



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2021 | TOM 6, № 1 | VOL. 6, № 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-1

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), свидетельство
о регистрации ПИ №ФС77-65159
от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, 650056, Кемеровская
область, г. Кемерово, ул. Воро-
шилова, д. 22а

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

650056, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова,
д. 22а,
Тел./факс: (3842) 73-48-56,
e-mail: journal_author@kemsma.ru

Адрес типографии:

650024,
Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а,
ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 29.03.2021 г.
Дата выхода в свет 31.03.2021 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.

Заказ № 269.

Решением Высшей
аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования
и науки РФ научно-практический
рецензируемый журнал «Фунда-
ментальная и клиническая меди-
цина» включен в Перечень ве-
дущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускае-
мых в Российской Федерации, в
которых рекомендована публи-
кация основных результатов дис-
сертационных исследований на
соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук по следу-
ющим специальностям:

14.01.01 – акушерство
и гинекология,
14.01.04 – внутренние болезни,
14.01.05 – кардиология,
14.02.01 – гигиена,
14.02.02 – эпидемиология,
14.03.03 – патологическая фи-
зиология (медицинские науки).
Полная версия журнала в элек-
тронном виде доступна на сайте
Российской электронной библио-
теки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс ПЗ593
в каталоге «Почта России»,
80843 в каталоге «Роспечать».
Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФБН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Леонид Семенович**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор; член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, РФ
- **Ботвинкин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, РФ
- **Брико Николай Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор института общественного здоровья, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, РФ
- **Бухтияров Игорь Валентинович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Григорьев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, РФ
- **Злобин Владимир Игоревич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, РФ
- **Занько Сергей Николаевич**, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь
- **Ивойлов Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент, г. Кемерово, РФ
- **Кира Евгений Федорович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, РФ

- **Коськина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены, г. Кемерово, РФ
- **Крамер Аксель**, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия
- **Кувшинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.фарм.н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, РФ
- **Леванова Людмила Александровна**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии, вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Медведев Михаил Андреевич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Томск, РФ
- **Начева Любовь Васильевна**, д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, г. Кемерово, РФ
- **Онищенко Александр Леонидович**, д.м.н., профессор; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, г. Новокузнецк, РФ
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **Потеряева Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по лечебной работе, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, РФ
- **Рудаков Николай Викторович**, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, директор, г. Омск, РФ
- **Салмина Алла Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, г. Красноярск, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия.
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **Шиндлер Адольф**, профессор; Университет Эссена, институт медицинских исследований и образования, отдел акушерства и гинекологии, директор, г. Эссен, Германия
- **Уразова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, РФ
- **Эл-Джефут Моамар**, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Карак, Иордания
- **Эльнашар Абуабакр**, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет
- **Яковлев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-1

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №FS77-65159 from 2016/03/28.

Journal was founded in 2016.

Founder: Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova Street,
Kemerovo, Kemerovo Region,
650056, Russian Federation

ISSN 2500-0764 (Print)
ISSN 2542-0941 (Online)

Editorial/Publisher Address:

22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation
Phone: +7 (3842) 73-48-56,
e-mail:
journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirskaia Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation,
LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2021/03/29
Published on 2021/03/31

Offset printing, 950 copies.

Order № 269.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:
14.01.01 – Obstetrics and Gynecology,
14.01.04 – Internal Medicine,
14.01.05 – Cardiology,
14.02.01 – Hygiene,
14.02.02 – Epidemiology,
14.03.03 – Pathophysiology (Medical Sciences).

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru)

Subscription-based distribution.

Subscription index
P3593 (Russian Post catalogue),
80843 («Rospechat» catalogue).

Free Price

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasiliy G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artyuk**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Leonid S. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Research Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt)
- **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Valeriy M. Ivoylov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, President, Kemerovo (Russian Federation)
- **Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)

- **Elena V. Kos'kina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Physiology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Mikhail A. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Physiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Alexander L. Onishchenko**, MD, DSc; Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training, Deputy Chief Executive Officer, Novokuznetsk (Russian Federation)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation)
- **Viktor E. Radzinskiy**, MD, DSc, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation)
- **Nikolay V. Rudakov**, MD, DSc, Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **Alla B. Salmina**, MD, DSc, Professor; Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Chief Executive Officer, Krasnoyarsk (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

с. 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Царик Г.Н., Рытенкова О.Л., Грачева Т.Ю.

УПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЕМ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ (г. Кемерово, Россия)

с. 8

Веремеев А.В., Болгарин Р.Н., Нестеренко В.Г., Андреев-Андриевский А.А.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КСЕНОГЕННОГО НАТИВНОГО КОСТНОГО МИНЕРАЛА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ СВОДА ЧЕРЕПА КРЫС (г. Москва, Россия)

с. 16

Бабажанова Ш.Д., Любчик А.С., Джаббаров Ю.К.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВОВАВШИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОМУ ИСХОДУ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ (г. Ташкент, Республика Узбекистан)

с. 27

Артымук Н.В., Сурина М.Н., Аталян А.В., Эль-Джефут М., Некрасова Е.В.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И СЕКСУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН (г. Кемерово, г. Иркутск, Россия; г. Эль-Карак, Иордания)

с. 32

Ширлина Н.Г., Колчин А.С., Стасенко В.Л., Климушкин А.В., Вяльцин С.В.

ПОВОЗРАСТНАЯ ИНЦИДЕНТНОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ ОМСКОЙ И ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТЕЙ – ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (г. Омск, г. Оренбург, Россия)

с. 41

Чезганова Е.А., Медведева Н.В., Сахарова В.М., Брусина Е.Б.

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И РОЛЬ ПЫЛИ КАК ФАКТОРА ПЕРЕДАЧИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ (г. Кемерово, Россия)

с. 47

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Захарова Ю. В., Леванова Л. А., Отдушкина Л. Ю.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКЗОПОЛИСАХАРИДОВ БИФИДОБАКТЕРИЙ (г. Кемерово, Россия)

с. 53

Костин В.И., Шангина О.А., Шелихов В.Г.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ (г. Кемерово, Россия)

с. 60

Ваулина Е.Н., Артымук Н.В., Зотова О.А.

РЕДКИЕ И ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА У БЕРЕМЕННЫХ (г. Кемерово, Россия)

с. 69

ЛЕКЦИИ

Волков А. Н., Начева Л. В., Захарова Ю. В.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ II: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЦР В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА (г. Кемерово, Россия)

с. 77

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

p. 7

ORIGINAL RESEARCH

Galina N. Tsarik, Olga L. Rytenkova, Tatyana Yu. Gracheva

LEAN TECHNOLOGY PRINCIPLES IMPROVE MANAGEMENT OF MEDICAL ORGANIZATIONS (Kemerovo, Russian Federation)

p. 8

Alexey V. Veremeev, Roman N. Bolgarin, Vladimir G. Nesterenko, Alexander A. Andreev-Andrievskiy

XENOGENEIC BONE MINERAL IS EFFICIENT FOR THE REPAIR OF CRITICAL-SIZED RAT CALVARIAL DEFECTS (Moscow, Russian Federation)

p. 16

Shahida D. Babazhanova, Adelina S. Lyubchich, Yulduz K. Jabbarova

RISK FACTORS OF MATERNAL DEATH IN PREECLAMPSIA (Tashkent, Uzbekistan)

p. 27

Natalia V. Artymuk, Maria N. Surina, Alina V. Atalyan, Moamar Al-Jefout, Elena V. Nekrasova

COVID-19 IMPACTS THE SEXUAL FUNCTION OF WOMEN (Kemerovo, Irkutsk, Russian Federation; El-Karak, Jordan)

p. 32

Natalia G. Shirlina, Andrey S. Kolchin, Vladimir L. Stasenko, Alexey V. Klimushkin, Sergey V. Vyaltzin

AGE-RELATED FEATURES OF CANCER INCIDENCE IN OMSK AND ORENBURG REGIONS (Omsk, Orenburg, Russian Federation)

p. 41

Evgenia A. Chezganova, Nina V. Medvedeva, Vera M. Sakharova, Elena B. Brusina

EPIDEMIC PROCESS OF RESPIRATORY INFECTIONS AND PARTICULATE MATTER AS A ROUTE FOR TRANSMISSION OF MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS IN MEDICAL ORGANISATIONS (Kemerovo, Russian Federation)

p. 47

REVIEW ARTICLES

Yuliya V. Zakharova, Lyudmila A. Levanova, Larisa Yu. Otdushkina

BIFIDOBACTERIAL EXOPOLYSACCHARIDES: A BRIEF REVIEW (Kemerovo, Russian Federation)

p. 53

Vladimir I. Kostin, Olga A. Shangina, Valentin G. Shelikhov

METABOLIC THERAPY IN CARDIOLOGY FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE (Kemerovo, Russian Federation)

p. 60

Ekaterina N. Vaulina, Natalia V. Artymuk, Olga A. Zotova

RARE AND ACUTE COMPLICATIONS OF ENDOMETRIOSIS IN PREGNANT WOMEN (Kemerovo, Russian Federation)

p. 69

LECTURES

Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva, Yuliya V. Zakharova

MOLECULAR GENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART II: PCR APPLICATIONS IN DIAGNOSTICS OF HUMAN INFECTIOUS DISEASES (Kemerovo, Russian Federation)

p. 77

Уважаемые коллеги!

Обеспечение доступности и качества медицинской помощи, развитие профилактического направления, повышение эффективности деятельности медицинских организаций относятся к числу приоритетных задач здравоохранения. На страницах этого номера мы публикуем статью, посвященную разработке процессной модели деятельности и алгоритма управления развитием медицинской организации.

В продолжение цикла статей по разработке материалов для замещения костных дефектов – публикация результатов оценки свойств разработанного авторами исследования оригинального ксеногенного гранулированного бесклеточного костного материала с сохраненной трабекулярно-пористой структурой.

Вопросы репродуктивного здоровья женщин отражены в статьях, рассматривающих влияние пандемии новой коронавирусной инфекции на сексуальную функцию женщин, редкие осложнения эндометриоза у беременных, факторы риска материнской смерти при преэклампсии.

Обзорные статьи всесторонне рассматривают фундаментальные и прикладные аспекты исследования экзополисахаридов бифидобактерий, целесообразность и эффективность применения средств метаболической терапии с позиций доказательной медицины.

В разделе лекций обсуждаются молекулярные процессы, положенные в основу современных технических решений для молекулярно-генетической диагностики инфекционных заболеваний.

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор

Е.Б. Брусина



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-8-15>

УПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЕМ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ЦАРИК Г.Н.^{1*}, РЫТЕНКОВА О.Л.², ГРАЧЕВА Т.Ю.³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²Региональный центр организации первичной медико-санитарной помощи Кузбасского медицинского колледжа, г. Кемерово, Россия

³ГБУЗ «Кузбасская клиническая психиатрическая больница», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Разработка процессной модели деятельности и алгоритма управления развитием медицинской организации.

Материал и методы. В качестве объекта исследования механизма управления использовались 94 медицинские организации первичной медико-санитарной помощи, внедряющие бережливые технологии. Для изучения текущего состояния доступности, удовлетворенности и качества медицинской помощи применялся метод непосредственного наблюдения и хронометража продолжительности получения пациентами медицинских услуг. Предусматривалось проведение анкетирования потока пациентов, обратившихся за медицинской помощью, и медицинского персонала, обеспечивающего оказание помощи. Исследованием охвачено 610 пациентов, 460 врачей и 430 средних медицинских работников.

Для обеспечения оптимизации управления на основании материалов, характеризующих текущее состояние доступности, удовлетворенности и качества медицинской помощи, предполагалось формирование процессной модели организации, включая классификатор видов деятельности. Применение матрицы системного анализа, таблицы MS Excel и гиперссылок способствовало определению приоритетов и разработке проектов по улучшению, что обеспечило формирование алгоритма управления развитием организации.

Результаты. Реализация проектов способствовала: сокращению времени прохождения профилактического осмотра детей в 14 раз – с 14,1 до 1,0 дня ($P=0,001$); уменьшению продолжительности прохождения диспансеризации в 2,7 раза с 8,0 до 3,0 дней ($P=0,002$); сокращению ожидания процедуры вакцинации у прививочного кабинета в 2,6 раза со 117,0 мин. до 45,3 мин. ($P=0,001$); сокращению времени ожидания у процедурного кабинета в 7,7 раза со 120,5 мин до 15,5 мин ($P=0,001$); повышению удовлетворенности населения работой регистратуры на 45,2% с 42,1% до 87,3% ($P=0,001$); снижению простоя оборудования в физиотерапевтических отделениях на 10,5 ч. с 12,5 ч. до 2,0 ч. ($P=0,001$).

Заключение. Разработка процессной модели, классификатора деятельности и алгоритма управления развитием медицинской организации обеспечила сокращение временных потерь пациентами при получении первичной медико-санитарной помощи, повышение эффективности использования оборудования, что подтверждает достижение цели исследования. Представленные организационные технологии рекомендуется использовать для управления развитием медицинских организаций.

