успешность онкологических препаратов может быть связана с большей чувствительностью гемопоэтических клеток к эпигенетическим модуляторам, позволяющей использовать более низкие дозы/меньшее терапевтическое окно [16]. Таким образом, дальнейший вектор исследований связан с увеличением специфичности эпигенетических воздействий, как на клеточном, так и молекулярном уровне, что позволит транслировать исследования в этой области в клиническую практику.

В развитии целого ряда заболеваний, в том числе метаболических, существенную роль играет кишечная микробиота. Применение различных эпигенетически активных нутриентов, продемонстрировала защитную роль против развития заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и онкологии [17]. Учитывая распространенность ожирения и прочих метаболических заболеваний, для которых ожирение является известным фактором риска, разработка новых профилактических и лечебных подходов является актуальным для клинической медицины. Так, есть данные о том, что применение эпигаллокатехина галлата предотвращало отрицательное воздействие питания с избыточным содержанием жиров на нарушение кишечной микробиоты посредством влияния на эпигенетические механизмы [18].

Хотя на сегодняшний день использование препаратов с эпигенетическим механизмом действия ограничено, в нашем арсенале есть многогранные профилактические подходы, способные с высоким уровнем доказательности предотвращать развитие заболеваний. Применение их не только на популяционном, но и индивидуальном уровне, открывает возможности для эффективного предотвращать развитие ряда ХНИЗ.

### Список литературы

1. Kim K.-N., Hong Y.-C. The exposome and the future of epidemiology: a vision and prospect. *Environ. Health Toxicol.* 2017. Т. 32. С. e2017009.
2. Arif M. и др. Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension. *Hypertens. Res.* 2019. Т. 42. № 8. С. 1099–1113.
3. Tang H. и др. Epigenetic Regulation in Pathology of Atherosclerosis: A Novel Perspective. *Front. Genet.* 2021. 12.
4. Xu S., Pelisek J., Jin Z.G. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018. Т. 29. № 11. С. 739–742.
5. Lozano-Velasco E. и др. Genetics and Epigenetics of Atrial Fibrillation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):1-30.
6. Hsu J.Y. и др. Beyond the genome: challenges and potential for epigenetics-driven therapeutic approaches in pulmonary arterial hypertension. *Biochem. Cell Biol.* 2020. Т. 98. № 6. С. 631–646.
7. Li D. и др. Diet-gut microbiota-epigenetics in metabolic diseases: From mechanisms to therapeutics. *Biomed. Pharmacother.* 2022. Т. 153. С. 113290.

8. Ling C., Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2019;29(5): 1028–1044.
9. Ding H. и др. Epigenetics in kidney diseases. *Adv. Clin. Chem.* 2021. Т. 104. С. 233–297.
10. Siddeek B. и др. Long-term impact of maternal high-fat diet on offspring cardiac health: role of micro-RNA biogenesis. *Cell death Discov.* 2019. Т. 5. № 1.
11. Agrawal K. и др. Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs – A comprehensive review from discovery to clinic. *Pharmacol. Ther.* 2018. Т. 188. С. 45–79.
12. Stenzig J. и др. Pharmacological inhibition of DNA methylation attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018. Т. 120. С. 53–63.
13. Watson C. и др. Epigenetic Therapy for the Treatment of Hypertension-Induced Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016. Т. 21. № 1. С. 127–137.
14. Sign V.O. и др. DNA methylation markers panel can improve prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in luminal B breast cancer. *Sci. Rep.* 2020. Т. 10. № 1.
15. Plant D. и др. Differential Methylation as a Biomarker of Response to Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016. Т. 68. № 6. С. 1353–1360.
16. Feehley T, et al. Drugging the epigenome in the age of precision medicine. *Clin. Epigenetics.* 2023. Т. 15. № 1.
17. Ahmad I., Nasiruddin M., Khan M. A. Nutraceuticals as Chemopreventive and Therapeutic agents in Gut Associated Pathogenesis. *Biochem. Anal. Biochem.* 2016. Т. 05. № 04.
18. Remely M. и др. EGCG Prevents High Fat Diet-Induced Changes in Gut Microbiota, Decreases of DNA Strand Breaks, and Changes in Expression and DNA Methylation of Dnmt1 and MLH1 in C57BL/6J Male Mice. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Т. 2017.

## **6. Разработка алгоритмов генетического скрининга на носительство вариантов нуклеотидной последовательности, вызывающих развитие рецессивных заболеваний, с целью предоставления репродуктивного выбора и снижения распространенности таких заболеваний на популяционном уровне**

Наследственные заболевания с рецессивным типом наследования являются значимой проблемой современного здравоохранения: известно 1 875 генов, ответственных за развитие моногенной рецессивной патологии [1]; пациенты с наследственными заболеваниями требуют больших финансовых затрат на лечение, чем пациенты с ненаследственными патологиями; в семье в большинстве случаев отсутствуют родственники с рецессивными заболеваниями, что не способствует своевременному проведению профилактических и лечебных мероприятий [2].

Скрининг на носительство направлен на выявление лиц или пар, которые подвержены риску рождения ребенка с аутосомно-рецессивным или с X-сцепленным наследственным заболеванием и не имеют априорного повышенного риска быть носителем на основании личной или семейной истории [3, 4]. Эти пары должны быть обеспечены информацией, которая может повлиять на их репродуктивное решение [3]. Показано, что внедрение скрининга на носительство может привести к снижению числа новых случаев заболевания до 97% [1].

Благодаря развитию используемых технологий, скрининг становится все более доступным и позволяет охватывать большее число заболеваний [5–7], а современные репродуктивные технологии расширяют репродуктивные возможности семей с высоким риском (25%) рождения больного ребенка [4], которые могут быть следующими: 1) экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с преимплантационной генетической диагностикой [8–11]; 2) пренатальная диагностика во

время беременности [10, 11]; 3) решение о рождении ребенка без дополнительных исследований [10, 11]; 4) использование генетически проверенных донорских гамет; 5) усыновление ребенка; 6) отказ от деторождения [10, 11].

Массовое проведение генетического скрининга в сочетании с применением репродуктивных технологий обладает огромным преимуществом как для конкретной семьи, так и для всей популяции в целом, поскольку позволяет снизить бремя наследственной патологии [4]. Также важно понимать, что проведение генетического скрининга на носительство сопряжено с определенными трудностями, которые затрагивают практически все аспекты жизнедеятельности человека: психосоциальные, этические, правовые, экономические. Генетический скрининг на носительство поднимает новые вопросы конфиденциальности персональных данных. Кроме того, скрининг на носительство может быть источником ряда проблем, таких как изменение в восприятии своего здоровья при выявлении носительства, стигматизация, дискриминация и другого [8]. Эти и другие проблемы необходимо решать для успешного внедрения скрининга в систему здравоохранения [8, 13-15].

К числу вопросов, решения которых требует создание программы скрининга, относятся, в том числе, такие как: когда и для кого будет проводиться скрининг, на какие заболевания будет проводиться скрининг, какие технологии будут использоваться, о каких ВВП следует информировать.

Скрининг на носительство может проводиться на разных этапах жизни: до начала отношений, до беременности, пренатально. Также он может быть индивидуальным или для пар, в последнем случае он может проводиться одновременно или последовательно. Каждый из этих вариантов имеет свои особенности и преимущества [4].

В отсутствие единого мнения о классификации наследственных заболеваний по степени тяжести, рекомендации европейского общества генетики человека (ESHG) и Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) ссылаются на алгоритм, разработанный Lazarin G. A., et al. [16].

Хотя ряд критериев, таких как тяжесть заболевания и доказательства связи между заболеванием и вариантами в гене, применяющихся при выборе генов для скрининга является общим для разных работ, полностью они не совпадают и списки удовлетворяющих им генов может существенно различаться. Так, в рекомендуемый ACMG список генов для скрининга на аутосомно-рецессивные заболевания вошли 97 генов и 16 генов X-сцепленных заболеваний, а в австралийскую программу скрининга «Mackenzie's Mission» – 1 300 генов [3, 12].

ACMG рекомендует предлагать скрининг на заболевания с тяжестью не ниже умеренной и частотой носительства  $\geq 1/200$  хотя бы в одной этнической группе, составляющей не менее 1% населения [3], однако эффективность такого подхода среди жителей Российской Федерации не изучена.

### Список литературы

1. Antonarakis S.E. Carrier screening for recessive disorders. *Nature Reviews Genetics*. 2019. – Т. 20. – №. 9. – С. 549-561. doi:10.1038/s41576-019-0134-2.
2. Cummings J.P. The lifetime economic burden of monogenic diseases and the social motivations for their treatment with genetic therapy. *Rochester Institute of Technology*, 2018.