Ключевые слова: процессная модель медицинской организации; алгоритм управления

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Царик Г.Н., Рытенкова О.Л., Грачева Т.Ю. Управление развитием медицинских организаций. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 8-15. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-8-15>

*Корреспонденцию адресовать:

Царик Галина Николаевна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail: insepz@yandex.ru

© Царик Г.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

LEAN TECHNOLOGY PRINCIPLES IMPROVE MANAGEMENT OF MEDICAL ORGANIZATIONS

GALINA N. TSARIK^{1**}, OLGA L. RYTENKOVA², TATYANA YU. GRACHEVA³¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Regional Center for the Organization of Primary Healthcare, Kuzbass Medical College, Kemerovo, Russian Federation³Kuzbass Clinical Psychiatric Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To develop a process model and an algorithm for managing the development of medical organizations.

Material and Methods. We enrolled 94 medical organizations of primary healthcare which employed the five key principles of lean technology. Patient satisfaction as well as accessibility and quality of medical care were measured by direct observation and assessing duration of the healthcare procedures. Both patients and medical staff filled a specially designed questionnaire. The study included 610 patients, 460 physicians and 430 paramedical workers. Process model of medical organizations was developed using official records and system analysis. To develop an algorithm for managing medical organizations, we stratified the priorities and suggested an improvement pipeline.

Results. The implementation of the lean technology principles reduced the duration of the pediatric checkup (from 14.1 to 1.0 days, $p = 0.001$),

adult medical checkup (from 8.0 to 3.0 days, $p = 0.002$), room waiting time for the vaccination procedure (from 117.0 to 45.3 minutes, $p = 0.001$), and room waiting time for the routine medical procedures (120.5 to 15.5 minutes, $p = 0.001$). Further, it increased the patient satisfaction rate regarding the register office (from 45.2% to 87.3%, $p = 0.001$) and decreased the equipment downtime in physiotherapy departments (from 12.5 hours to 2.0 hours, $p = 0.001$).

Conclusion. The development of a process model and an algorithm for managing the development of medical organizations results in a significant reduction in time losses when receiving primary healthcare and increases the efficiency of equipment use.

Keywords: process model; medical organization; control algorithm.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Galina N. Tsarik, Olga L. Rytenkova, Tatyana Yu. Gracheva. Lean technology principles improve management of medical organizations. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 8-15. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-8-15>

****Corresponding author:**

Dr. Galina N. Tsarik, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: insepz@yandex.ru

© Dr. Galina N. Tsarik et al.

Введение

Здоровье граждан, как социально-экономическая категория, является определяющим фактором трудового потенциала общества и представляет важнейший элемент национального богатства страны [1].

В связи с этим приоритетные задачи здравоохранения – обеспечение доступности и качества предоставляемой медицинской помощи, развитие профилактического направления, повышение эффективности деятельности медицинских организаций [2].

Вместе с тем в организации оказания меди-

цинской помощи имеется ряд существенных проблем, требующих решения [3]. В амбулаторно-поликлиническом звене отмечается недостаточная доступность медицинских услуг, продолжительное ожидание диагностических исследований и консультаций, необоснованно большое количество посещений при проведении по возрастной диспансеризации и обследовании перед плановой госпитализацией, наличие больших очередей в регистратуре, се- стринском посту, низкая удовлетворенность пациентов процессом организации медицинской помощи [4].

С целью повышения эффективности оказания медицинских услуг на амбулаторном этапе Министерством здравоохранения Российской Федерации рекомендовано внедрение технологий бережливого производства и тиражирование «Новой модели организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [5].

Правительством Российской Федерации поставило перед здравоохранением амбициозные задачи – 70% всех поликлиник должны стать «бережливыми» к 2025 году, в том числе все детские поликлиники – достичь «базового» уровня к 2021 году.

С августа 2018 г. в Кузбассе стартовал федеральный проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». Планом по внедрению «Новой модели медицинской организации», утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации, внедрение бережливых технологий в организациях первичного звена предполагается увеличить с 2 поликлиник в 2018 г. до 168 в 2024 г.

Реализация бережливых технологий позволит обеспечить доступность и оказание качественной медицинской помощи при имеющихся ограниченных финансовых и кадровых ресурсах в условиях дефицита помещений за счет:

- сокращения всех видов потерь (ожидание, брак, перепроизводство услуг, ненужная транспортировка, лишние движения);

- обеспечения равномерного сбалансированного распределения функциональных обязанностей между врачами и средним медперсоналом;

- формирования рациональных потоков пациентов в зависимости от цели посещения медицинской организации;

- эффективного использования площади медицинских организаций;

- оптимизации информационных потоков, в том числе повышения эффективности медицинской информационной системы,

- стандартизации лечебно-диагностических процессов на базе «лучших практик» и снижение их вариабельности.

Применение технологий бережливого производства в медицинских организациях дает возможность за счет снижения потерь и рациональной организации работы эффективнее использовать имеющиеся ресурсы [5].

Достижение критериев «Новой модели поликлиники» требует выявления процессов, нуждающихся в совершенствовании и реализации проектов, направленных на их улучшение.

Цель исследования

Разработка процессной модели деятельности и алгоритма управления развитием медицинской организации.

Материал и методы

В качестве объекта исследования механизма управления использовались 94 медицинские организации первичной медико-санитарной помощи, внедряющие бережливые технологии. Для изучения текущего состояния доступности, удовлетворенности и качества медицинской помощи применялся метод непосредственного наблюдения и хронометража продолжительности получения пациентами медицинских услуг. Предусматривалось проведение анкетирования потока пациентов, обратившихся за медицинской помощью, и медицинского персонала, обеспечивающего оказание помощи. Исследованием охвачено 610 пациентов, 460 врачей и 430 средних медицинских работников. Анкетирование проводилось с учетом информированного согласия респондентов. Блоки вопросов анкеты позволяли оценить информацию по таким направлениям, как: материально-техническая база организации; доступность медицинской помощи; качество медицинских услуг; культура медицинского обслуживания; уровень справочной наглядной информации; порядок и чистота; лекарственное обеспечение; удовлетворенность пациентов оказанием помощи; проблемы организации с точки зрения пациентов и сотрудников; желание пациентов обратиться в другое место для прикрепления по системе обязательного медицинского страхования и сменить участкового врача; структура обращения пациентов в медицинскую организацию и потребность в помощи; возможность и доступность обращения в другие медицинские учреждения; виды услуг, недоступных для пациентов.

Для обеспечения оптимизации управления на основании материалов, характеризующих текущее состояние доступности, удовлетворенности и качества медицинской помощи, предполагалось формирование процессной модели организации, включая классификатор видов деятельности (рисунок 1).

Применение матрицы системного анализа способствовало определению приоритетов и разработке проектов по увеличению объема знаний персонала в области бережливого производства, повышения мотивации сотрудников медицинских организаций к внедрению бережливых технологий, коррекции дефицита кадров, увеличения активности тиражирования



Рисунок 1.

Процессная модель
поликлиники

Figure 1.

Process model of the
outpatient hospital

Примечание: *шифр определяют на основании классификатора видов деятельности

проектов, разработки мероприятий, связанных с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в связи с пандемией COVID-19.

Оптимизация менеджмента учреждения достигалась посредством разработки и размещения алгоритма управления развитием медицинской организации в таблице MSExcel и использования гиперссылок, содержащих образцы документов, необходимых для реализации проекта и обеспечивающих:

унификацию технологий управления процессами и возможность использования в любой сфере,

сокращение временных ресурсов на оформление и визуализацию проекта улучшения за счет автоматизации процессов (построение карт текущего и целевого состояний, диаграммы Ганта, разработки нормативных документов),

повышение оперативности принятия управленческих решений с учетом результатов мониторинга в режиме on-line.

Использование таблиц MSExcel и гиперссылок предопределило формирование алгоритма управления развитием медицинских организаций. Это дало возможность на основе представленных проектов документов разрабатывать аналоги для конкретных организаций с учетом их специфики (рисунок 2).

Результаты

На основании проведенного анкетирования и хронометража продолжительности получения медицинской помощи разработана система управления развитием медицинских организаций с использованием бережливых технологий (СУРМО).

Рисунок 2.

Алгоритм управления развитием медицинской организации

Figure 2.

Algorithm for
managing the
development of
medical organisations

Алгоритм управления развитием медицинской организации формируется на основе определения миссии организации, ее цели и задач; разработки процессной модели деятельности с классификатором процессов; обоснования разработки проекта развития организации на долгосрочный период с последующей реализацией этапов:

- открытие и составление паспорта проекта;
- оценка ситуации;
- картирование сплошного потока пациентов;
- анализ проблем и потерь;
- составление карты целевого и идеального состояния;
- разработка плана мероприятий;
- порядок представления проекта;
- внедрение улучшений;
- мониторинг результатов;
- этапная оценка достижений;
- мониторинг стабильности результатов.

Мониторинг достижений долгосрочного проекта предусматривает этапную оценку выполнения запланированных мероприятий. Завершением считается достижение ожидаемого стабильного результата.

Составляющие блоки долгосрочного проекта представляются лин-проектами, направленными на улучшение процессов и решение наиболее актуальных проблем.

Термин лин-проект происходит от англ. *Lean production, lean manufacturing* — концепция управления производственным предприятием, которая основана на постоянном стремлении предприятия к устранению всех видов потерь [6].

СУРМО позволяет в автоматическом режиме строить в соответствии с данными хронометража карты текущего и целевого состояний, диаграмму Ганта (план мероприятий), осуществлять мониторинг сроков реализации мероприятий. Содержит этапы последовательных действий по открытию и реализации проекта, включающих: теоретическую часть (по каждому из разделов), документы для практического использования (**рисунок 2**).

В соответствии с федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, «ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования» — утв. приказом Росстандарта от 28.09.2015 № 1391-ст вместе с «Разъяснением новой структуры, терминологии и понятий», «Другими международными стандартами в области менеджмента качества и системы менеджмента качества, разработанными ИСО/ТК 176»;

Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; объемными и финансовыми показателями деятельности организаций, изучения текущего состояния доступности, удовлетворенности и качества медицинской помощи разработана процессная модель поликлиники, включающая:

- процессы жизненного цикла медицинской помощи;
- управленческие процессы;
- процессы ресурсного обеспечения;
- процессы мониторинга, измерения, анализа и оценки деятельности медицинской организации.

До разработки процессной модели поликлиники её деятельность не структурировалась и представлялась отдельными видами, что затрудняло процессы управления и требовало оптимизации.

Реализация проектов бережливого производства, направленных на сокращение временных потерь пациентов в процессе получения медицинских услуг и внедрение системы 5С на рабочих местах персонала, с учетом технологий сортировки, соблюдения порядка, чистоты, стандартизации процессов операций, совершенствования порядка и дисциплины с мониторингом результатов в процессе анкетирования и реализации проектов по улучшению до и после их внедрения позволяет констатировать:

сокращение времени прохождения профилактического осмотра детей в 14 раз с 14,1 до 1,0 дня ($P=0,001$);

уменьшение продолжительности прохождения диспансеризации в 2,7 раза с 8,0 до 3,0 дней ($P=0,002$);

сокращение ожидания процедуры вакцинации у прививочного кабинета в 2,6 раза со 117,0 мин. до 45,3 мин. ($P=0,001$);

сокращение времени ожидания у процедурного кабинета в 7,7 раза со 120,5 мин до 15,5 мин ($P=0,001$);

повышение удовлетворенности населения работой регистратуры на 45,2% с 42,1% до 87,3% ($P=0,001$);

снижение простоя оборудования в физиотерапевтических отделениях на 10,5 ч. с 12,5 ч. до 2,0 ч. ($P=0,001$); (**таблица 1**).

В настоящее время в Кузбассе реализуется 502 лин-проекта улучшений с использованием представленных выше технологий по направлениям:

- работа поликлиник в условиях пандемии COVID-19;
- проведение первого этапа диспансеризации;

№ п/п	Название показателя <i>Indicator</i>	До внедрения технологий бережливого производства <i>Before the implementation</i>	После внедрения технологий бережливого производства <i>After the implementation</i>	P
1	Продолжительность прохождения профилактического осмотра детей, дни <i>Duration of the pediatric checkup, days</i>	14,1 [14,08-14,12]	1,0 [0,98-1,02]	0,001
2	Продолжительность прохождения диспансеризации, дни <i>Duration of the adult medical checkup, days</i>	8,0 [7,98-8,02]	3,0 [2,98-3,02]	0,002
3	Продолжительность ожидания процедуры вакцинации у прививочного кабинета, минуты <i>Room waiting time for the vaccination procedure, minutes</i>	117,0 [116,97-117,03]	45,3 [44,28-45,33]	0,001
4	Продолжительность ожидания у процедурного кабинета, минуты <i>Room waiting time for the routine medical procedures, minutes</i>	120,5 [120,48-120,52]	15,5 [15,48-15,52]	0,001
5	Удовлетворенность населения работой регистратуры, % <i>Patient satisfaction rate regarding the register office, %</i>	42,1 [41,09-42,12]	87,3 [87,28-87,32]	0,001
6	Продолжительность простоя оборудования в физиотерапевтических отделениях, часы <i>Equipment downtime in physiotherapy departments, hours</i>	12,5 [12,47-12,53]	2,0 [1,98-2,02]	0,001

Таблица 1.

Итоговые показате-
ли реализации про-
ектов бережливого
производства

Table 1.

The final indicators to
assess the implemen-
tation of lean technol-
ogy principles

- направление пациентов на госпитализацию;
- вакцинопрофилактика;
- работа процедурного кабинета;
- управление запасами;
- профилактический осмотр несовершеннолетних;
- постановка беременной на диспансерный учет и др.