3. Gregg A.R. et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and pre-conception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2021. — Т. 23. — №. 10. — С. 1793-1806. doi:10.1038/s41436-021-01203-z.
4. Henneman L. et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *European journal of human genetics*. — 2016. — Т. 24. — №. 6. — С. e1-e12. doi:10.1038/ejhg.2017.159.
5. Kraft S.A., Duenas D., Wilfond B.S., Goddard K.A.B. The evolving landscape of expanded carrier screening: challenges and opportunities. *Genetics in Medicine*. 2019;21(4):790-797. doi:10.1038/s41436-018-0273-4.
6. Gregg A.R., Edwards J.G. Prenatal genetic carrier screening in the genomic age. *Seminars in perinatology*. WB Saunders, 2018. — Т. 42. — №. 5. — С. 303-306. doi:10.1053/j.semperi.2018.07.019.
7. Gregg A.R. Expanded carrier screening. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2018. — Т. 45. — №. 1. — С. 103-112. doi:10.1016/j.ogc.2017.10.005.
8. Ревазян К.З. и др. Генетический скрининг на гетерозиготное носительство мутаций, вызывающих развитие моногенных рецессивных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2020. — Т. 23. — №. 6-2. — С. 111-117. doi:10.17116/profmed202023062111.
9. Sciorio R., Tramontano L., Catt J. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) and genetic testing for aneuploidy (PGT-A): status and future challenges. *Gynecological Endocrinology*. 2020. — Т. 36. — №. 1. — С. 6-11. doi:10.1080/09513590.2019.1641194.
10. Cannon J. et al. How does carrier status for recessive disorders influence reproductive decisions? A systematic review of the literature // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2019. — Т. 19. — №. 12. — С. 1117-1129. doi:10.1080/14737159.2020.1690456.
11. Delatycki M.B. et al. Preconception and antenatal carrier screening for genetic conditions: 'The critical role of general practitioners'. *Australian journal of general practice*. 2019. — Т. 48. — №. 3. — С. 106-110. doi:10.31128/ajgp-10-18-4725.
12. Kirk E.P. et al. Gene selection for the Australian reproductive genetic carrier screening project («Mackenzie's Mission»). *European Journal of Human Genetics*. 2021. — Т. 29. — №. 1. — С. 79-87.
13. Hall J.G. et al. The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. *American journal of medical genetics*. 1978. — Т. 1. — №. 4. — С. 417-436. doi:10.1002/ajmg.1320010405.
14. Boardman F.K., Young P.J., Griffiths F.E. Population screening for spinal muscular atrophy: A mixed methods study of the views of affected families. *American journal of medical genetics Part A*. 2017. — Т. 173. — №. 2. — С. 421-434. doi:10.1002/ajmg.a.38031.
15. Ревазян К.З. и др. Социологические аспекты генетического скрининга на носительство вариантов, вызывающих развитие аутосомно-рецессивных заболеваний. *Медицинская генетика*. 2020. — Т. 19. — №. 10. — С. 86-88. doi:10.25557/2073-7998.2020.10.86-88.
16. Lizarin G.A. et al. Systematic classification of disease severity for evaluation of expanded carrier screening panels. *PLoS One*. 2014. — Т. 9. — №. 12. — С. e114391. doi:10.1371/journal.pone.0114391.

## **7. Развитие генной терапии для лечения различных генетических заболеваний**

Генная терапия (генотерапия) — это новый подход к лечению и предотвращению болезней путем изменения экспрессии генов человека [1]. Согласно Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», генотерапевтические лекарственные препараты — это «лекарственные препараты, фармацевтическая субстанция которых является рекомбинантной нуклеиновой кислотой или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности» [2].

В зависимости от типа клеток, подлежащих модификации, генную терапию можно разделить на две категории: соматическую и зародышевую генную терапию [3]. Соматическая генная терапия нацелена на соматические клетки организма, например, такие как костный мозг или клетки крови. Этот тип генной



терапии не может передаваться потомкам. При генной терапии зародышевой линии целью терапии являются яйцеклетки и сперматозоиды (зародышевые клетки), а встроенный ген передается будущим поколениям. Идея генной терапии зародышевой линии является спорной из-за этических соображений, и она не разрешена во многих странах. В 2018 г. появилась информация о рождении в Китае трех детей, чьи геномы были отредактированы [4].

Редактирование генома — это процесс, в котором используются естественные клеточные пути восстановления разрывов ДНК. Разрывы ДНК могут быть точно введены в геном с помощью различных нуклеазных платформ. Ключевой методологией во многих исследовательских лабораториях по всему миру, благодаря простоте использования, стала платформа редактирования генов Cas9-sgRNA, полученная из бактериальной адаптивной иммунной системы CRISPR [5]. В 2017 г. в среднем каждые 4 часа выходила публикация, посвященная использованию данной технологии [6].

Для восстановления или модификации функции клетки-мишени развились две фундаментальные стратегии: доставка генов *ex vivo* и *in vivo* [7]. При терапии *ex vivo* выделяют клетки пациента или донора, переносят в них терапевтический ген, а затем модифицированные клетки вводят пациенту. Генная терапия *in vivo* заключается в функциональной модификации мишеней путем прямой инъекции трансгена пациенту.

Наиболее часто лекарственный препарат для генной терапии состоит из вектора или системы доставки, содержащей генетическую конструкцию, предназначенную для экспрессии определенного трансгена («терапевтическая последовательность») для регуляции, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности [8]. На сегодняшний день наиболее распространенными векторными системами, используемыми для генной терапии, являются вирусные векторы и векторы плазмидной ДНК. Генная терапия работает путем восстановления, деактивации или замены дисфункциональных генов, вызывающих заболевание с целью восстановления нормальной функции [1].

Клинические испытания препаратов генной терапии начались еще в конце 80-х гг. XX века, однако всего их было проведено около 686, прежде чем первый генотерапевтический препарат для лечения злокачественных новообразований головы и шеи — Гендицин — был одобрен к применению в 2003 г. в Китае [9]; Европейское агентство по лекарственным средствам впервые одобрило генотерапевтический препарат для лечения дефицита липопротеинлипазы (Глибера) в 2012 г. [10].

Лекарственные препараты для генной терапии являются одними из наиболее многообещающих биофармацевтических препаратов, которые начинают показывать обнадеживающие результаты. В настоящее время генная терапия применяется для лечения небольшого числа заболеваний. В частности, для клинического использования были одобрены препараты для лечения дефицита липопротеинлипазы, семейной гиперхиломикронемии, спинальной мышечной атрофии, врожденного амавроза Лебера, дефицита аденозиндезаминазы, амилоидоза, ряда онкологических заболеваний (меланома, В-крупноклеточная лимфома, саркома мягких тканей, остеосаркома и так далее) и других [11].

Тем не менее, клинические испытания в большом количестве проводятся в самых разных областях. Больше всего исследований посвящено терапии онкологических заболеваний, особенно это касается онкогематологии (что отчасти связано с развитием CAR-T-терапии) [12]. На втором месте по количеству проводимых клинических испытаний находятся генетически обусловленные заболевания – впервые идея о создании генной терапии появилась именно в контексте лечения таких патологий [11]. Наибольшее число исследований в данной области посвящено терапии спинальной мышечной атрофии, миодистрофии Дюшенна, гемофилии В, тяжелого комбинированного иммунодефицита в результате дефицита аденозиндеаминазы и бета-талассемии. Немало публикаций отражают изучение генной терапии инфекционных заболеваний, хотя они и составляют лишь небольшую долю от общего числа. Среди инфекционных заболеваний, больше всего исследований по применению генной терапии проводится в рамках лечения СПИДа, COVID-19, малярии, лихорадки Эбола, гепатита С, вируса папилломы человека и гепатита В. Кроме того, применение генной терапии также исследуется для заболеваний периферических сосудов, остеоартрита, диабетической ретинопатии, макулодистрофии, ишемической болезни сердца (в том числе инфарктов миокарда), диабетической нейропатии, аллергического ринита, сердечной недостаточности и так далее [9]

Прошло лишь несколько десятилетий с того момента, как генная терапия была предложена в качестве метода лечения заболеваний, считавшихся ранее неизлечимыми или трудноизлечимыми. Оглядываясь на тенденцию развития данного направления медицины, наука и клиника, вероятно, вступили в новую эру, что подтверждается все возрастающим количеством одобренных к применению генотерапевтических препаратов.