Обсуждение

Изучение проблемы обеспечения доступности и качества медицинской помощи, развития профилактического направления, повышения эффективности деятельности медицинских организаций не теряет актуальности, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования [7].

В литературе широко обсуждаются проблемы отрасли и предлагаются различные варианты решений, включая анализ частоты госпитализаций в учреждения третьего уровня [8], оценку успешности принятия учреждением управленческих решений [9], учет частоты и объемов первичной помощи [10]. Особую значимость приобретает оптимизация процессов управления медицинскими организациями с использованием цифровых технологий [11,12]. Важное место отводится по-

вышению эффективности обмена информацией между врачами и средним медицинским персоналом [13,14].

Однако использование процессного подхода в управлении медицинскими организациями с применением компьютерных технологий и бережливого производства в литературе освещается недостаточно.

Улучшение отдельно взятых процессов не позволяло оценивать динамику и степень достижения критериев «Новой модели поликлиники», иметь целостную картину её развития.

Поэтому возникла потребность в создании инструмента, позволяющего осуществлять разработку долгосрочного проекта развития организации, проведение мониторинга в режиме on-line, контроль сроков реализации проектов и принимать управленческие решения в оперативном режиме посредством информационных технологий.

С учетом изложенного представляется механизм оптимизации управления развитием медицинских организаций на основе процессного подхода и бережливых технологий посредством реализации лин-проектов и формирования новой модели организации первичной медико-санитарной помощи.

В ходе реализации проектов выявлялись и решались следующие проблемы:

- недостаточные знания основ бережливого производства;
- низкая мотивация сотрудников медицинских организаций к внедрению бережливых технологий;
- дефицит кадров;
- недостаточно активное тиражирование проектов;
- ограничительные мероприятия, связанные с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в связи с пандемией COVID-19.

Методом анкетирования сотрудников медицинских организаций установлено, что на момент внедрения технологий бережливого производства $40,5 \pm 0,4\%$ респондентов имели представления о бережливом производстве услуг. Недостаток знаний основ бережливого производства восполнялся посредством мероприятий по коррекции ситуации с участием специалистов Госкорпорации РОСАТОМ, Минздрава России, учебных заведений Кузбасса, Регионального центра первичной медико-санитарной помощи и Регионального центра компетенций Кузбасса, включая обучение более 500 работников медицинских организаций; открытия 5 фабрик процессов, в том числе «Доврачебный прием», «Процедурный кабинет», «5С», «Проведение совещания с использованием SQDCM», «Диспансеризация», тренинг «Направление на плановую госпитализацию»; издания учебного пособия и организации тестирования ответственных за внедрение бережливых технологий. Повторным анкетированием установлено повышение компетентности сотрудников медицинских организаций по вопросам бережливого производства до $80,1 \pm 0,8\%$.

Накануне внедрения бережливых технологий в лечебно-диагностический процесс медицинских организаций лишь $30,3 \pm 0,6\%$ высказались в пользу предлагаемых проектов. В целях мотивации сотрудников медицинских организаций к внедрению бережливых технологий организовывались регулярные экскурсии в поликлиники, наиболее успешно внедряющие бережливые технологии и имеющие опыт лучших практик. Важное место отводилось стимулированию сотрудников в рамках

реализации проектов. В результате проведенных мероприятий $85,4 \pm 0,7\%$ стали сторонниками внедрения бережливых технологий. С ноября 2020 г. все 225 поликлиник приступили к внедрению бережливых технологий.

Анализ укомплектованности штатами медицинских организаций показал наличие проблемы дефицита кадров, решение которой осуществлялось путем разработки и реализации проектов, позволяющих использовать внутренние резервы, сокращать потери времени и простой оборудования.

Мониторингом количества тиражируемых проектов на основе анкетирования и коррекции недостаточно активного их тиражирования с применением разработки «коробочных решений» и создания классификатора проектов улучшений, реализованных в медицинских учреждениях региона, на основе перечня критериев достижения «Новой модели организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» удалось увеличить рассматриваемый показатель с 5 до 15 проектов.

Ограничительные мероприятия, связанные с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в связи с COVID-19, обусловили переход на дистанционный формат консультирования, обучения, проведения аудита с использованием видео лекций по инструментам бережливого производства, рассмотрением и согласованием в дистанционном режиме 179 паспортов лин-проектов по улучшениям. Результаты лин-проектов доказали эффективность проведенных мероприятий.

С 2020 года реализация проектов улучшений, мониторинг достигнутых результатов осуществляются с использованием СУРМО, что способствует переходу от отдельных проектов к единой модели поликлиники [5].

Заключение

Разработка процессной модели, классификатора деятельности и алгоритма управления развитием медицинской организации способствовала сокращению временных потерь пациентами при получении первичной медико-санитарной помощи, повышению эффективности использования оборудования, что подтверждает достижение цели исследования. Представленные организационные технологии рекомендуется использовать для управления развитием медицинских организаций.

Литература / References:

1. Решетников В.А., Коршевер Н.Г., Доровская А.И. Компетентный подход к подготовке специалистов в области управления здравоохранением. *Сеченовский вестник*. 2016;2(24):27-32 [Reshetnikov V., Korshever N.G., Dorovskaya A. I. The competence building in healthcare manager training. *Sechenov medical journal*. 2016;2(24):27-32.(InRuss.).]

2. Князюк Н. Управление качеством. Пошаговый алгоритм, чтобы перейти на новую версию ИСО 9001:2015. *Здравоохранение*. 2017;(9):52-65 [Knyazyuk N. Upravlenie kachestvom. Poshtogovuyu algoritm, chtoby pereyti na novuyu versiyu ISO 9001:2015. *Zdravookhraneniye*. 2017;(9):52-65. (In Russ.).]
3. Вялков А.И., Сквирская Г.П. Логистические исследования в управлении здравоохранением. Принципы построения и реализации дорожных карт. *Менеджер здравоохранения*. 2015;(22):13-19 [Vyalkov A.I., Skvirskaia G.P. Logistics research in healthcare management. The principles and implementation of road maps. *Manager zdravookhraneniya* 2015;(22):13-19. (In Russ.).]
4. Писарев С.Л., Рауцкий О.Е. Информатизация в здравоохранении, как аналитическая основа поддержки управленческих решений. *Проблемы управления социально-экономическими системами: теория и практика: материалы V Международной научно-практической конференции*. Тверь: 2017;209-212 [Pisarev S.L., Rautsky O.E. Informatization of healthcare as an analytical basis to support managerial decisions. *Problemy upravleniya sotsial'no-ekonomicheskimi sistemami: teoriya i praktika: materialy V Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Tver: 2017; 209-212. (In Russ.).]
5. Царик Г.Н., Грачева Т.Ю., Алешина А.А., Ткачева У.С. Правовые аспекты и процессные модели повышения качества и доступности помощи в медицинских организациях. *Медицинское право: теория и практика*. 2018;4(28):81-85 [Tsarik G, Gracheva T, Aleshina A, Tkacheva E. Legal aspects and process models to improve the quality and accessibility of assistance in medical organizations. *Meditsinskoe pravo: teoriya i praktika*. 2018;4(28):81-85. (In Russ.).]
6. Вумек Джеймс П., Джонс Даниел Т. Бережливое производство. Как избавиться от потерь и добиться процветания вашей компании. М.: Альпина Паблишер; 2011 [Wumek James P., Johns Daniel T. *Lean Thinking: Banish waste and create wealth in your corporation*. Moscow: Al'pina Publisher; 2011. (In Russ.).]
7. Сви́дерская Л.Н., Симакова В.М., Хендогина В.Т., Чавкункин Ф.П. Опыт организации процесса контроля качества в условиях краевой консультативной поликлиники. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;3(93):97-101 [Sviderskaya L.N., Simakova V.M., Hendogina V.T., Chavkunkin F.P. Experience organization the process for medical care quality control in the terms of regional consultative polyclinic. *Siberian medical review*. 2015;3(93):97-101. (In Russ.).]
8. Слободский Г.В., Хаткевич М.И., Шутова С.А. Оптимизация процесса госпитализации в медицинские организации третьего уровня медицинской помощи с использованием процессного подхода. *Врач и информационные технологии*. 2015;(4):43-50 [Slobodskoy G.V., Hatkevich M.I., Shutova S.A. Optimization of the process of hospitalization in a medical organization of the third level of care using the process approach. *Information technologies for the physician* 2015;(4):43-50. (In Russ.).]
9. Коршевер Н.Г., Помошников С.Н., Доровская А.И. Оценка успешности принятия управленческих решений в медицинских организациях. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(4):600-604 [Korshever N.G., Pomoshchnikov S.N., Dorovskaia A.I. The assessment of successfulness of management decision-making in medical organizations. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine, Russian journal*. 2020;28(4):600-604. (In Russ.).] <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-4-600-604>
10. Журавлев С.В., Колодкин А.А., Максимов Д.А., Трофименко А.В., Дежурный Л.И., Бояринцев В.В. Организация учета частоты, объема и результативности мероприятий первой помощи. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(4):616-620 [Zhuravlev S.V., Kolodkin A.A., Maksimov D.A., Trofimenko A.V., Dezhurny L.I., Boyarintsev V.V. The organization of registration of rate, capacity and effectiveness of first aid measures. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine, Russian journal* (In Russ.).] <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-4-616-620>
11. Amudha P, Hamidah H, Annamma K, Ananth N. Effective communication between nurses. *Res. Article. J Nurs. Care*. 2018;7(3):465. <https://doi.org/10.17217/2167-2168.1000455>
12. Goncalves LAP, Mendonca ALO, Camargo Junior OR. The interaction between doctors and nurses in the context of a hospital ward. *Cien Saude Colet*. 2019;24(3):683-692. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018243.32162016>
13. Schirle L, McCabe B.E., Mitrani V. The Relationship Between Practice Environment and Psychological Ownership in Advanced Practice Nurses. *West J Nurs Res*. 2018; 019394591875479. <https://doi.org/10.1177/0193945918754499>
14. Bochattay A, Muller-Juge V, Scherer F., Cottin G. et al. Are role perceptions of residents and nurses translated into action? *BMC Med. Educat*. 2017;17:138. <https://doi.org/10.1186/s12909-017-0976-2>

Сведения об авторах

Царик Галина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: разработка алгоритма управления развитием медицинских организаций, статистическая обработка информации, подготовка проекта статьи.

ORCID: 0000-0003-4018-4353

Рытенкова Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, руководитель Регионального центра организации первичной медико-санитарной помощи ГБПОУ «Кузбасский медицинский колледж» (650000, г. Кемерово, ул. Н. Островского, д. 10).

Вклад в статью: обзор литературы, подготовка сводных таблицы и рисунков, разработка макетов паспортов и лин-проектов.

ORCID: 0000-0001-7898-3447

Грачева Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Кузбасская клиническая психиатрическая больница». (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 41).

Вклад в статью: сбор информации, участие в анкетировании, обсуждении материала, редактировании статьи.

ORCID: 0000-0002-6989-7448

Authors

Prof. Galina N. Tsarik, MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health Informatics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; processed the data; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4018-4353

Dr. Olga L. Rytenkova, MD, PhD, Regional Center for the Organisation of Primary Healthcare, Kuzbass Medical College (10, N. Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation).

Contribution: performed a literature search and analysis; developed the study design; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7898-3447

Dr. Tatiana Y. Gracheva, MD, DSc, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Kuzbass Clinical Psychiatric Hospital (41, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6989-7448

Статья поступила: 01.02.2021г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией

CC BY 4.0.

Received: 01.02.2021

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-16-26>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КСЕНОГЕННОГО НАТИВНОГО КОСТНОГО МИНЕРАЛА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ СВОДА ЧЕРЕПА КРЫС

ВЕРЕМЕЕВ А.В.^{1,2*}, БОЛГАРИН Р.Н.¹, НЕСТЕРЕНКО В.Г.², АНДРЕЕВ-АНДРИЕВСКИЙ А.А.³

¹Общество с ограниченной ответственностью «Матрифлекс», г. Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность замещения дефектов костной ткани у крыс оригинальным ксеногенным нативным минералом в сравнении с широко распространенным нативным костным минералом Geistlich Bio-Oss® и ауто-трансплантатом.

Материалы и методы. Крысам Sprague-Dawley (n = 48) искусственно создавали критический дефект путем трепанации свода черепа. Животных подразделяли на 4 группы (n = 12). В первой группе дефект оставляли незаполненным (отрицательный контроль), во второй замещали ауто-трансплантатом (положительный контроль), в третьей – препаратом-компаратором Geistlich Bio-Oss и в четвертой – тестируемым ксеногенным нативным минералом. Вывод крыс из эксперимента производили через 4 и 12 месяцев (по 6 крыс из каждой группы на временную точку). Биоптаты включали в себя область дефекта и прилежащие нативные ткани. Методом микрокомпьютерного томографирования моделировали трехмерную структуру, определяли степень минерализации ткани и измеряли объем новообразованных костных элементов. Для исследования микроструктуры костных биоптатов ткань подвергали декальцинированию в электролитном растворе в течение 96 часов, затем окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. Наибольший объем новообразованной костной ткани наблюдали у крыс положительного контроля, наименьший – у крыс отрицательного контроля. У крыс, которым

костный дефект замещали оригинальным ксеногенным костным минералом, объем новообразованной ткани был выше, чем в группе особей с замещением костного дефекта препаратом-компаратором Geistlich Bio-Oss. Показатели минеральной плотности, толщины костных балок и доли минерализации между экспериментальными группами не отличались и находились ближе к показателям группы положительного контроля, что свидетельствует об их эффективности.

Заключение. Оригинальный ксеногенный костный минерал способствует индукции регенерации костной ткани по сравнению с широко используемым в клинической практике препаратом Geistlich Bio-Oss®.

Ключевые слова: ксеногенный костный минерал, минерализация, костный трансплантат, патологии опорно-двигательного аппарата.

Выражение благодарности

Авторы благодарят коллектив ООО «НИИ митохондриологии МГУ» за содействие в разработке животной модели и получении экспериментальных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Финансирование работы осуществлялось за счет средств гранта ООО «Матрифлекс» от Фонда «Сколково» в рамках проекта «Создание линейки медицинских изделий для регенерации костной ткани на основе нереконструированного коллагена».

Для цитирования:

Веремеев А.В., Болгарин Р.Н., Нестеренко В.Г., Андреев-Андриевский А.А. Использование ксеногенного нативного костного минерала для замещения критических костных дефектов свода черепа крыс. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 16-26. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-16-26>

*Корреспонденцию адресовать:

Веремеев Алексей Владимирович, 125252, Россия, г. Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12, корп. А, п. 1, эт. 2, оф. 1. e-mail: al.veremeev@gmail.com
© Веремеев А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

XENOGENEIC BONE MINERAL IS EFFICIENT FOR THE REPAIR OF CRITICAL-SIZED RAT CALVARIAL DEFECTS

Alexey V. Veremeev^{1**}, Roman N. Bolgarin¹, Vladimir G. Nesterenko², Alexander A. Andreev-Andrievskiy³¹Matriflex LLC, Moscow, Russian Federation²Gamaleya National Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation³Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the efficiency of bone repair on a critical-sized rat calvarial defect model using our original xenogeneic bone mineral, widely established Geistlich Bio-Oss®, and autologous bone graft.

Materials and Methods. We created a critical-sized calvarial defect in Sprague-Dawley rats (n = 48) and then divided them into 4 groups (unfilled defect, autologous bone graft, Geistlich Bio-Oss® and our original xenogeneic bone mineral, 12 rats per group). Rats were sacrificed upon 4 and 12 months (6 rats per time point) with the following excision of the implant and adjacent tissues. 3D structure, extent of mineralisation, and bone volume were measured by means of microcomputed tomography. Microanatomy of the explants and adjacent tissue was investigated by haematoxylin and eosin staining.

Results. The highest and the lowest bone volume was expectedly detected when the defect was filled with the autologous bone graft or remained unfilled, respectively. Replacement of the defect by the original bone mineral entailed better regeneration as

compared to Geistlich Bio-Oss. Bone mineral density, bone thickness and the extent of mineralisation did not differ significantly between the experimental groups and were close to the positive control values, indicating efficient bone repair.

Conclusions. Original xenogeneic bone mineral promotes induction of bone regeneration as compared to Geistlich Bio-Oss®, a commercially available bone mineral widely used in the clinical practice.

Keywords: xenogeneic bone mineral, mineralisation, bone transplant, musculoskeletal disorders.

Acknowledgements

The authors sincerely thank the staff of Mitoengineering Research Institute LLC at Moscow State University for the support in the development of an animal model and data collection.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was funded by the grant of Skolkovo Foundation allocated to Matriflex LLC for the project «Development of native collagen-based solutions for bone regeneration».

◀ English

For citation:

Alexey V. Veremeev, Roman N. Bolgarin, Vladimir G. Nesterenko, Alexander A. Andreev-Andrievskiy. Xenogeneic bone mineral is efficient for the repair of critical-sized rat calvarial defects. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 16-26. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-16-26>

****Corresponding author:**

Dr. Alexey V. Veremeev, Aviakonstruktora Mikoyana Street, 12, A, 2nd Floor, Office 1, Moscow, 125252, Russian Federation, e-mail: al.veremeev@gmail.com
© Dr. Alexey V. Veremeev et al.

Введение

Благодаря распространению высокотехнологичной медицинской помощи смертность населения от различных травм ежегодно снижается, однако остается открытым вопрос реабилитации и повышения качества жизни пациента в послеоперационном периоде [1]. Травмы и иные приобретенные, а также врожденные патологии опорно-двигательного аппарата до сих

пор представляют собой распространенную причину инвалидизации населения работоспособного возраста даже при успешном исходе оперативного вмешательства [2–5]. С целью решения этой проблемы идет активный поиск альтернативных решений для механического замещения костных дефектов [6–8].

В настоящее время «золотым стандартом» для замещения дефектов костной ткани являет-

ся использование костных трансплантатов [9–11]. Среди них выделяют аутоотрансплантаты, которые имеют высокие остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства, однако их использование сопровождается высоким риском осложнений в послеоперационном периоде и синдромом хронической боли в области забора трансплантата [10,11]. В качестве альтернативы возможна трансплантация аллогенных костных тканей, однако они подвержены развитию инфекции и обладают менее выраженными регенеративными свойствами [10,11,12]. Таким образом, одной из главных проблем современной ортопедии и травматологии является разработка биосовместимых заменителей костной ткани с повышенными регенеративными свойствами, которые смогут заменить аутоотрансплантаты и аллотрансплантаты [10,11].

Гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) является основным фосфатом кальция минеральной фазы кости, который в совокупности с органической фазой (коллаген I типа и неколлагеновые белки) образует собственно кость [13, 14]. Соотношение минеральной и органической составляющих в составе костной ткани и соотношение кальция к фосфору в составе костного минерала отражают биофизические и функциональные свойства костной ткани и являются важными показателями «качества кости» в клинической практике [13, 14]. В настоящее время существует ряд высокотехнологичных способов выделения минеральной составляющей из костной ткани с сохранением ее трабекулярно-пористой структуры, благодаря чему минерал является проницаемым для биоактивных веществ и активно заселяется клетками реципиента, что обеспечивает высокую биосовместимость при костной трансплантации [15–17]. Таким образом, ксеногенный костный минерал получил широкое распространение в качестве заполнителя костных дефектов в виде микро-размерных или наноразмерных гранул, а также вспомогательных форм, способных повысить остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства трансплантатов [18,19].

Ксеногенный костный материал является предпочтительным источником гидроксиапатита по сравнению с искусственно синтезированным, так как при получении, выделении и дезинфекции он сохраняет свою трабекулярно-пористую структуру, которая обеспечивает остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства, а интеграция лекарственных препара-

тов в поры способствует ускоренной регенерации костной ткани [16,19,20]. При помощи оригинальной методики многоэтапной системы очистки ксеногенной костной ткани нашей группой был разработан и запатентован оригинальный ксеногенный костный минерал, который представляет из себя нативный фосфат кальция с сохраненной трабекулярно-пористой структурой, потенциально пригодный для замещения костных дефектов в травматологии, ортопедии и стоматологии.

Цель исследования

Оценить эффективность замещения дефектов костной ткани разработанным нами ксеногенным нативным минералом в сравнении с широко распространенным нативным костным минералом Geistlich Bio-Oss® и аутоотрансплантатом.

Материалы и методы

Разработанный нами ксеногенный костный минерал в виде гранул (диаметр до 1 мм) после выделения из бедренных костей быка, глубокой многостадийной очистки, фракционирования и стерилизации этиленоксидом обладал сохраненной нативной трабекулярно-пористой бесклеточной структурой. Объектом сравнения выступал нативный костный гранулированный (диаметр гранул от 0,25 до 1 мм) минерал (Geistlich Bio-Oss®, Geistlich Pharma, Швейцария), также полученный из костей крупного рогатого скота с последующей многократной очисткой и стерилизацией γ -излучением.

Эксперименты с лабораторными животными проводились на базе виварно-экспериментального комплекса ООО «НИИ митотехнологии МГУ». Исследование включало 48 самцов крыс линии Sprague-Dawley (возрастом от 4,5 до 6 месяцев), обладающих зрелым костным скелетом. Животные были получены из научно-производственного подразделения филиала Института биоорганической химии Российской академии наук – питомника лабораторных животных «Пущино». У животных отсутствовали клинические признаки болезней, однако микробиологический анализ выявил присутствие *Helicobacter spp.* и *Gardia muris*, других патогенов выявлено не было. Период адаптации животных после получения из питомника составлял 7 суток.

В предоперационном периоде крыс содержали в клетках ТЗ (Tecniplast, Италия) с площа-

дью пола 1500 см² (по 4 особи в клетке) или с площадью пола 780 см² (по 2 особи в клетке). После создания костного дефекта особи содержались в ТЗ-клетках (площадь пола 780 см²) изолированно друг от друга. В течение всего эксперимента животные имели неограниченный доступ к стерильной обратноточеской воде и корму («Чара для содержания», Ассортимент-Агро, Россия). Для подстилки использовали деревянную щепу Lignocel (JRS, Россия), которую предварительно автоклавировали и стерилизовали. Температурный режим находился в диапазоне 20–26°C, относительная влажность помещения составляла 30–70%, световой день составлял 12 часов с включением света в 09:00 и выключением в 21:00. Особи ежедневно подвергались мониторингу массы тела в течение первых 7 дней послеоперационного периода, после чего мониторинг производили еженедельно до вывода из эксперимента. Массу крыс оценивали путем взвешивания на технических весах Pioneer PA2102 (Ohaus, Германия). Распределение крыс по экспериментальным группам проводили путем рандомизации с использованием стандартного алгоритма GraphPad (GraphPad Prism, США).

В качестве экспериментальной модели использовали критический дефект костей свода черепа, искусственно созданный путем хирургического удаления теменных костей диаметром 8 мм. Согласно данным литературы, дефект такой величины является критическим у взрослых крыс [26].

У животных оценивали регенеративные качества оригинального ксеногенного костного минерала в сравнении с препаратом сравнения Geistlich Bio-Oss® и с группами отрицательного и положительного контроля. Животным отрицательного контроля искусственно созданный дефект оставляли незаполненным, животным положительного контроля – заполняли аутоотрансплантатом костной ткани (удаленным участком свода черепа). Крыс вводили в состояние наркоза сочетанным внутривентральным введением 15–20 мг/кг тилетамина, 15–20 мг/кг золазепама и 3–6 мг/кг ксилазина. Для доступа к костям свода черепа разрезали кожу, соединительную ткань и надкостницу черепа и отслаивали их при помощи шпателя. Далее при помощи трепана с диаметром 8 мм и стоматологического привода при скорости вращения около 1000 оборотов в минуту с постоянным смачиванием физиологическим раствором

(0,9% NaCl) заглублялись почти на всю толщину и удаляли выпиленный фрагмент с помощью элеватора. Целостность твердой мозговой оболочки и сосудов не нарушали. Искусственно созданный дефект обильно промывали физиологическим раствором и удаляли мелкие фракции костной ткани, образовавшиеся при трепанации. Группе крыс отрицательного контроля дефект оставляли незаполненным, группе положительного контроля дефект заполняли удаленными костями свода черепа (аутоотрансплантат), третьей группе – препаратом-компаратором (Geistlich Bio-Oss®), четвертой – тестируемым оригинальным ксеногенным костным минералом (n = 12 крыс на группу). После трансплантации надкостницу сшивали рассасывающейся нитью Monocryl (Ethicon, США). Кожу сшивали рассасывающейся нитью Т-сорб (Политехмед, Россия). После проведения хирургического вмешательства особям производили инъекции физиологического раствора по 10 мл/кг подкожно с интервалом 90 минут и согревали при помощи электрической грелки до момента пробуждения. В первые двое суток после оперативного вмешательства животным выполняли внутривентральное введение 10 мг/кг нефопамы и 50 мг/кг ко-тримоксазола 2 раза в день.

Вывод крыс производили через 4 или 12 недель (по 6 особей из каждой группы на временную точку) путем ингаляции CO₂ в герметичной камере, далее с помощью стоматологического бура выполняли забор биоптатов, включающие область дефекта и окружающую его интактную ткань, далее биоптаты фиксировали в забуференном фосфатом 4% растворе формалина (pH 7,2–7,6) на протяжении 2 суток, дальнейшее хранение образцов осуществляли в 1% водном растворе формалина при температуре 2–8°C.

При помощи микрокомпьютерной томографии (SkyScan 1172, Bruker) с разрешением ≈ 8 мкм в вокселе визуализировали трехмерную структуру и определяли минеральную плотность костной ткани. Для точного определения плотности ткани одновременно с исследуемыми образцами использовали калибровочные образцы с минеральной плотностью гидроксиапатита 0,25 и 0,75 г/см³. На протяжении всего томографирования образцы поддерживали в увлажненном состоянии. Анализ объема и минеральной плотности новообразованной костной ткани, ее распределение внутри дефекта и оценку толщины костных элементов выполняли при помощи программы CTAп (Bruker, США).