### Список литературы

1. Del Pozo-Rodríguez A., Rodríguez-Gascón A., Rodríguez-Castejón J., Vicente-Pascual M., Gómez-Aguado I., Battaglia L.S., Solinís M.Á. Gene Therapy. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2020;171:321-368. doi: 10.1007/10\_2019\_109.
2. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Ссылка активна на 05.06.2023: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (12.04.2023).
3. Genetics Home Reference (2017) Gene therapy. Lister Hill National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/>.
4. <https://www.nature.com/articles/d41586-023-00456-9> (12.04.2023).
5. Bak R.O., Gomez-Ospina N., Porteus M.H. Gene Editing on Center Stage. Trends Genet. 2018 Aug; 34(8):600-611. doi: 10.1016/j.tig.2018.05.004
6. Harrison P.T., Hart S. A beginner's guide to gene editing. Exp Physiol. 2018 Apr 1;103(4):439-448. doi: 10.1113/EP086047.
7. Thorne B., Takeya R., Vitelli F., Swanson X. (2018) Gene therapy. Adv Biochem Eng Biotechnol 165:351–399. [https://doi.org/10.1007/10\\_2016\\_53](https://doi.org/10.1007/10_2016_53).
8. EMA (European Medicine Agency) (2018) Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal product. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf). (12.04.2023).
9. Arabi F., Mansouri V. and Ahmadbeigi N. (2022) «Gene therapy clinical trials, where do we go? an overview,» Biomedicine & Pharmacotherapy, 153, p. 113324. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113324>.

10. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>.
11. Ma C.-C. et al. (2020) The approved gene therapy drugs worldwide: From 1998 to 2019, *Biotechnology Advances*, 40, p. 107502. doi.org/10.1016/j.
12. Junghans R.P., The challenges of solid tumor for designer CAR-T therapies: a 25- year perspective, *Cancer Gene Ther.* 24 (2017) 89–99, <https://doi.org/10.1038/cgt.2016.82>.

## **8. Автоматизация обработки результатов высокопроизводительного секвенирования, позволяющей проводить биоинформатический анализ данных секвенирования образцов по единой методике и при минимальном ручном труде**

Развитие методов высокопроизводительного секвенирования открыло возможности для широкого использования генетического тестирования в клинических условиях для диагностики моногенных заболеваний и определения генетических рисков мультифакторных заболеваний [1]. Анализ данных секвенирования обычно проводится вручную генетиками с помощью инструментов биоинформатики и различных этапов фильтрации и интерпретации для выявления диагностических вариантов, связанных с фенотипами пациентов. В целом при обработке и интерпретации результатов высокопроизводительного секвенирования можно выделить ряд возникающих трудностей, которые условно можно разбить на три группы: достоверное определение спектра вариантов генома в исследуемом образце; однозначная аннотация эффекта найденных вариантов; поиск и интерпретация клинической значимости потенциальных вариантов-кандидатов.

Для решения первых двух задач разрабатываются автоматизированные вычислительные платформы (вычислительные конвейеры), которые позволяют проводить биоинформатический анализ результатов высокопроизводительного секвенирования по единой методике и при минимальном ручном труде. В ходе работы конвейера выполняются следующие шаги: контроль качества прочтений, полученных при секвенировании; фильтрация прочтений; выравнивание прочтений на референсный геном человека и пост-процессинг выравниваний, в частности, удаление дубликатов; анализ качества секвенирования в целом, в частности, оценка ширины и глубины покрытия целевых участков генома; определение пола образцов. Конвейер должен обеспечить выявление максимально полного спектра вариантов генома (однонуклеотидных вариантов, коротких вставок и удалений) с последующей «мягкой» фильтрацией, маркирующей варианты с низким качеством, предположительно являющиеся ошибками технологии секвенирования. Для решения данной задачи используются различные программные решения [2, 3].

Важным результатом работы конвейера, решающим вторую задачу, является аннотация найденных вариантов, то есть картирование вариантов на координаты генов и определение изменений в последовательности генов, вызванных вариантами генома: несинонимичные или синонимичные замены, вставки или удаления, сдвигающие рамку считывания гена и тому подобное. Для этого используются доступные автоматизированные инструменты, например, Ensembl Variant Effect Predictor [4]. Результатом данного этапа является приоритизация всех обнаруженных вариантов по степени их возможного влияния на функции генов и регуляторных элементов генома. Данный этап должен учитывать сложность организации генома с точки зрения наличия множественных транскриптов

у большинства генов и большого количества некодирующих генов. Как правило, в данный этап интегрированы инструменты для предсказания функционального эффекта отдельных классов вариантов, например, несинонимичных [5, 6] или вариантов, влияющих на сплайсинг транскриптов генов [7]. В результате разработки системы для хранения и анализа геномных данных популяционных и клинических когорт возникнет возможность описания спектров геномных вариантов, характерных для группы пациентов или популяционных контролей. Такая информация дает возможность проводить быструю приоритизацию вариантов индивидуального генома с учетом встречаемости исследуемых вариантов в популяционных и клинических образцах. Также возникает возможность интегрировать в систему негенетические данные о фенотипах загруженных образцов и осуществлять статистико-генетический анализ ассоциаций с фенотипом в рамках различных моделей (например, линейная или логистическая регрессия с ковариатами), а также расчет шкал генетического риска.

Сообщества медицинских генетиков сформулировали рекомендации для решения проблемы стандартизации интерпретации результатов секвенирования [8, 9]. Помимо того, что этот процесс является трудоемким и занимает много времени, на него влияют индивидуальный опыт и предпочтения специалистов [10]. Для ускорения и автоматизации процесса интерпретации и преодоления фактора субъективности разрабатываются программные решения для приоритизации вариантов-кандидатов, основанные на современных методах машинного обучения [11, 12], в том числе для различных групп нозологий [13, 14]. Помимо автоматизации, они также могут существенно ускорять процесс обработки результатов высокопроизводительного секвенирования, что может быть критически важно в определенных клинических ситуациях [15].

### Список литературы

1. Ku C-S., Cooper D.N., Polychronakos C., et al (2012) Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. *Ann Neurol* 71:5-14. doi:10.1002/ana.22647.
2. Zhao S., Agafonov O., Azab A., et al (2020) Accuracy and efficiency of germline variant calling pipelines for human genome data. *Sci Rep* 10:20222. doi:10.1038/s41598-020-77218-4.
3. Barbitoff Y.A., Abasov R., Tvorogova V.E., et al (2022) Systematic benchmark of state-of-the-art variant calling pipelines identifies major factors affecting accuracy of coding sequence variant discovery. *BMC Genomics* 23:155. doi:10.1186/s12864-022-08365-3.
4. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., et al (2016) The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol* 17:122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4.
5. Li J., Zhao T., Zhang Y., et al (2018) Performance evaluation of pathogenicity-computation methods for missense variants. *Nucleic Acids Res* 46:7793-7804. doi:10.1093/nar/gky678.
6. Katsonis P., Wilhelm K., Williams A., Lichtarge O. (2022) Genome interpretation using in silico predictors of variant impact. *Hum Genet* 141:1549-1577. doi:10.1007/s00439-022-02457-6.
7. Jaganathan K., Kyriazopoulou Panagiotopoulou S., McRae J.F., et al (2019) Predicting Splicing from Primary Sequence with Deep Learning. *Cell* 176:535-548.e24. doi:10.1016/j.cell.2018.12.015.
8. Richards S., Aziz N., Bale S., et al (2015) Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17:405-424. doi:10.1038/gim.2015.30.
9. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., et al (2017) Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика* 16:4-17.

10. Amendola L.M., Jarvik G.P., Leo M.C., et al (2016) Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet* 99:247. doi:10.1016/j.ajhg.2016.06.001.

11. Meng L., Attali R., Talmy T., et al (2023) Evaluation of an Automated Genome Interpretation Model for Rare Disease Routinely Used in a Clinical Genetic Lab. *Genetics in Medicine* 0: doi:10.1016/j.gim.2023.100830.

12. Zhou W.Z., Zhang Y., Zhu G., Shen H., et al (2022) HTAADVar: Aggregation and fully automated clinical interpretation of genetic variants in heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *Genet Med*. 24(12):2544-2554. doi:10.1016/j.gim.2022.08.024.

13. Nicora G., Limongelli I., Gambelli P., et al. (2018) CardioVAI: an automatic implementation of ACMG-AMP variant interpretation guidelines in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Hum Mutat*. 39:1835-1846. doi:10.1002/humu.23665.

14. Whiffin N., Walsh R., Govind R., et al (2018) CardioClassifier: disease- and gene-specific computational decision support for clinical genome interpretation. *Genet Med*. 20:1246-1254. doi:10.1038/gim.2017.258.

15. Clark M.M., Hildreth A., Batalov S., et al (2019) Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation. *Science Translational Medicine* 11:eaat6177. doi:10.1126/scitranslmed.aat6177.

## **9. Изучение генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства с целью разработки терапевтических алгоритмов лечения с учетом индивидуальных генетических особенностей пациентов**

Достижения в области геномной медицины способствовали переходу традиционной фармакогенетики, фокусирующийся на взаимосвязи «ген – лекарство», в фармакогеномику – движущую силу персонализированной медицины, охватывающую все области «омики» [1]. ВНП в генах, связанные с метаболизмом лекарственных средств, вносят дополнительный вклад в изменение фармакокинетики препаратов и могут сопровождаться как развитием нежелательных реакций, так и снижением эффективности медикаментозной терапии, ухудшением течения заболевания. Знание генетических особенностей пациента позволяет индивидуализировать выбор и режим назначения лекарственных препаратов и тем самым повысить эффективность проводимого лечения, минимизировать частоту побочных эффектов [2]. Кроме этого, оптимизация лекарственной терапии на основе результатов фармакогенетического тестирования – экономически эффективный метод [3].

Рекомендации «Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики» (СРПС) [4], а также рекомендации профессиональных сообществ, аннотированные в базе фармакогенетических данных «Pharmacogenomics Knowledgebase» (PharmGKB) [5], позволяют имплементировать результаты фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику для подбора не только эффективной, но и безопасной терапии, в том числе у пациентов с ССЗ [6].

Например, основополагающим принципом лечения гиперхолестеринемии является снижение уровня холестерина. Статины, как основной класс гиполипидемических препаратов, занимают одно из ключевых мест в международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ССЗ [7-8]. Фармакогенетическое тестирование позволяет выявлять ВНП в генах, влияющих на метаболизм статинов (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *SLCO1B1* и других) и прогнозировать индивидуальный фармакогенетический

ответ пациента при их назначении [9–10]. С целью выбора наиболее подходящего статина и его максимально переносимой дозы, предупреждения развития статин-индуцированной миопатии, генотипирование *SLCO1B1*, *ABCG2* и *CYP2C9* было включено в обновленные рекомендации СПИС по фармакогенетическому тестированию [10]. Следует отметить, что, минимизируя побочные эффекты, индивидуальный подбор гиполипидемической терапии на основании фармакогенетического тестирования может повлиять на приверженность пациентов назначенному лечению и долгосрочную эффективность терапии статинами [10].

Для обеспечения наиболее безопасной фармакотерапии и предотвращения необоснованной полипрагмазии, мультиморбидным пациентам также следует проводить фармакогенетическое тестирование. Заранее известный фармакологический ответ позволит персонализированно подойти к выбору лекарственных препаратов для каждого конкретного пациента, тем самым предотвратить не только развитие нежелательных реакций, но и обеспечить назначение наиболее эффективной терапии, что крайне важно для пациентов с мультиморбидностью и плохим прогнозом заболевания [11].

Таким образом, фармакогенетическое тестирование является проспективной возможностью подбора обоснованной медикаментозной терапии в оптимальной дозе, верном сочетании каждому конкретному пациенту. Заблаговременное проведение фармакогенетического тестирования позволит подобрать лечащему врачу наиболее подходящую комбинацию лекарственных препаратов, минимизировать частоту побочных эффектов, повысить приверженность к назначенной терапии и эффективность проводимого лечения. С целью своевременной оптимизации подбора лекарственной терапии, необходимо рассмотрение возможности внедрения фармакогенетического тестирования не только в специализированных медицинских учреждениях, но и в медицинских учреждениях первичного звена.

### Список литературы

1. Sadee W., Wang D., Hartmann K., Toland A.E. Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. *Pharmacol Rev.* 2023. – Vol. 75. – № 2. doi:10.1124/pharmrev.122.000810.
2. Cecchin E., Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Genes.* 2022;11(6):679. doi:10.3390/genes11060679.
3. Morris S.A., Alsaidi A.T., Verbyla A., et al. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2022. – Vol. 112. – № 6. – P. 1318–1328. doi:10.1002/cpt.2754.
4. CPIC. URL: <https://cpicpgx.org/> (дата обращения 12.04.2023).
5. PharmGKB. URL: <https://www.pharmgkb.org/> (дата обращения 12.04.2023).
6. Duarte J.D., Cavallari L.H. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2021. – Vol. 18. – № 9. – P. 649–665. doi:10.1038/s41569-021-00549-w.
7. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Нарушение липидного обмена. Год утверждения: 2023.
9. Dagli-Hernandez C., Zhou Y., Lauschke V.M., et al. Pharmacogenomics of statins: lipid response and other outcomes in Brazilian cohorts. *Pharmacol Rep.* 2022;74:47-66. doi:doi.org/10.1007/s43440-021-00319-y.



10. Cooper-DeHoff R.M., Niemi M., Ramsey L.B., et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007-1021. doi:10.1002/cpt.2557.

11. J. O'Shea, M. Ledwidge, J. Gallagher, et al. Pharmacogenetic interventions to improve outcomes in patients with multimorbidity or prescribed polypharmacy: a systematic review. *Pharmacogenomics.* 2022;22:89-99. doi:10.1038/s41397-021-00260-6.

## 1.2. Молекулярные исследования

### 1. Разработка диагностических тест систем на основе микрочипов для реализации комплексного подхода к неинвазивной диагностике сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний

Идентификация пациентов, относящихся к группе повышенного риска развития ХНИЗ остается важнейшей проблемой современной биомедицинской науки [1-3]. Одним из интенсивно развивающихся направлений персонализированной медицины, позволяющих осуществлять поиск биомаркеров, является протеомный анализ [4, 5], который стал важной частью биологических и клинических исследований и превращается в реальный инструмент для разработки и внедрения современных биотехнологий [6-8]; именно протеомику рассматривают как приоритетную область для выявления биомаркеров [7-10].

Согласно международному проекту «Протеом человека» (Human Proteome Project, HPP) [2, 9], планируется создание протеомной карты, включающей все белки, кодируемые геномом человека. Среди первоочередных задач проекта: составление протеомных карт основных, или «мастерных», белков плазмы крови, печени, головного мозга. Для целей персонализированной медицины в этом плане возлагаются большие надежды на получение данных, связанных с протеомом крови, с учетом индивидуальных изменений в норме и при развитии патологии. Среди методов протеомного анализа, перспективных для персонализированной медицины, следует отметить белковые биочипы, на которых иммобилизованы массивы связывающих белков [10-14].

К приоритетным задачам следует отнести и протеомное картирование основных заболеваний [7, 15], в том числе, терапевтического профиля. Полученные в ходе разработок данные позволят выявить взаимосвязи между белковыми детерминантами и различными патологическими состояниями, обнаружить целевые биомаркеры нарушений ключевых метаболических и сигнальных путей, вовлеченных в патогенез заболеваний, что внесет существенный вклад в прогресс биомедицинской науки (фундаментальный аспект), а также позволят сформировать базы данных по белкам, специфичным для той или иной патологии, и создать Протеомный Атлас ХНИЗ, как платформы для рационального выбора биомаркеров и разработки специфических систем для *in vitro* диагностики.

Протеомное профилирование, дополненное анализом экзосом и транскриптома (мультиомная диагностика), открывает широкие перспективы в понимании патогенеза различных заболеваний, в разработке способов их диагностики и лечения [16].



## Список литературы

1. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12:217-44. doi:10.1146/annurev-genom-082410-101446.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник РАМН*. 2012;12:4-12.
3. Грунина М.В., Лябин М.П. Многомерная биология как основа персонализированной медицины и медицины XXI века. *Вестник ВолГУ. Серия 11, Естественные науки*. 2018;8(2). doi:10/15688/jvolsu11.2018.2.8.
4. Angenendt P. Progress in protein and antibody microarray technology. *Drug Discovery Today*. 2005;10(7):503-11. doi:10.1016/S1359-6446(05)03392-1.
5. Ridker P.M. Proteomics for the prediction and prevention of atherosclerotic disease. *Eur Heart J*. 2022;43(16):1578-1581. doi:10.1093/eurheartj/ehac036.
6. Chen R., Snyder M. Promise of Personalized Omics to Precision Medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2013; 5(1):73-82. doi:10.1002/wsbm.1198.
7. Метельская В.А. Протеомный анализ сыворотки крови: возможности технологии с применением микрочипов на основе антител. *Профилактическая медицина*. 2022.25(12):135-143. doi:10.17116/profmed202225121135.
8. Гуманова Н.Г., Климушина М.В., Метельская В.А., Бойцов С.А. Возможности применения технологии protein microarray (микрочипов) для анализа белкового состава сыворотки крови. *Клин Лабор Диагн*. 2015;60(10):16-21.
9. Adhikari S., Nice E.C., Deutsch E.W., et al. A high-stringency blueprint of the human proteome. *Nature Communications*. 2020;11:5301. doi:10.1038/s41467-020-19045-9.
10. Cretich M., Damin F., Chiari M. Protein microarray technology: how far off is routine diagnostics? *Analyst*. 2014;139(3):528-42. doi:10.1039/c3an01619f.
11. Wingren C., Borrebaeck C.A. Antibody-based microarrays. *Methods Mol Biol*. 2009;509:57-84. doi:10.1007/978-1-59745-372-1\_5.
12. Hartman M., Roeraade J., Stoll D., Templin M.F., Joos T.O. Protein microarrays for diagnostic assays. *Anal Bioanal Chem*. 2009;393(5):1407-16. doi:10.1007/s00216-008-2379.
13. Díez P., Dasilva N., González-González M., et al. Data Analysis Strategies for Protein Microarrays. *Microarrays* 2012;1:64-83. doi:10.3390/microarrays1020064.
14. Qi H., Wang F., Tao S.-c. Proteome microarray technology and application: higher, wider, and deeper. *Expert Rev Proteomics*. 2019;16(10):815-27. doi:10.1080/14789450.2019.1662303.
15. Stakhneva E.M., Meshcheryakova I.A., Demidov E.A., Starostin K.V., Peltek S.E., Voevoda M.I., Ragino Y.I. Changes in the proteomic profile of blood serum in coronary atherosclerosis. *J Med Biochem*. 2020;39(2):208-214. doi:10.2478/jomb-2019-0022.
16. Hasin Y., Seldin M., Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol*. 2017;18:83-97. doi:10.1186/s13059-017-1215-1.