Для возможности проведения микротомной резки образцы декальцинировали в электролитном растворе (ЭргоПродакшн, Россия) в течение 96 часов при нормальном давлении и комнатной температуре. На следующем этапе образцы промывали в проточной воде и дегидратировали в 7 сменах 99,7% изопрепа (БиоВитрум, Россия) по 5 часов в каждой смене, пропитывали в 2 сменах парафиновой среды Histomix (БиоВитрум, Россия) и заливали в парафин. Готовые парафиновые блоки нарезали на микротоме толщиной 5 мкм, срезы окрашивали гематоксилином и эозином (БиоВитрум, Россия), согласно стандартному протоколу производителя. Исследование микроструктуры костной деминерализованной ткани выполняли с помощью микроскопа Axio Scope.A1 (Carl Zeiss, Германия). Фотосъемку срезов осуществляли при помощи камеры AxioCam MRc 5 (Carl Zeiss, Германия) и программного обеспечения AxioVision 3.0 (Carl Zeiss, Германия).

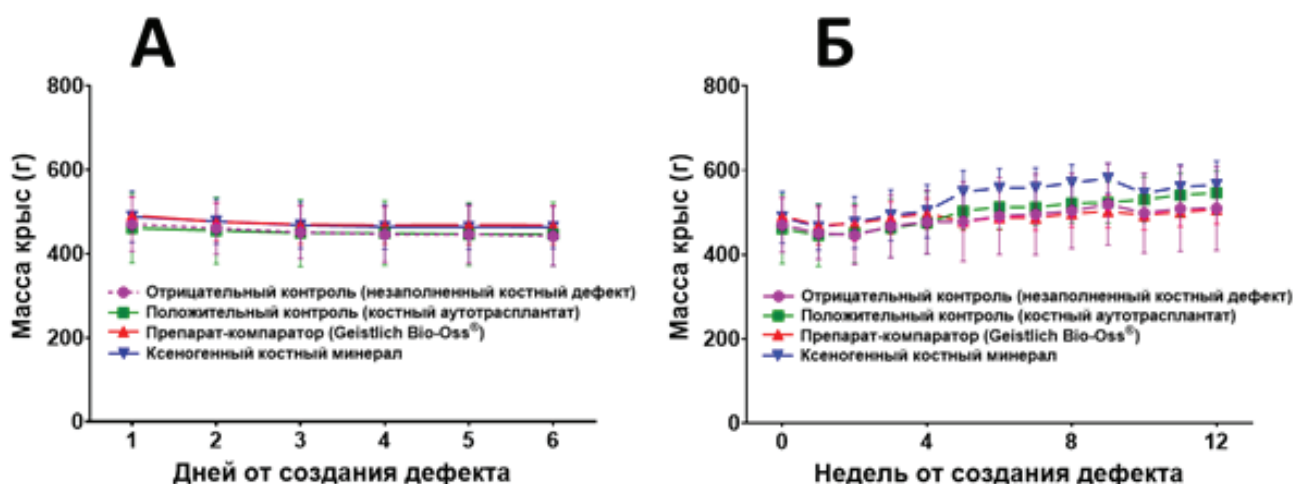
Для полученных экспериментальных данных выполняли статистический анализ в программе GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, США). Данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения от среднего. Анализ временных рядов осуществляли посредством двухфакторного дисперсионного анализа (факторы «группа» и «время»). Межгрупповые различия оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа, попарные сравнения групп проводили с использованием критерия Тьюки. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$.

Рисунок 1.

Общее состояние лабораторных крыс после оперативного вмешательства по замещению критического дефекта костей свода черепа в краткосрочном (А) и долгосрочном периодах наблюдения (Б).

Figure 1.

Body weight of the experimental rats upon the filling a critical-sized calvarial defect in a short (A) and long (B) term.



Результаты

Общее состояние животных

Состояние животных оценивали по объективным (масса тела) и субъективным (макроскопический осмотр) показателям. Согласно макроскопическому осмотру, состояние экспериментальных животных становилось стабильным на четвертые-пятые сутки после создания дефекта. На седьмые сутки после оперативного вмешательства проводили внешний осмотр места создания дефекта, воспалительных процессов не визуализировали. Смещения аутоотрасплантата у группы крыс положительного контроля не наблюдали благодаря быстрым регенеративным процессам соединительной ткани.

Независимо от экспериментальной группы снижения массы тела экспериментальных животных не наблюдали (**рисунок 1А**); помимо этого, на протяжении всего эксперимента (4 или 12 недель) масса тела крыс увеличивалась, чего не наблюдали в группах контроля (**рисунок 1Б**).

Влияние ксеногенного костного минерала на репарацию искусственно созданного костного дефекта

Объем новообразованной костной ткани в просвете дефекта, выявленной при помощи микрокомпьютерной томографии (**рисунок 2**), через 4 и 12 недель служил маркером регенеративного процесса костной ткани.

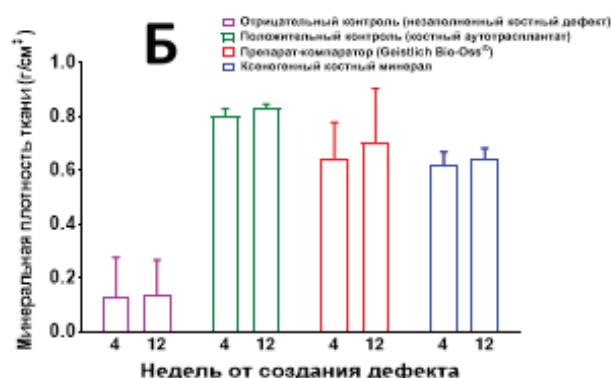
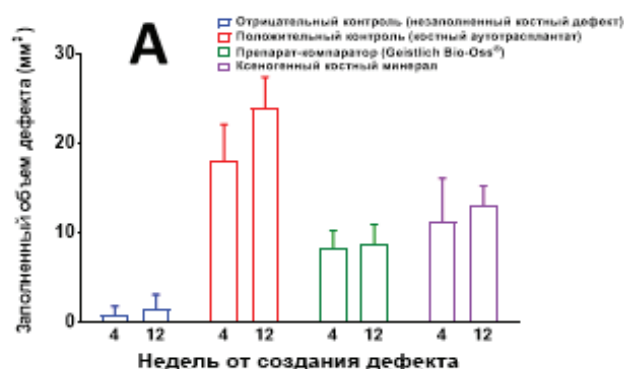
В группе отрицательного контроля костная ткань внутри дефекта практически отсутствовала независимо от временного интервала, тогда как у группы положительного контроля, наоборот, наблюдали наибольший

объем костной ткани среди всех групп (рисунок 3А). При сравнении экспериментальных групп наблюдали больший объем новообразованной костной ткани при замещении костного дефекта оригинальным ксеногенным костным минералом в сравнении с препаратом-компаратором Geistlich Bio-Oss® (рисунок 3А).

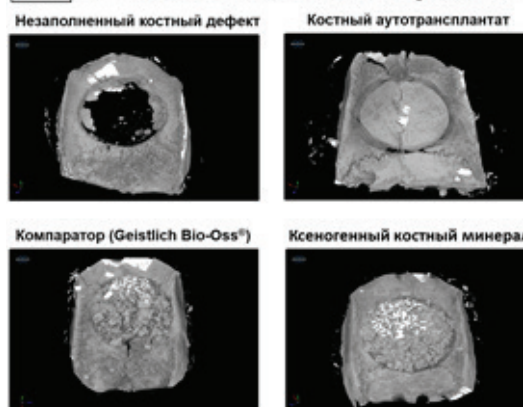
Результаты измерения минеральной плотности ткани в области дефекта позволили оценить общую минерализацию новообразованных тканей. У особей отрицательного контроля ни через 4, ни через 12 недель после операции не наблюдали минерализованной ткани, у особей положительного контроля наблюдали максимальную минеральную плотность костной ткани в области дефекта независимо от временной точки по сравнению с другими группами (рисунок 3Б). Оригинальный ксеногенный костный минерал и препарат сравнения Geistlich Bio-Oss® показали более высокие показатели минерализации новообразованной ткани по сравнению с группой отрицательного контроля (рисунок 3Б). Статистических различий между показателями минеральной плотности оригинального ксеногенного костного минерала и препарата сравнения Geistlich Bio-Oss® ни через 4, ни через 12 недель не наблюдали (рисунок 3Б).

Рисунок 3.

Сравнение показателей новообразованной костной ткани при отсутствии заполнения созданного дефекта (отрицательный контроль), а также при замещении критического дефекта костей свода черепа крыс удаленными участками темных костей (положительный контроль) классически применяемым в хирургической практике для замещения костных дефектов препаратом Geistlich Bio-Oss® или оригинальным ксеногенным костным минералом. А) оценка заполненного новообразованной костной тканью объема дефекта методом микрокомпьютерной томографии; Б) оценка минеральной плотности новообразованной ткани методом микрокомпьютерной томографии.



А 4 недели после операции



Б 12 недель после операции

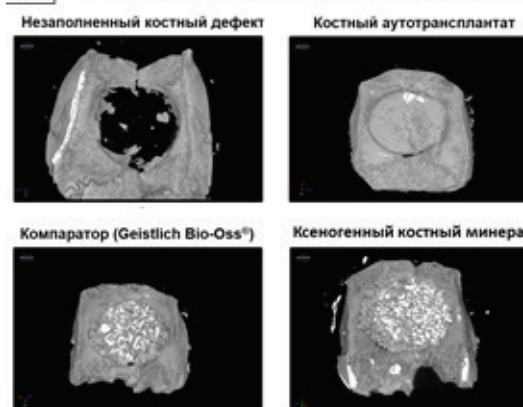


Рисунок 2.

Репрезентативные микрокомпьютерные томограммы новообразованной костной ткани в просвете созданного дефекта при отсутствии заполнения дефекта (отрицательный контроль) либо замещения дефекта удаленными участками темных костей (костный аутографт, положительный контроль), широко применяемым препаратом Geistlich Bio-Oss® или оригинальным ксеногенным костным минералом. А) микрокомпьютерные томограммы, сделанные через 4 недели после операции; Б) микрокомпьютерные томограммы, сделанные через 12 недель после операции.

Figure 2.

Representative microcomputed tomography images of critical-sized rat calvarial bone defect repair in unfilled defects (negative control), defects filled with calvarial bone autograft (positive control), Geistlich Bio-Oss® (xenogeneic refined and γ-sterilised bone mineral) or our original xenogeneic bone mineral. A. 4 weeks post-operation. B. 12 weeks post-operation.

Figure 3.

Comparison of bone repair in unfilled critical-sized rat calvarial bone defects (negative control) or defects filled with calvarial bone autograft (positive control), Geistlich Bio-Oss® or our original xenogeneic bone mineral. A. Microcomputed tomography volumetric analysis. B. Microcomputed tomography-based densitometry.

Рисунок 4.

Репрезентативные гистологические снимки (окрашивание гематоксилином и эозином) новообразованной костной ткани в просвете созданного дефекта при отсутствии заполнения дефекта (отрицательный контроль) либо замещении дефекта удаленными участками теменных костей (костный аутооттрансплантат, положительный контроль), широко применяемым препаратом Geistlich Bio-Oss® или оригинальным ксеногенным костным минералом. Гистологические снимки, сделанные через 4 недели после операции.

Figure 4.

Representative histological images (haematoxylin and eosin staining) of critical-sized rat calvarial bone defect repair in unfilled defects (negative control), defects filled with calvarial bone autograft (positive control), Geistlich Bio-Oss® or our original xenogeneic bone mineral. 4 weeks post-operation.

Рисунок 5.

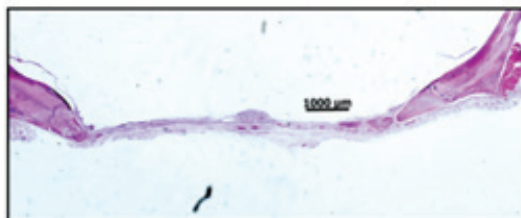
Репрезентативные гистологические снимки (окрашивание гематоксилином и эозином) новообразованной костной ткани в просвете созданного дефекта при отсутствии заполнения дефекта (отрицательный контроль) либо замещении дефекта удаленными участками теменных костей (костный аутооттрансплантат, положительный контроль), широко применяемым препаратом Geistlich Bio-Oss® или оригинальным ксеногенным костным минералом. Гистологические снимки, сделанные через 12 недель после операции.

Figure 5.

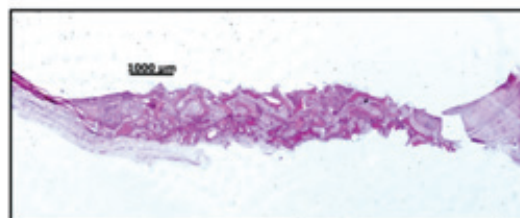
Representative histological images (haematoxylin and eosin staining) of critical-sized rat calvarial bone defect repair in unfilled defects (negative control), defects filled with calvarial bone autograft (positive control), Geistlich Bio-Oss® or our original xenogeneic bone mineral. 12 weeks post-operation.