## 2. Мультимаркерные биомаркеры неинвазивной диагностики хронических неинфекционных заболеваний

Наблюдаемое на современном этапе развитие биотехнологий с использованием автоматизированных аналитических методов, сопряженное с улучшением их чувствительности и производительности, позволило существенно продвигаться в области поиска и изучения биомаркеров ХНИЗ [1-3].

В реальной клинической практике терапия атерогенных нарушений остается субоптимальной. Проблема улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска с последующей разработкой профилактических мер может быть решена путем поиска новых маркеров, в том числе, их различных сочетаний, и формирования комплексных диагностических панелей [4-6].

Сочетание ряда комплементарных подходов, включая транскриптомный, протеомный, метаболомный и липидомный анализ, позволяет из множества метаболических путей выделять ключевые процессы, нарушение которых детерминирует развитие заболевания [1, 7]. Итогом можно считать концептуальный сдвиг от изучения индивидуальных маркеров к разработке мультимаркерных панелей оценки риска развития ХНИЗ и их осложнений [7-9].

Перспективным направлением может стать комплексный анализ протеомного профиля и ключевых метаболических показателей в сыворотке крови, а также их различных комбинаций в качестве мультимаркерных индикаторов, характеризующих различные стадии развития патологического процесса, то есть разработка вариантов мультиплексного определения различных белков и метаболитов в одном биологическом образце [10, 11].

Одним из актуальных путей поиска биомаркеров представляется анализ комплексов или комбинаций показателей, сочетающих клинико-инструментальные (визуальные) характеристики, социально-демографические показатели, генетические вариации, то есть формирование так называемых интегрированных биомаркеров [5, 9].

Стоит отметить, что поскольку интегрированный биомаркер рассчитывается на основании определения вполне доступных для применения в практическом здравоохранении показателей, его использование позволяет стратифицировать пациентов, например, в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения коронарных артерий, дифференцируя пациентов на группы низкого (отсутствие клинических проявлений), умеренного (субклинический атеросклероз) и высокого (выраженный атеросклероз) риска развития заболеваний и их осложнений [5, 9].

Таким образом, изучение различных комбинаций клинико-демографических, клинико-инструментальных (визуальных) и биохимических/метаболических показателей, доступных практическому здравоохранению, в сочетании с одновременно проведенным генетическим/транскриптомным анализом [7] позволит создать мультимаркерные диагностические панели для неинвазивной (малоинвазивной) персонализированной детекции ХНИЗ, в частности, коронарного атеросклероза и его тяжести [10]. Исследования в рамках развития указанного стратегического направления могут послужить основой для разработки диагностических, прогностических, терапевтических и профилактических медицинских приложений.

### Список литературы

1. Marcovina S.M., Crea F., Davignon J., et al. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J Intern Med.* 2007;261:214-34. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01734.x.
2. Hoefler I.E., Steffens S., Ala-Korpela M.; ESC Working Group Atherosclerosis and Vascular Biology. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2015;36(39):2635-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehv236.
3. Tibaut M., Caprnda M., Kubatka P., et al. Markers of Atherosclerosis: Part 1 - Serological Markers. *Heart Lung Circ.* 2019; 28(5):667-77. doi: 10.1016/j.hlc.2018.06.1057.
4. Koenig W. Integrating biomarkers: the new frontier? *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2010;242: 117-23. doi:10.3109/00365513.2010.493427.

5. Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. РКЖ. 2017;22(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.

6. Гуманова Н.Г., Климушина М.В., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А. Комбинированные маркеры начальной стадии атеросклероза коронарных артерий. Биомед. химия. 2017;63(3):272-7. doi:10.18097.

7. Hasin Y., Seldin M., Lusic A. Multi-omics approaches to disease. Genome Biol. 2017;18:83-97. doi:10.1186/s13059-017-1215-1.

8. Метельская В.А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. РКЖ. 2018; 23(8):65-72. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-65-72.

9. Metelskaya V.A., Gavrilova N.E., Zhatkina M.V., et al. A Novel Integrated Biomarker for Evaluation of Risk and Severity of Coronary Atherosclerosis, and Its Validation. J Pers Med. 2022; 12(2): 206. doi: 10.3390/jpm12020206.

10. Master S.R., Bierl C., Cricka L.J. Diagnostic challenges for multiplexed protein microarrays. Drug Discov Today. 2006;11(21-22):1007-11. doi: 10.1016/j.drudis.2006.09.010.

11. Wang T.J. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. Circulation. 2011;123:551-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912568.

### **3. Неинвазивные лабораторные биохимические маркеры в диагностике, мониторинге и прогнозе ожирения, а также ассоциированных с ним кардиометаболических заболеваний**

С биологической точки зрения, для ожирения характерно нарушение энергетического гомеостаза, а динамическая эндокринная и паракринная активность жировой ткани приводит к воспалительным реакциям, гормональным дисфункциям и развитию ряда других осложнений [1-3]. Несмотря на линейную связь количества жировой ткани с развитием ассоциированных заболеваний, существуют варианты «метаболически здорового» и «нездорового ожирения», а также возможность перехода пациентов из состояния метаболически-здорового ожирения в метаболически-нездоровый статус с повышением риска кардиометаболических осложнений [4, 5]. В этом аспекте прогнозирование перехода пациента с ожирением в тот или иной метаболический тип и развитие кардиометаболических осложнений является актуальной задачей клинической медицины, решение которой может достигаться как с помощью клинических методов, методов функциональной диагностики, так и за счет методов неинвазивной лабораторной диагностики. С биохимической и эндокринной точки зрения жировая ткань является крайне активной, секретируя широкий спектр белковых соединений, оказывающих влияние на ключевые процессы в человеческом организме [6]. Одним из косвенных методов оценки происходящих в жировой ткани изменений является измерение концентраций циркулирующих соединений, включая цитокины, факторы роста, а также класс специфических соединений – адипокинов, специфичных для жировой ткани, исследование которых позволит проследить их связь с риском осложнений, метаболическим вариантом ожирения и другими клиническими и функциональными особенностями [7, 8].

В процесс работы по данной теме нами планируется использование стандартизованных количественных иммуноферментных методов, при этом для каждого показателя будет подбираться наиболее оптимальная тест-система и вид биологического материала. Для исследования планируется использовать биоматериал пациентов собранный и обработанный с соблюдением всех необходимых

преаналитических требований, а значительное количество аликвот позволит исследовать параллельно широкий спектр показателей. Анализ клинических данных будет носить характер как проспективного, так и ретроспективного исследования, что позволит проанализировать связь биохимических изменений с дальнейшим развитием осложнений и отдаленной выживаемостью. К наиболее перспективным направлениям в поиске и валидации биомаркеров ожирения можно отнести следующие: иммуноферментный анализ биомаркеров воспаления, анализ адипокинов (лептин, адипонектин, апелин, резистин, оментин, висфатин, хемерин, липокалин и другие), иммуноферментный анализ показателей системы инсулиноподобных факторов роста, анализ белков теплового шока [9-12]. Исследования планируется проводить в сыворотке или плазме крови пациентов с различными формами ожирения и сопутствующими кардиометаболическими осложнениями или без них, а также у практически здоровых людей группы контроля.

Данная тема в перспективе позволит подойти к решению задачи по индивидуальной диагностике ожирения у конкретного пациента, когда по анализу крови возможно будет оценивать наличие, а также риск развития тех или иных осложнений, включая хроническую сердечную недостаточность.

### Список литературы

1. Schulze M.B. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558-66. doi:10.1007/s00125-018-4787-8.
2. Olzmann J.A., Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20:137-55. doi:10.1038/s41580-018-0085-z.
3. Lustig R.H., Collier D., Kassotis C., et al. Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochem Pharmacol*. 2022;199:115012. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115012.
4. Brandao I., Martins M.J., Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*. 2020;10(2):48. doi: 10.3390/metabo10020048.
5. Kouvari M., Panagiotakos D.B., Yannakoulia M., et al.; ATTICA Study Investigators. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism*. 2019;93:18-24. doi:10.1016/j.metabol.2019.01.003.
6. Scheja L., Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:507-24. doi:10.1038/s41574-019-0230-6.
7. Zwick R.K., Guerrero-Juarez C.F., Horsley V., Plikus M.V. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metab*. 2018;27(1):68-83. doi:10.1016/j.cmet.2017.12.002.
8. Paillaud E., Poisson J., Granier C et al. Serum Leptin Levels, Nutritional Status, and the Risk of Healthcare-Associated Infections in Hospitalized Older Adults. *Nutrients*. 2022 Jan 5;14(1):226. doi:10.3390/nu14010226.
9. Ren Y., Zhao H., Yin C., et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699.
10. Marques V., Afonso M.B., Bierig N., et al. Adiponectin, Leptin, and IGF-1 Are Useful Diagnostic and Stratification Biomarkers of NAFLD. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 23;8:683250. doi: 10.3389/fmed.2021.683250.
11. Abbasi M., Noori-Zadeh A., Seidkhani-Nahal et al. Leptin, adiponectin, and resistin blood adipokine levels in migraineurs: Systematic reviews and meta-analyses. *Cephalalgia*. 2019;39(8):1010-1021. doi: 10.1177/0333102418807182.
12. Landecho M.F., Tuero C., Valentí V., et al. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 2019 Nov 5;11(11):2664. doi: 10.3390/nu11112664.

#### **4. Поиск и клиническая валидация перспективных биохимических маркеров хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

Комплексные диагностические подходы в последнее время приобретают все большее значение в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). С этой точки зрения перспективным представляется использование мультимаркерного подхода, включая оценку роли гуморальных и инструментальных биомаркеров. Высокую положительную прогностическую ценность для подтверждения хронической сердечной недостаточности представляет собой выявление гиперэкспрессии NT-proBNP, при этом низкий уровень данного биомаркера поможет исключить наличие хронической сердечной недостаточности из-за его высокой отрицательной прогностической ценности [1]. Биомаркеры следующего поколения, включая sST2, фактор дифференцировки роста-15, галектин-3 могут иметь дополнительные преимущества при оценке ремоделирования сердца или дифференциации подтипов ХСНсФВ [2-4].

Существует ряд показателей, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров при ХСНсФВ. Например, такие биомаркеры как TIMP (тканевой ингибитор металлопротеиназы), PIIINP (аминотерминальный пропептид проколлагена III типа), гомоцистеин и резистин имеют более высокие уровни при ХСНсФВ, чем при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, что делает их исследования достаточно перспективными. Ряд классических биомаркеров воспаления, включая TNF $\alpha$  (фактор некроза опухолей альфа), интерлейкинов (IL -2, -6, -10, -12 и т.д.), С-реактивного белка хоть и были повышены при ХСНсФВ, но их уровни были ниже чем у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса [3, 5, 6].

Другим направлением является анализ факторов, ассоциированных с интерстициальным фиброзом и ремоделированием внеклеточного матрикса. К таким маркерам, помимо указанного выше PIIINP, относятся матриксные металлопротеиназы (MMP2 и MMP3), CITP (карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа), синдекан-1, а также CILP-1 (cartilage intermediate layer protein 1) [3, 7].

В качестве фактора, связывающего ХСНсФВ и ожирение описывают HIF-1 $\alpha$  (фактор индуцирующий гипоксию). Гиперсекреция данного фактора жировой тканью может приводить к повышению экспрессии профибротических факторов, ускоряющих кардиофиброз и ухудшая диастолическую функцию [8].

Особый интерес представляют результаты проведенного в 2022 г. Regan A. исследования с использованием протеомных панелей, в ходе которого у 88 пациентов ХСНсФВ и 88 контролях было исследовано 459 уникальных белков, среди которых LCN2 (липокалин-2), U-PAR (урокиназный рецептор), IL-1ra (антагонист рецептора интерлейкина 1), KIM1 (молекула повреждения почек-1), CSTB (цистатин B), Gal-9 (галектин-9), TIMP-1 (тканевой ингибитор металлопротеаз 1 типа), MATN2 (Матрилин-2), NEMO, CRELD2, MMP7 (матриксная металлопротеаза 7 типа), SUMF2 (Модифицирующий сульфатазу фактор 2), TXNDC5 (Белок, содержащий тиоредоксиновый домен 5), PRELP (проларгин), TMSB10 (Тимозин бета-10), CDH2 (N-кадгерин/Кадгерин-2, PARP-1 (Поли-АДФ-рибо-

за-полимераза 1), SPINT2 (Ингибитор протеазы 2 типа) и FCGR3B были ассоциированы с ХСНсФВ [9].

Дальнейшая валидация указанных факторов методом количественного иммуноферментного анализа может стать перспективным направлением в исследовании биомаркеров, ассоциированных с ХСНсФВ. Особый интерес представляет анализ взаимосвязи полученных концентраций биомаркеров с клиническими характеристиками больных и результатами ЭхоКГ.

### Список литературы

1. Boralkar K.A., Kobayashi Y., Moneghetti K.J., et al. Improving risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction by combining two validated risk scores. *Open Heart*. 2019;6(1):e000961. doi: 10.1136/openhrt-2018-000961.
2. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):82-86. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-682-86>.
3. Meijers W.C., de Boer R.A., Ho J.E. Biomarkers to identify and prevent new-onset heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(11):1351-1352. doi: 10.1002/ehf.636.
4. Kamardinov D.K., Songurov R.N., Ioshina V.I., Buziashvili Yu.I. Soluble ST2 – as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(2):111-121. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n816>.
5. Chirinos J.A., Orlenko A., Zhao L., et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1281-1295. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.069.
6. Morfino P., Aimo A., Castiglione V., et al. Biomarkers of HFpEF: Natriuretic Peptides, High-Sensitivity Troponins and Beyond. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(8):256. doi: 10.3390/jcdd9080256.
7. Wang C., Jian W., Luo Q., Cui J., Qing Y., Qin C., Li G., Chen W. Prognostic value of cartilage intermediate layer protein 1 in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):345-352. doi: 10.1002/ehf2.13746.
8. Warbrick I., Rabkin S.W. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 $\alpha$ ) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes Rev*. 2019;20(5):701-712. doi: 10.1111/obr.12828.
9. Regan J.A., Truby L.K., Tahir U.A., et al. Protein biomarkers of cardiac remodeling and inflammation associated with HFpEF and incident events. *Sci Rep*. 2022;12(1):20072. doi: 10.1038/s41598-022-24226-1.

### 5. Анализ лабораторных подходов в определении NT-proBNP – поиск путей оптимизации на базе современных автоматизированных лабораторных технологий

NT-proBNP является одним из наиболее эффективных биохимических маркеров, предсказывающим риск и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Высокую положительную прогностическую ценность для подтверждения хронической сердечной недостаточности представляет собой выявление гиперэкспрессии NT-proBNP, при этом низкий уровень данного биомаркера поможет исключить наличие хронической сердечной недостаточности из-за его высокой отрицательной прогностической ценности. По мнению ряда современных исследований целесообразным является подход, при котором исследования NT-proBNP дополняются исследованием других биомаркеров [1-3]. Отдельным вопросом стоит методология определения NT-proBNP, при этом можно выделить два направления в его анализе – в сторону повышения доступ-



ности «у постели больного» и наоборот сторону повышения точности, экономичности и степени автоматизации в клинической лаборатории.

В настоящее время существует множество доступных технологий для определения NT-proBNP в экспресс-формате не на базе лаборатории, а непосредственно у постели больного в отделении/реанимации, в том числе в цельной крови. Такие методы имеют ограниченную точность, а их диагностическая чувствительность хоть и по данным ряда авторов достаточно высокая, но требует дополнительной валидации и клинических исследований [4, 5].

В направлении повышения точности анализа золотым стандартом является электрохемилюминесцентный метод исследования (например, на базе стационарных потоковых иммунохимических автоматических анализаторов серии Cobas, Roche) или иммунохемилюминесцентные методы (например Immulite, Siemens) [6]. Данные методы характеризуются высокой точностью, воспроизводимостью и высокой степенью автоматизации, однако в нынешних реалиях целесообразна ориентация на биохимические анализаторы отечественных производителей или компаний из дружественных стран, при этом ряд таких решений находится в стадии разработки [7, 8]. Валидация подобных автоматизированных систем является научно-практической задачей, связанной с подбором методологической основы, выбором оптимального биоматериала, режимов тестирования, расчетом референсных интервалов и сравнительным анализом с другими лабораторными подходами.