4 недели

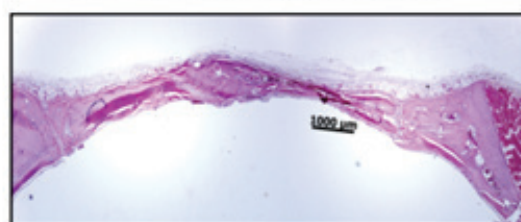
Незаполненный костный дефект



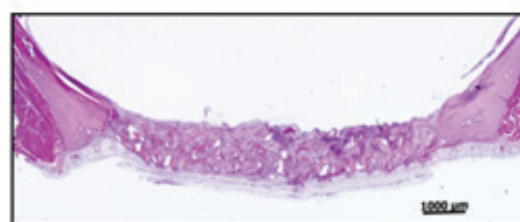
Компаратор (Geistlich Bio-Oss®)



Костный аутооттрансплантат



Ксеногенный костный минерал



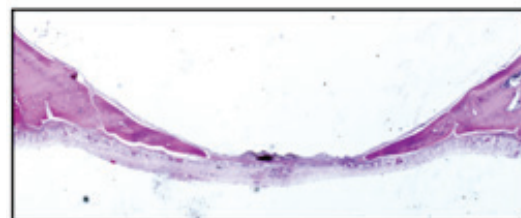
Расчет доли минерализованной ткани от площади дефекта выполняли на окрашенных гематоксилином и эозином срезах (рисунок 4, рисунок 5). Таким образом, наименее выраженную минерализацию ткани наблюдали в группе крыс отрицательного контроля, наибольшую – в группе положительного контроля, где минерализованная ткань заполняла почти весь дефект (рисунок 6). В экспериментальных группах с замещением дефекта оригинальным ксеногенным костным

минералом или препаратом сравнения Geistlich Bio-Oss® доля минерализации в просвете дефекта составляла от 40 до 50% в разных временных точках (4 и 12 недель) (рисунок 6). Различий между тестируемым биоматериалом и изделием-компаратором не наблюдали.

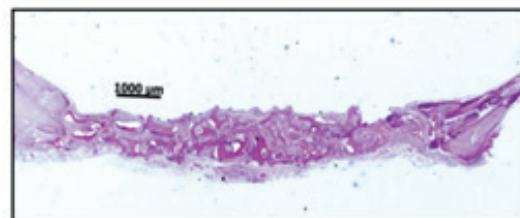
При помощи микрокомпьютерной томографии проводили измерение толщины новообразованных костных элементов, которая отражает регенеративные процессы ткани. В группе крыс

12 недель

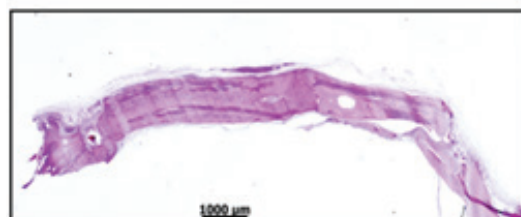
Незаполненный костный дефект



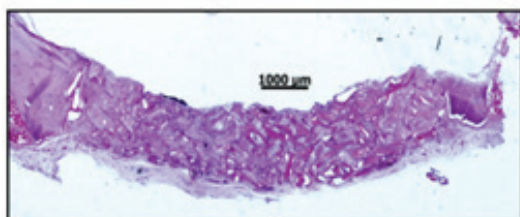
Компаратор (Geistlich Bio-Oss®)



Костный аутооттрансплантат



Ксеногенный костный минерал



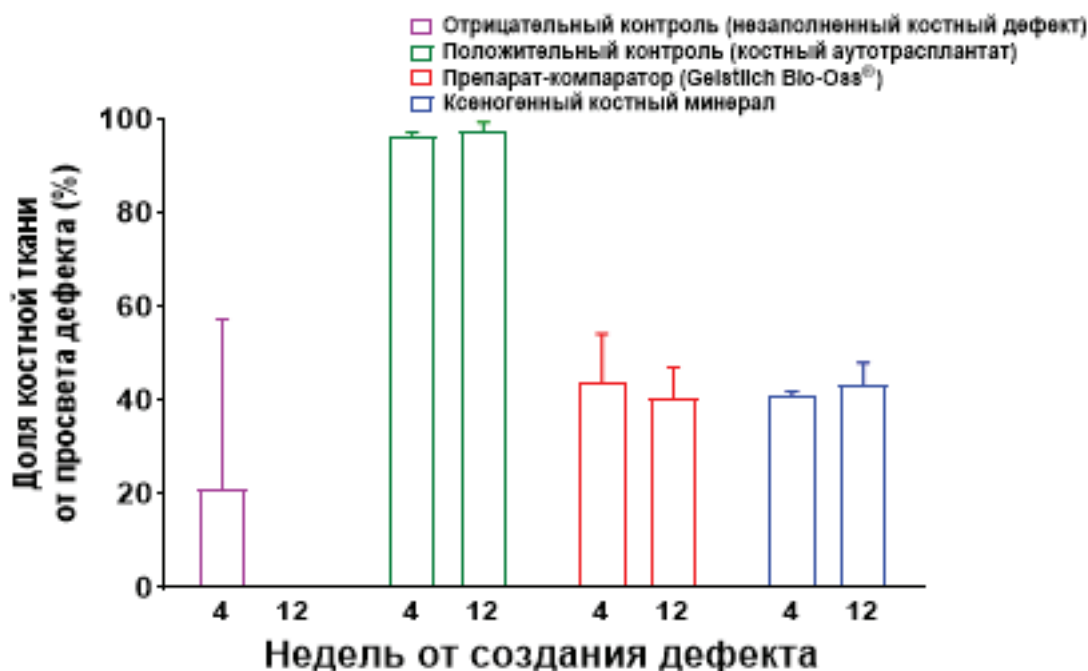


Рисунок 6.

Оценка доли костной (минерализованной) ткани от просвета созданного дефекта при окрашивании гематоксилином и эозином при отсутствии заполнения созданного дефекта (отрицательный контроль), а также при замещении критического дефекта костей свода черепа крыс удаленными участками теменных костей (положительный контроль), классически применяемым в хирургической практике для замещения костных дефектов препаратом Geistlich Bio-Oss® или оригинальным ксеногенным костным минералом.

Figure 6.

Comparison of bone repair (proportion of the defect filled with the bone tissue) in unfilled critical-sized rat calvarial bone defects (negative control) or defects filled with calvarial bone autograft (positive control), Geistlich Bio-Oss® or our original xenogenic bone mineral.

отрицательного контроля через 4 недели наблюдали наименьшие значения толщины костных балок, которые увеличивались к 12-й неделе, у особой группы положительного контроля толщина костных балок ожидаемо оставалась стабильной (рисунок 7). В экспериментальных группах, где дефект замещали оригинальным ксеногенным костным минералом или препаратом-компаратором Geistlich Bio-Oss®, толщина новообразованной ткани в сравнении с отрицательным контролем была выше через 4 недели и ниже через 12 недель, значимых различий между друг другом

изделия не демонстрировали (рисунок 7).

По периметру дефекта наблюдали новообразованные костные элементы. У особой с незаполненным дефектом через 4 недели визуализировали небольшие костные элементы с диаметром < 200 мкм, на 12-й неделе послеоперационного периода диаметр новообразованных костных элементов составлял около 500 мкм (рисунок 8А). У группы положительного контроля костные элементы в новообразованной ткани располагались равномерно и имели диаметр до 600 мкм независимо от временной точки (рисунок 8Б). В эксперимен-

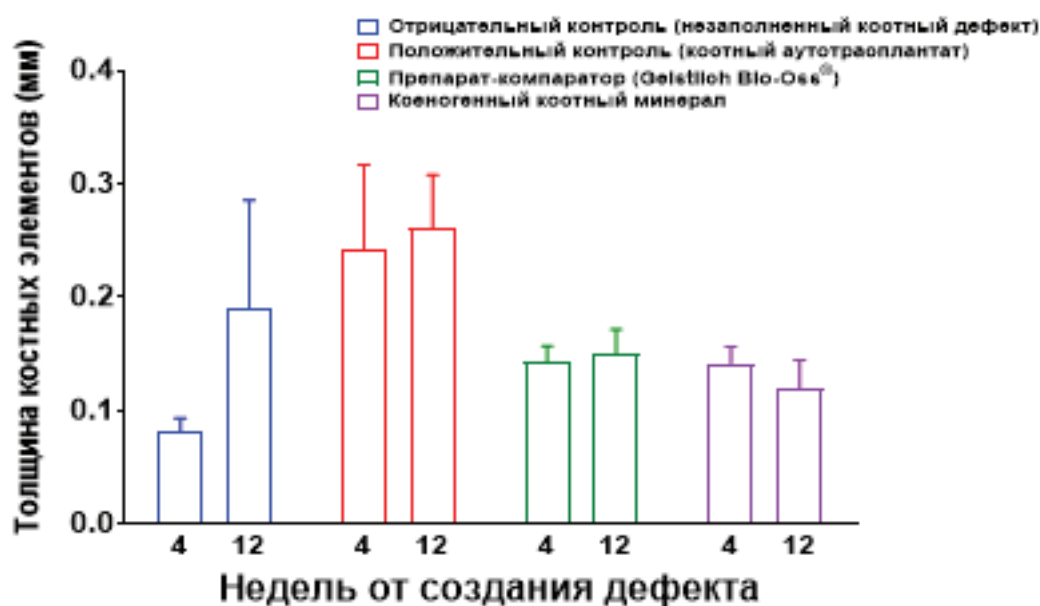


Рисунок 7.

Оценка толщины новообразованных костных элементов методом микрокомпьютерной томографии костной ткани при отсутствии заполнения созданного дефекта (отрицательный контроль), а также при замещении критического дефекта костей свода черепа крыс удаленными участками теменных костей (положительный контроль), классически применяемым в хирургической практике для замещения костных дефектов препаратом Geistlich Bio-Oss® или оригинальным ксеногенным костным минералом.

Figure 7.

Comparison of bone repair (bone thickness) in unfilled critical-sized rat calvarial bone defects (negative control) or defects filled with calvarial bone autograft (positive control), Geistlich Bio-Oss® or our original xenogenic bone mineral.

тальных группах, в которых в качестве заменителя костной ткани использовались препарат сравнения Geistlich Bio-Oss® или оригинальный ксено-

генный костный минерал, диаметр новообразованных костных элементов составлял до 350 мкм без динамики во времени (рисунок 8В, Г).

Рисунок 8.

Распределение диаметра новообразованных костных элементов в просвете созданного дефекта, оцененное методом микрокомпьютерной томографии. А) распределение диаметра костных элементов при отсутствии заполнения дефекта (отрицательный контроль); Б) распределение диаметра костных элементов при замещении дефекта удаленными участками темных костей (костный аутоотрансплантат, положительный контроль); В) распределение диаметра костных элементов при замещении дефекта широко применяемым препаратом Geistlich Bio-Oss®; Г) распределение диаметра костных элементов при замещении дефекта оригинальным ксеногенным костным минералом.

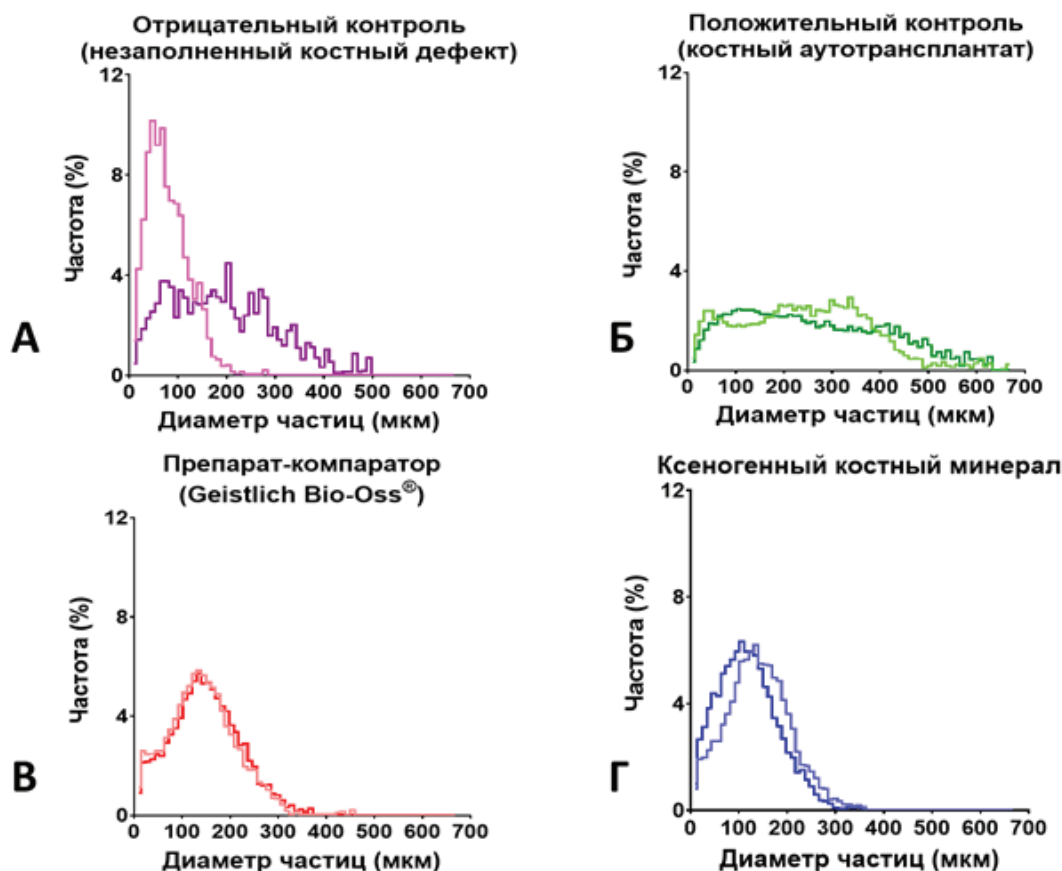


Figure 8.

Distribution of bone elements diameter in the repaired bone tissue as assessed by micro-computed tomography. A. Unfilled defects (negative control). B. Defects filled with calvarial bone autograft (positive control). C. Geistlich Bio-Oss®. D. Our original xenogenic bone mineral.

Обсуждение

Каждый год за медицинской помощью по причине различных травм обращаются около 1 млрд человек [3]. Считается, что увеличение продолжительности жизни населения приведет к увеличению количества оперативных вмешательств на костном скелете вследствие таких заболеваний, как опухоли, травмы, артрит и иные приобретенные дефекты скелета [22]. Как результат, в мире с каждым годом будет увеличиваться число оперативных вмешательств (в настоящее время около 4 млн) по замещению костных дефектов [23]. В России в настоящее время ежегодная клиническая потребность в костных имплантатах составляет порядка 225 тысяч, данная потребность покрывается за счет импорта, что приводит к удорожанию конечного продукта.

Для решения данной проблемы нами был разработан оригинальный метод многостадийной очистки ксеногенного костного материала с последующей стерилизацией этиленоксидом. На основе вышеупомянутого метода был разработан оригинальный ксеногенный гранулированный бес-

клеточный костный минерал с сохраненной трабекулярно-пористой структурой, полученный из бычьих бедренных костей и потенциально пригодный для замещения дефектов костной ткани в травматологии, ортопедии и стоматологии.

По результатам проведенного эксперимента было выявлено, что при замещении критического костного дефекта (8 мм) оригинальным ксеногенным костным минералом показатели объема новообразованной костной ткани были выше, чем при замещении дефекта медицинским изделием Geistlich Bio-Oss®, которое в настоящее время широко используется в клинической практике. Минеральная плотность и доля минерализации новообразованной костной ткани, а также распределение новообразованных костных элементов внутри дефекта при его замещении указанными вариантами костного минерала не имели значительных отличий. Исходя из вышеперечисленного, можно сделать вывод, что оригинальный ксеногенный костный минерал не уступает по регенеративным показателям костной ткани, а в некотором отношении и превосходит существующий на отечествен-

ном рынке препарат сравнения Geistlich Bio-Oss®.

Полученные нами результаты совпадают с ранее опубликованными данными, свидетельствующими о более высокой эффективности ксеногенного очищенного костного минерала для замещения костного дефекта в сравнении с синтетическим каркасом, состоящим из гидроксиапатита и β -трикальцийфосфата [15]. Другое исследование также доказывает положительную роль нативного гидроксиапатита в репаративных процессах костной ткани; так, заселение стволовых клеток мыши на диски из свиного гидроксиапатита приводит к

экспрессии 90 генов, прямо или косвенно участвующих в остеогенной дифференцировке [20].

Заключение

Ксеногенный костный минерал, децеллюляризованный и очищенный по оригинальной методике с последующей стерилизацией при помощи этиленоксида, способствует более выраженной индукции новообразования костной ткани при замещении костного дефекта костей свода черепа крыс по сравнению с широко используемым в клинической практике препаратом Geistlich Bio-Oss®.

Литература / References:

1. Courtney P Maxwell, ed. *Recent Advances in Orthopedics-2*. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2018.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
3. Haagsma JA, Graetz N, Bolliger I, Naghavi M, Higashi H, Mullany EC, Abera SF, Abraham JP, Adofu K, Alsharif U, Ameh EA, Ammar W, Antonio CA, Barrero LH, Bekele T, Bose D, Brazinova A, Catalá-López F, Dandona L, Dandona R, Dargan PI, De Leo D, Degenhardt L, Derrett S, Dharmaratne SD, Driscoll TR, Duan L, Petrovich Ermakov S, Farzadfar F, Feigin VL, Franklin RC, Gabbe B, Gosselin RA, Hafezi-Nejad N, Hamadeh RR, Hijar M, Hu G, Jayaraman SP, Jiang G, Khader YS, Khan EA, Krishnaswami S, Kulkarni C, Lecky FE, Leung R, Lunevicius R, Lyons RA, Majdan M, Mason-Jones AJ, Matzopoulos R, Meaney PA, Mekonnen W, Miller TR, Mock CN, Norman RE, Orozco R, Polinder S, Pourmalek F, Rahimi-Movaghar V, Refaat A, Rojas-Rueda D, Roy N, Schwebel DC, Shaheen A, Shahrz S, Skirbekk V, Søreide K, Soshnikov S, Stein DJ, Sykes BL, Tabb KM, Temesgen AM, Tenkorang EY, Theadom AM, Tran BX, Vasankari TJ, Vavilala MS, Vlassov VV, Woldeyohannes SM, Yip P, Yonemoto N, Younis MZ, Yu C, Murray CJ, Vos T. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the Global Burden of Disease study 2013. *Inj Prev*. 2016;22(1):3-18. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2015-041616>
4. Global Burden of Disease Child and Adolescent Health Collaboration, Kassebaum N, Kyu HH, Zoeckler L, Olsen HE, Thomas K, Pinho C, Bhutta ZA, Dandona L, Ferrari A, Giliwot TT, Hay SI, Kinfu Y, Liang X, Lopez A, Malta DC, Mokdad AH, Naghavi M, Patton GC, Salomon J, Sartorius B, Topor-Madry R, Vollset SE, Werdecker A, Whiteford HA, Abate KH, Abbas K, Damtew SA, Ahmed MB, Akseer N, Al-Raddadi R, Alemayohu MA, Altirkawi K, Abajobir AA, Amare AT, Antonio CAT, Arnlov J, Artaman A, Asayesh H, Avokpaho EFGA, Awasthi A, Ayala Quintanilla BP, Bacha U, Betsu BD, Barac A, Bämighausen TW, Baye E, Bedi N, Bensenor IM, Berhane A, Bernabe E, Bernal OA, Beyene AS, Biadgilign S, Bikbov B, Boyce CA, Brazinova A, Hailu GB, Carter A, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Charlson FJ, Chittheer AA, Choi JJ, Ciobanu LG, Crump J, Dandona R, Dellavalle RP, Deribew A, deVeber G, Dicker D, Ding EL, Dubey M, Endries AY, Erskine HE, Faraon EJA, Faro A, Farzadfar F, Fernandes JC, Fijabi DO, Fitzmaurice C, Fleming TD, Flor LS, Foreman KJ, Franklin RC, Fraser MS, Frostad JJ, Fullman N, Gebregers GB, Gebru AA, Geleijnse JM, Gibney KB, Gidey Yihdego M, Ginawi IAM, Gishu MD, Gizachew TA, Glaser E, Gold AL, Goldberg E, Gona P, Goto A, Guhani HC, Jiang G, Gupta R, Tesfay FH, Hankey GJ, Havmoeller R, Hijar M, Horino M, Hosgood HD, Hu G, Jacobsen KH, Jakovljevic MB, Jayaraman SP, Jha V, Jibat T, Johnson CO, Jonas J, Kasaeian A, Kawakami N, Keiyoro PN, Khalil I, Khang YH, Khubchandani J, Ahmad Kiadaliri AA, Kieling C, Kim D, Kissoon N, Knibbs LD, Koyanagi A, Krohn KJ, Kuate Defo B, Kucuk Bicer B, Kulikoff R, Kumar GA, Lal DK, Lam HY, Larson HJ, Larsson A, Laryea DO, Leung J, Lim SS, Lo LT, Lo WD, Looker KJ, Lotufo PA, Magdy Abd El Razek H, Malekzadeh R, Markos Shifti D, Mazidi M, Meaney PA, Meles KG, Memiah P, Mendoza W, Abera Mengistie M, Mengistu GW, Mensah GA, Miller TR, Mock C, Mohammadi A, Mohammed S, Monasta L, Mueller U, Nagata C, Naheed A, Nguyen G, Nguyen QL, Nsoesie E, Oh IH, Okoro A, Olusanya JO, Olusanya BO, Ortiz A, Paudel D, Pereira DM, Perico N, Petzold M, Phillips MR, Polanczyk GV, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rahimi-Movaghar V, Rahman M, Rai RK, Ram U, Rankin Z, Remuzzi G, Renzaho AMN, Roba HS, Rojas-Rueda D, Ronfani L, Sagar R, Sanabria JR, Kedir Mohammed MS, Santos IS, Satpathy M, Sawhney M, Schöttker B, Schwebel DC, Scott JG, Sepanlou SG, Shaheen A, Shaikh MA, She J, Shiri R, Shiue I, Sigfusdottir ID, Singh J, Silpakit N, Smith A, Sreeramareddy C, Stanaway JD, Stein DJ, Steiner C, Sufiyan MB, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tabb KM, Tadese F, Tavakkoli M, Taye B, Teeple S, Tegegne TK, Temam Shifa G, Terkawi AS, Thomas B, Thomson AJ, Tobe-Gai R, Tonelli M, Tran BX, Troeger C, Ukwaja KN, Uthman O, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Weiderpass E, Weintraub R, Gebrehiwot SW, Westerman R, Williams HC, Wolfe CDA, Woodbrook R, Yano Y, Yonemoto N, Yoon SJ, Younis MZ, Yu C, Zaki MES, Zegeye EA, Zuhlke LJ, Murray CJL, Vos T. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015: Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):573-592. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0250>
5. Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F, Mokdad AA, El Bcheraoui C, Moradi-Lakeh M, Kyu HH, Barber RM, Wagner J, Cercy K, Kravitz H, Coggeshall M, Chew A, O'Rourke KE, Steiner C, Tuffaha M, Charara R, Al-Ghamdi EA, Adi Y, Afifi RA, Alahmadi H, AlBuhairan F, Allen N, AlMazroa M, Al-Nehmi AA, AlRayess Z, Arora M, Azzopardi P, Barroso C, Basulaiman M, Bhutta ZA, Bonell C, Breinbauer C, Degenhardt L, Denno D, Fang J, Fatusi A, Feigl AB, Kakuma R, Karam N, Kennedy E, Khoja TA, Maalouf F, Obermeyer CM, Mattoo A, McGovern T, Memish ZA, Mensah GA, Patel V, Petroni S, Reavley N, Zertuche DR, Saeedi M, Santelli J, Sawyer SM, Ssewamala F, Taiwo K, Tantawy M, Viner RM, Waldfogel J, Zúñiga MP, Naghavi M, Wang H, Vos T, Lopez AD, Al Rabeeah AA, Patton GC, Murray CJ. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;387(10036):2383-2401. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00648-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00648-6)
6. Hasan A, Byambaa B, Morshed M, Cheikh MI, Shakoor RA, Mus-

- tafy T, Marei H. Advances in osteobiologic materials for bone substitutes. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(6):1448-1468. <https://doi.org/10.1002/term.2677>
7. Pearlin, Nayak S, Manivasagam G, Sen D. Progress of Regenerative Therapy in Orthopedics. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(2):169-181. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0428-x>
 8. Smith WR, Hudson PW, Ponce BA, Rajaram Manoharan SR. Nanotechnology in orthopedics: a clinically oriented review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):67. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1990-1>
 9. Azi ML, Aprato A, Santi I, Kfuri M Jr, Masse A, Joeris A. Autologous bone graft in the treatment of post-traumatic bone defects: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1312-4>
 10. Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. *Bone Joint J*. 2016;98-B(1 Suppl A):6-9. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B.36350>
 11. Bhatt RA, Rozental TD. Bone graft substitutes. *Hand Clin*. 2012;28(4):457-68. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2012.08.001>
 12. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis* 2012;8:114-124. <https://doi.org/10.4161/org.23306>
 13. Boskey AL. Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. *Bonekey Rep*. 2013;2:447. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.181>
 14. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>
 15. Bagher Z, Rajaei F, Shokrgozar M. Comparative study of bone repair using porous hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate and xenograft scaffold in rabbits with tibia defect. *Iran Biomed J*. 2012;16(1):18-24. <https://doi.org/10.6091/IBJ.996.2012>
 16. Li Q, Zhou G, Yu X, Wang T, Xi Y, Tang Z. Porous deproteinized bovine bone scaffold with three-dimensional localized drug delivery system using chitosan microspheres. *Biomed Eng Online*. 2015;14:33. <https://doi.org/10.1186/s12938-015-0028-2>
 17. Kurkcu M, Benlidayi ME, Cam B, Serdemir Y. Anorganic bovine-derived hydroxyapatite vs β -tricalcium phosphate in sinus augmentation: a comparative histomorphometric study. *J Oral Implantol*. 2012;38:519-26. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00061>
 18. Salgado CL, Grenho L, Fernandes MH, Colaço BJ, Monteiro FJ. Biodegradation, biocompatibility, and osteoconduction evaluation of collagen-nanohydroxyapatite cryogels for bone tissue regeneration. *J Biomed Mater Res A*. 2016;104(1):57-70. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35540>
 19. Cha JK, Lee JS, Kim MS, Choi SH, Cho KS, Jung UW. Sinus augmentation using BMP-2 in a bovine hydroxyapatite/collagen carrier in dogs. *J Clin Periodontol*. 2014;41(1):86-93. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12174>
 20. Lü X, Wang J, Li B, Zhang Z, Zhao L. Gene expression profile study on osteoinductive effect of natural hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102(8):2833-41. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34951>
 21. Spicer PP, Kretlow JD, Young S, Jansen JA, Kasper FK, Mikos AG. Evaluation of bone regeneration using the rat critical size calvarial defect. *Nat Protoc*. 2012;7(10):1918-29. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.113>
 22. Brydone AS, Meek D, MacLaine S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering. *Proc Inst Mech Eng H*. 2010;224(12):1329-43. <https://doi.org/10.1243/09544119JEIM770>
 23. O'Keefe RJ, Mao J. Bone tissue engineering and regeneration: from discovery to the clinic—an overview. *Tissue Eng Part B Rev*. 2011;17(6):389-92. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2011.0475>

Сведения об авторах

Веремеев Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «Матрифлекс» (125252, Россия, г. Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12, корп. А, п. 1, эт. 2, оф. 1).