### Список литературы

1. Wang J.L., Guo C.Y., Li H.W., Zhao X.Q., Zhao S.M. Prognostic Value of NT-proBNP in Patients With Successful PCI for ACS and Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Med Sci.* 2022;363(4):333-341.
2. Vergaro G., Gentile F., Meems L.M.G., et al. NT-proBNP for Risk Prediction in Heart Failure: Identification of Optimal Cutoffs Across Body Mass Index Categories. *JACC Heart Fail.* 2021;9(9):653-663.
3. Bayes-Genis A. Diabetes and NT-proBNP: Partners in crime. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;194:110165. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110165.
4. Liang W., Li Y., Zhang B., et al. A novel microfluidic immunoassay system based on electrochemical immunosensors: an application for the detection of NT-proBNP in whole blood. *Biosens Bioelectron.* 2012;31(1):480-5. doi: 10.1016/j.bios.2011.11.021.
5. Zhao H., Han H., Lin Q., et al. A New Hematocrit Measurement Method Using a Chemiluminescence Biosensor and Its Application in a Chemiluminescence Immunoassay Platform for Myocardial Markers Detection with Whole Blood Samples. *Biosensors (Basel).* 2022;13(1):3. doi: 10.3390/bios13010003.
6. Zhang X., Wang W., Wang Q. et al. Analytical performances and heart failure research of the BNP and NT-proBNP assays on the Cobas E601 and ADVIA Centaur. *Clin Lab.* 2013;59(7-8):715-25.
7. Bozkaya G., Sisman A.R. The comparison of analytical performances of Mindray CL-1000i and Beckman Coulter Access II Troponin I methods in the light of recent guidelines and the quality requirements. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1237. doi: 10.21037/atm-20-6104.
8. Zhao W., Feng G., Wan J. et al. EDTA plasma in glass and polyethylene terephthalate tubes is suitable for measurement of B-type natriuretic peptide on the Mindray CL-6000i. *Ann Clin Biochem.* 2023;45632231162289. doi: 10.1177/00045632231162289.



## **6. Молекулярные маркеры, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени**

НАЖБП представляет собой прогрессирующее заболевание, для которого характерна значительная вариабельность гистологических изменений в печени: от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита, фиброза, цирроза печени с развитием его осложнений и, в конечном итоге, гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. Кроме того, для НАЖБП характерна ассоциация с ожирением, ССЗ и их осложнениями, СД 2, хронической болезнью почек, некоторыми видами злокачественных новообразований, расстройствами функции центральной нервной системы [3].

В последние годы стало известно о взаимосвязи НАЖБП с величиной минеральной плотности костей, жировой инфильтрацией скелетных мышц (миостеатозом) и саркопенией (синдромом, который характеризуется уменьшением мышечной силы, массы и нарушением мышечной функции). При этом, согласно данным проведенных исследований, как стеатоз, стеатогепатит и фиброз могут оказывать влияние на изменения в мышцах и костях, так и миостеатоз, саркопения и нарушения метаболизма костной ткани способны влиять на естественное течение НАЖБП.

Согласно данным эпидемиологических исследований, до 38% летальных исходов при НАЖБП обусловлены заболеваниями сердечно-сосудистой системы, и одним из них является артериальная гипертензия. Так, установлено, что НАЖБП гораздо чаще встречается у лиц с ожирением и артериальной гипертензией (30,9%), по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением (12,7%) [4]. Учитывая общие для артериальной гипертензии, НАЖБП и ожирения механизмы развития (системное воспаление, оксидативный стресс, инсулинорезистентность), опубликованные на настоящий момент данные о взаимосвязи повышенного артериального давления и НАЖБП со сниженной минеральной плотностью костей, а также данные об ассоциации НАЖБП с остеопорозом, остеопенией и саркопенией, изучение распространенности остеопении, остеопороза и саркопении у пациентов молодого и среднего возраста с НАЖБП в сочетании с артериальной гипертензией, а также оценка взаимосвязи между степенью снижения минеральной плотности костей, саркопенией, наличием и выраженностью артериальной гипертензии и стадией фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с артериальной гипертензией являются фундаментальными научными задачами.

Опубликованные в открытой печати результаты научных исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о наличии возможной взаимосвязи между НАЖБП, артериальной гипертензией, нарушениями метаболизма костной ткани и/или саркопенией. Известно, что сочетание остеопороза и саркопении, так называемая, остеосаркопения, сопровождается увеличением риска переломов и ростом распространенности синдрома старческой астении. Было показано, что у 27,2% лиц пожилого возраста с переломами бедра имеется остеосаркопения, и уровень однолетней смертности у таких пациентов (15,1%) существенно превышает аналогичный показатель среди лиц, страдающих только остеопорозом (5,1%) или только саркопенией (10,3%). Это обосновывает выво-

ды о том, что следует прилагать усилия к выявлению остеосаркопении, а так же факторов риска, ассоциированных с развитием остеосаркопении у пациентов с артериальной гипертензией и НАЖБП.

Большинство проведенных исследований по взаимосвязи остеосаркопении и НАЖБП включали, в основном, пациентов среднего и пожилого возраста, ведь изначально остеопения и остеопороз и/или саркопении считались заболеваниями, которые возникают по мере старения организма, в то время как исследований, посвященных изучению данной проблемы в когорте пациентов молодого и среднего возраста, опубликовано недостаточно. То же самое относится и к артериальной гипертензии; например, в исследовании, выполненном Chai H, et al (2021), было показано, что у женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом и проживающих в Китае, артериальная гипертензия встречалась существенно чаще, чем у пациентов в постменопаузе, имеющих нормальные значения минеральной плотности костей.

В настоящее время для применения в условиях клинической практики и в исследованиях доступно большое разнообразие разных методов диагностики саркопении. Выбор метода зависит напрямую от характеристик пациента (наличие инвалидности, мобильность) и доступности тех или иных технических ресурсов в медицинских учреждениях.

Согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых пациентов (European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)) от 2019 г., для диагностики саркопении целесообразно применять определенный набор диагностических критериев EWGSOP2, который включает 4 этапа: Find (выявить) – Assess (оценить) – Confirm (подтвердить) – Severity (тяжесть) (FACS). На первом этапе как инструмент скрининга используется опросник SARC-F. Для оценки состояния мышц проводят тесты на определение мышечной силы и функции. В зависимости от количества критериев, выявленных у пациента, саркопению разделяют на пре-саркопению, саркопению и тяжелую саркопению [5].

Несмотря на то, что медицинские работники сегодня лучше распознают саркопению, результаты ряда научных исследований еще не нашли применения в клинической практике. В условиях рутинной клинической практики для диагностики саркопении врачи-терапевты чаще используют антропометрические методы обследования, которые малоинформативны и зачастую недостоверны. Принимая во внимание данный факт, а также то, что единственным эффективным в настоящее время методом лечения НАЖБП и уменьшения риска развития и прогрессирования сопутствующих заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, является физическая активность, способность выполнять которую зависит напрямую от состояния скелетных мышц и костей, крайне актуальными представляются исследования, направленные на определение распространенности остеопении, остеопороза и саркопении среди пациентов с НАЖБП и артериальной гипертензии трудоспособного возраста, а также на выявление факторов риска, ассоциированных с развитием остеосаркопении у такой категории пациентов. Это позволит обосновать необходимость активного внедрения методов диагностики остеосаркопении у пациентов с НАЖБП и артериальной гипертензией молодого и среднего возраста в клиническую практику, а также

повысить эффективность первичной профилактики остеосаркопении, что может привести к снижению экономических затрат, связанных с заболеваемостью и временной нетрудоспособностью в группах лиц молодого и среднего возраста.

### Список литературы

1. Younossi Z., Stepanova M., Ong J.P., Jacobson I.M., Bugianesi E., Duseja A., Eguchi Y., Wong V.W., Negro F., Yilmaz Y., Romero-Gomez M., George J., Ahmed A., Wong R., Younossi I, Ziayee M, Afendy A; Global Nonalcoholic Steatohepatitis Council. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748-755.e3. doi:10.1016/j.cgh.2018.05.057.
2. Cleveland E., Bandy A., VanWagner B. Diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018 Apr;11(4):98-104. doi:10.1002/cld.716.
3. Li A.A., Ahmed A., Kim D. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*. 2020 Mar 15;14(2):168-178. doi:10.5009/gnl19069.
4. Donati G., Stagni B., Piscaglia F., Venturoli N., Morselli-Labate A.M., Rasciti L., Bolondi L. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut*. 2004 Jul;53(7):1020-3. doi: 1.1136/gut.2003.027086.
5. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601.

### 1.3. Биобанкирование

#### 1. Развитие сети биобанков в России и накопление биологического материала пациентов с внутренними болезнями в биобанках России для проведения крупномасштабных научных исследований

Перед медициной и здравоохранением нашей страны стоят важные задачи: внедрение инновационных медицинских технологий, включая систему ранней диагностики заболеваний, разработка и реализация программ борьбы с онкологическими и ССЗ, создание современной профилактической среды, развитие персонализированной медицины. Системы здравоохранения всего мира, в том числе и Российской Федерации, столкнулись с глобальной проблемой в виде пандемии COVID-19, которая привела к существенному увеличению смертности населения и сокращению ожидаемой продолжительности жизни. В этих условиях актуальность развития современных средств диагностики, профилактики и лечения заболеваний, цифровых и персонализированных медицинских технологий становится еще более очевидной [1].

Одним из важнейших инструментов для достижения поставленных задач служит становление и развитие института биобанкирования в Российской Федерации. Биобанк – это структура, способная по единым мировым стандартам организовать сбор, длительное ответственное хранение большого (необходимого) количества биологических образцов и ассоциированных с ними данных и оперативно предоставить качественный биоматериал для научно-медицинских исследований, для разработок и валидации лекарственных препаратов и диагностических тест-систем, в том числе генетических, для использования в персонализированной медицине, ведения научных исследований, как в текущем режиме, так и в будущем. В биобанках биообразцы и сопутствующая информация

от участников научных проектов хранятся и используются с соблюдением всех этических и правовых норм [2].

Биобанки – необходимая платформа для развития современных биотехнологий, так как их масштаб и многообразие не могут быть обеспечены биоматериалом необходимого объема и качества из институтских и частных коллекций. Например, генетические шкалы для оценки индивидуального риска развития различных заболеваний могут включать от сотен до миллионов переменных. Для того, чтобы показать клиническую значимость данных тестов, нужны выборки, включающие от тысяч до миллионов пациентов с соответствующей патологией и контрольной группы. Ответом на бурно растущие потребности развития биомедицинских биотехнологий было появление в мире большого количества биобанков разного профиля. Биобанки стали важнейшим звеном для развития трансляционной и персонализированной медицины, эффективной ранней диагностики, мониторинга и прогнозирования заболеваний, разработки и внедрения в клиническую практику новых высокоэффективных лекарственных средств [3].

Успешным российским примером перехода от инициативных коллекций биообразцов к крупному биобанку может служить создание и развитие биобанка в НМИЦ ТПМ, где проводятся крупномасштабные эпидемиологические исследования, в которых всесторонне обследуют участников из больших репрезентативных выборок населения регионов Российской Федерации. Биобанк стал необходимой структурой, обеспечивающей научно-исследовательские проекты качественным биоматериалом за счет проведения сбора и пробоподготовки биоматериала по стандартам, наличия системы безопасного хранения при заданных условиях образцов цельной крови и ее производных, хранения информации в базе данных. В результате создания Биобанка с 2014 г. по настоящее время собрано и хранится 790 тысяч образцов крови и ее производных от более 93 тысяч участников из 49-и различных научно-медицинских проектов. В их числе биоматериал трех крупномасштабных эпидемиологических исследований ЭС-СЕ-РФ, который удалось собрать, сохранить для использования, как в рамках запланированных исследований, так и для новых проектов, благодаря технологии биобанкирования [3-6].

В настоящее время в Российской Федерации развивается направление биобанкирования: на основе имеющихся коллекций возникают полноценные биобанки, организованные в соответствии с мировыми стандартами. В марте 2019 г. была создана «Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию» (НАСБИО, <http://nasbio.ru/>), главная цель которой – объединение специалистов и исследовательских центров, создание и развитие сети биобанков в Российской Федерации для повышения эффективности и расширения возможностей использования биоматериала в научных исследованиях. Создание НАСБИО – стартовая точка интеграционных процессов между российскими биобанками. Среди ключевых задач наиболее важной является превращение отдельных отраслевых биобанков в единую систему поддержки биомедицинских разработок на государственном уровне. Необходимым условием успешного развития этого направления является создание единой информационной платфор-

мы, базы данных биобанков в масштабах страны. В настоящее время членами НАСБИО являются 32 организации и 41 специалист [7, 8].

Развитие биобанкирования в России опирается на международный опыт эффективных алгоритмов организации и сотрудничества биобанков, на разработки международных регулирующих организаций, лидирующих в области регламентирования деятельности биобанков [1, 9].

В 2021 г. вышли российские стандарты по биобанкированию – ГОСТ Р ИСО 20387 «Биотехнология. Биобанкинг. Общие требования», ГОСТ Р 59781-2021 «Биотехнология. Биобанкинг. Руководство по внедрению ИСО 20387», позволяющие стандартизировать и контролировать наиболее важные аспекты этапов пробоподготовки и длительного хранения биообразцов.

С целью объединения и профессионального осмысления многочисленных данных, касающихся подготовки и использования биоматериала в научных исследованиях, эксперты НАСБИО опубликовали Национальное руководство по биобанкированию. В нем собрана информация как о юридических и этических аспектах биобанкирования, так и о важных практических деталях сбора, пробоподготовки, транспортировки и хранения самого разного биоматериала для научно-исследовательских целей [10].

Развитие биобанкирования в Российской Федерации, создание сети биобанков, как и во всем мире, – надежная основа повышения эффективности и качества научно-медицинских исследований, ускорения прогресса в биомедицинской науке.

### Список литературы

1. Драпкина О.М. Российская «Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию» – инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2757. doi:10.15829/1728-8800-2020-2757.
2. Bledsoe M.J. Ethical Legal and Social Issues of Biobanking: Past, Present, and Future. Biopreservation and Biobanking. 2017;15(2):142-7. doi: 10.1089/bio.2017.0030.
3. Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк «НМИЦ ТПМ»: анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):176-190. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
4. Покровская М.С., Сивакова О.В., Ефимова И.А. и др. Роль биобанка в совершенствовании инфраструктуры проведения научных исследований в научно-медицинском центре. Профилактическая медицина. 2017;20(1-2):101-2.
5. Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
6. Покровская М.С., Сивакова О.В., Мешков А.Н. и др. Организация биобанкирования биообразцов в рамках второго этапа эпидемиологического исследования сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний в регионах российской федерации (ЭССЕ-РФ-2). Профилактическая медицина. 2018;21(2-2):44-5.
7. Anisimov S.V., Meshkov A.N., Glotov A.S., et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. Biopreservation and Biobanking. 2021;19(1):73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.

8. Мешков А.Н., Ярцева О.Ю., Борисова А.Л. и др. Концепция национальной информационной платформы биобанков Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3417. doi:10.15829/1728-8800-2022-3417.

9. Анисимов С.В., Глотов А.С., Гранстрем О.К. и др. Биобанки и прогресс биомедицины: Сб. научн. тр. под ред. С.В. Анисимова. — Санкт-Петербург: Свое издательство, 2018. с.225. ISBN 978-5-4386-1648-1.

10. Анисимов С.В., Ахмеров Т.М., Балановский О.П., и др. Биобанкирование. Национальное руководство. Москва: ООО «Издательство ТРИУМФ», 2022. 308 с. ISBN 978-5-93673-322-2.





Драпкина О. М., Блохина А. В., Борисова А. Л., Букаева А. А., Вошев Д. В.,  
Гарбузова Е. В., Джиеова О. Н., Дроздова Л. Ю., Елиашевич С. О., Ершова А. И.,  
Киселева А. В., Концевая А. В., Копылова О. В., Лимонова А. С.,  
Метельская В. А., Мешков А. Н., Орлов С. А., Покровская М. С., Попович М. В.,  
Раменский В. Е., Савченко Д. О., Смирнова М. И., Сотникова Е. А.,  
Тимофеев Ю. С., Шальнова С. А., Шепель Р. Н.,  
Шептулина А. Ф., Явелов И. С.

**Приоритетные направления научных исследований  
в интересах совершенствования оказания медицинской помощи  
по профилю «Терапия», в том числе  
«Профилактическая медицина»**

**Методическое пособие**

Редактор, корректор Е. А. Рыжов  
Дизайн макета Д. В. Никонов  
Дизайн обложки М. В. Авакова  
Подготовка к печати Е. Ю. Добрынина

Подписано к печати 15.11.2023  
Формат издания 70х100 1/16  
Гарнитура Newton  
Тираж 1000 экз.

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)  
101000, г. Москва, Петроверигский пер, д. 10, стр. 3  
e-mail: [info@ropniz.ru](mailto:info@ropniz.ru)  
[www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»  
119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-254  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)  
[www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru)

Типография: «One-book»  
г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, корп. 5  
«Технополис Москва»  
+7 495 545-37-10  
+7 499 550-60-32  
e-mail: [info@onebook.ru](mailto:info@onebook.ru)

# ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

## Наши контакты:

 Москва, Петроверигский пер.,  
д.10, стр. 3

 +7 (495) 212-07-13

 [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

 [vk.com/gnicpmru](https://vk.com/gnicpmru)

 [t.me/fgbunmictpm](https://t.me/fgbunmictpm)