Вклад в статью: планирование и проведение экспериментов, анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9946-1015

Болгарин Роман Николаевич, директор по развитию ООО «Матрифлекс» (125252, Россия, г. Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12, корп. А, п. 1, эт. 2, оф. 1).

Вклад в статью: планирование и проведение экспериментов, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Нестеренко Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18).

Вклад в статью: планирование экспериментов, редактирование статьи, подготовка иллюстративного материала.

ORCID: 0000-0001-5623-2466

Андреев-Андреевский Александр Александрович, кандидат биологических наук, руководитель центра доклинических исследований ООО «НИИ митохондриологии МГУ» ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (119330, Россия, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 73А).

Вклад в статью: проведение экспериментов.

ORCID: 0000-0002-1173-8153

Authors

Dr. Alexey V. Veremeev, MD, PhD, Chief Executive Officer, Matriflex LLC (12A, Aviakonstruktor Mikoyana Street, Moscow, 125252, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9946-1015

Mr. Roman N. Bolgarin, Development Director, Matriflex LLC (12A, Aviakonstruktor Mikoyana Street, Moscow, 125252, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Prof. Vladimir G. Nesterenko, MD, DSc, Professor, Head of the Immunology Department, Gamaleya National Research Epidemiology and Microbiology Centre (18, Gamaleya Street, Moscow, 123098, Russian Federation).

Contribution: designed the study; manuscript editing.

ORCID: 0000-0001-5623-2466

Dr. Alexander A. Andreev-Andrievskiy, PhD, Head of the Center for Preclinical Trials, Mitoengineering Research Institute LLC, Moscow State University (73A, Leninskie Gory Street, Moscow, 119330, Russian Federation).

Contribution: performed the experiments.

ORCID: 0000-0002-1173-8153

Статья поступила: 25.11.2020г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 25.11.2020

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-27-31>

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВОВАВШИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОМУ ИСХОДУ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

БАБАЖАНОВА Ш.Д.¹, ЛЮБЧИЧ А.С., ДЖАББАРОВА Ю.К.

Республиканский перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент,
Республика Узбекистан

Резюме

Цель. Определение факторов, способствовавших материнской смерти при преэклампсии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное конфиденциальное исследование 149 случаев материнской смертности от преэклампсии за 2013–2017 гг. Были проанализированы истории родов, истории болезни, карты индивидуального наблюдения за беременной женщиной, амбулаторные карты женщин, опросные анкеты медицинских работников и родственников.

Результаты. В структуре причин материнской смертности за 5 лет (2013–2017 гг.) преэклампсия составила 24,1%. Причиной смерти у женщин с преэклампсией были отек легких – у 22,2%, острая почечная недостаточность – у 22,1%, церебральные осложнения – у 28,6%, печеночная недостаточность (острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ)/HELLP-синдром) – у 30,2% женщин. Большинство беременных поступили в критическом состоянии: 45(30,2%) беременных поступили с ОЖГБ/HELLP, после приступа эклампсии дома – 25(16,8%) беременных, с выраженной гипертензией – 114(76,5%) беременных. У большинства умерших от преэклампсии были преждевременные роды – 86(57,7%). По методу родоразрешения большинство женщин (117(78,5%)) родоразрешены путем кесарева сечения. Риск материнской смерти у женщин с преэклампсией при родоразрешении путем кесарева сечения в 30 раз выше (OR 30,028, 95% ДИ [15.277-59.022]),

чем после вагинальных родов. Существенное влияние на неблагоприятный исход у женщин с преэклампсией имели запоздалая госпитализация в тяжелом состоянии (66%), ненадлежащий антенатальный уход (64,4%), нерациональная регионализация и маршрутизация беременных (31,6%), недооценка состояния больной (42,3%), недостаточный мониторинг во время беременности, родов и после родов (48,8%), недостаточная мультидисциплинарная командная работа медицинского персонала (42,2%).

Заключение. Недостаточные знания беременной и ее семьей симптомов преэклампсии, недостаточный мониторинг артериального давления (АД) у беременных, недоучет органических дисфункций при диагностике преэклампсии, позднее поступление в стационар, запоздалое родоразрешение, недостаточная антигипертензивная терапия и родоразрешение без предварительного снижения АД до безопасных цифр, недостаточная мультидисциплинарная командная работа медицинского персонала повышают риск материнской смертности.

Ключевые слова: преэклампсия, материнская смертность, артериальная гипертензия, кесарево сечение, конфиденциальное исследование случаев материнской смертности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Бабажанова Ш.Д., Любич А.С., Джаббарова Ю.К. Факторы, способствовавшие неблагоприятному исходу при преэклампсии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 27-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-27-31>.

*Корреспонденцию адресовать:

Бабажанова Шахида Дадажановна, 100164, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Дж. Абидовой, 223,
e-mail: shohida_bd@mail.ru

© Бабажанова Ш.Д.

ORIGINAL RESEARCH

RISK FACTORS OF MATERNAL DEATH IN PREECLAMPSIA

SHAHIDA D. BABAZHANOVA², ADELINA S. LYUBCHICH, YULDUZ K. JABBAROVA

Republican Perinatal Centre, Tashkent, Uzbekistan

English ►

Abstract

Aim. To determine the factors contributing to maternal death due to preeclampsia.

Materials and Methods. We performed a retrospective study of 149 maternal deaths from preeclampsia during 2013-2017, which included the analysis of birth histories, medical records, individual observation cards, outpatient records, and questionnaires of healthcare workers and relatives.

Results. Preeclampsia was responsible for 24.1% of maternal deaths over 5 years (2013-2017). The causes of death in women with preeclampsia were: pulmonary oedema (33/149, 22.2% cases), acute renal failure (33/149, 22.2%), cerebral complications (43/149, 28.6%), and hepatic impairment (acute fatty liver of pregnancy or HELLP syndrome, 45/149, 30.2%). The majority of pregnant women admitted in critical condition because of acute fatty liver of pregnancy or HELLP syndrome (45/149, 30.2%), eclampsia at home (25/149, 16.8%), or severe hypertension (114/149, 76.5%). The majority of those who died from preeclampsia had premature births (86/149, 57.7%) and delivered by caesarean section (117, 78.5%), yet the latter was associated with a higher risk of maternal death in case of preeclampsia

(OR = 30.028, 95% CI = 15.277-59.022) as compared with vaginal delivery. Risk factors of the maternal death in preeclampsia included late hospitalization (66% of deaths), inadequate antenatal care (64.4%), incorrect route of examination and hospitalization (31.6%), underestimation of the patient's condition (42.3 %), insufficient monitoring during pregnancy, childbirth and post childbirth (48.8%), and insufficient teamwork of medical staff (42.2%).

Conclusions. Insufficient knowledge of preeclampsia symptoms by pregnant women and their families, insufficient monitoring of blood pressure, underestimation of organ dysfunction, late hospital admission, late delivery, insufficient antihypertensive therapy, delivery at elevated blood pressure, and insufficient teamwork of healthcare professionals increase the risk of maternal mortality in the patients with preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, maternal mortality, arterial hypertension, caesarean section, maternal deaths

Conflict of interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Shahida D. Babazhanova, Adelina S. Lyubchich, Yulduz K. Jabbarova. Risk factors of maternal death in preeclampsia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 27-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-27-31>

****Corresponding author:**

Dr. Shahida D. Babazhanova, 223, J. Abidovoy Street, Yunusabad, Tashkent, 100164, Uzbekistan, e-mail: shohida_bd@mail.ru

© Shahida D. Babazhanova et al.

Преэклампсия/эклампсия является одной из трех основных причин материнской заболеваемости и смертности во всем мире [1]. За последние 50 лет произошло значительное снижение преэклампсии в структуре материнской смертности (МС) и заболеваемости в развитых странах [2,3,4]. Напротив, показатели преэклампсии, материнских осложнений и материнской смертности остаются высокими в развивающихся странах [5,6,7]. В Узбекистане, по данным ежегодных отчетов МЗ РУз, в течение многих лет преэклампсия традиционно входит в тройку ведущих причин МС.

Цель исследования

Определение факторов, способствовавших материнской смерти при преэклампсии.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное конфиденциальное исследование 149 случаев материнской смертности от преэклампсии за 2013–2017 гг. Были проанализированы истории родов, истории болезни, карты индивидуального наблюдения за беременной женщиной, амбулаторные карты женщин,

опросные анкеты медицинских работников и родственников.

Результаты

В структуре причин материнской смертности за 5-летний период (2013–2017 гг.) преэклампсия составила 24,1%. Большинство умерших от преэклампсии в 2013–2017 гг. были в возрасте от 20 до 29 лет – 89 (59,7%). До 20 лет – 17 (11,4%), 30–34 года – 28 (18,8%), 35 лет и выше – 17 (11,4%). Более чем половина женщин были первородящими: 89 (59,7%). Вторые и третьи роды произошли у 51 (34,2%) женщин, четвертые и более роды – у 9 женщин (6,1%). У большинства умерших от преэклампсии были преждевременные роды – 86 (57,7%), из них в сроке ≥ 27 недель была родоразрешена 21 женщина (14%), в сроке 28–32 недель – 22 женщины (14,7%), в сроке 33–36 недель – 51 женщина (34,2%). В доношенном сроке родоразрешены 63 женщины (42,3%). По методу родоразрешения большинство беременных (117 (78,5%)) родоразрешены путем кесарева сечения. При расчете риска МС от преэклампсии при родоразрешении путем кесарева сечения (КС) было определено, что риск МС при КС в 30 раз выше (OR 30.028, 95% ДИ [15,277–59,022]), чем после вагинальных родов. У женщин, умерших от преэклампсии за 2013–2017 гг., антенатально были диагностированы железодефицитная анемия средней и тяжелой степени – у 116 (77,8%) беременных, заболевания почек (обострение хронического пиелонефрита, хронический гломерулонефрит) – у 35 (23,4%), бессимптомная бактериурия – у 43 (28,9%), ожирение – у 31 (20,8%), заболевания печени, дискинезия желчевыводящих путей, хронический гепатит – у 22 (14,8%), заболевания сердца (врожденные и приобретенные пороки сердца, хронический миокардит) – у 5 (3,4%), черепно-мозговая травма – у 1 (0,7%), варикозная болезнь – у 32 (21,5%), системная красная волчанка – у 2 (1,4%), сахарный диабет – у 6 (4,03%) беременных. Непосредственной причиной смерти от преэклампсии были отек легких – у 22,2%, острая почечная недостаточность – у 22,1%, церебральные осложнения – у 28,6%, печеночная недостаточность (острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ)/HELLP-синдром) – у 30,2% женщин. Несмотря на то, что 94% (140) беременных состояли на учете у врача, ненадлежащий антенатальный уход отмечался в большинстве случаев – 68,2%. Запоздавшая диагностика

преэклампсии, запоздалое направление в стационар с выраженной гипертензией, с признаками печеночной недостаточности привели к упущению оптимального времени родоразрешения, что способствовало развитию необратимых изменений в почках, печени, головном мозге. Поступление больных в критическом состоянии увеличивает риск материнской смертности [8]. Более чем треть – 45 (30,2%) беременных поступили в стационар с тяжелыми проявлениями преэклампсии – ОЖГБ/HELLP, после приступа эклампсии дома – 25 (16,8%) беременных, с выраженной артериальной гипертензией (АД 160/120 мм рт. ст. и выше) поступили в стационар 114 (76,5%) беременных. Более чем в половине случаев (52,3%) имела место недостаточная информированность беременных об опасных признаках преэклампсии, что также явилось причиной позднего обращения больных к врачам.

Клинический случай. Больная М., 23 лет, поступила в родильное учреждение 3-го уровня без сознания, в сопровождении родственников. Со слов родственников, женщина на учете по дородовому наблюдению состояла в поликлинике с 12 недель, посещала врача акушера-гинеколога и терапевта 4 раза. У больной в течение недели отмечалась головная боль, к врачам не обратилась, были рвота, сильные головные боли. Дома потеряла сознание, появились судороги. До приезда скорой помощи – выраженный судорожный синдром. Больной выставлен диагноз: Беременность II 35 недель. Роды предстоят I. Состояние после приступов эклампсии. Экламптическая кома. Отягощенный акушерский анамнез (1 самопроизвольный выкидыш). Острая почечная недостаточность. Анемия тяжелой степени тяжести. Больной начата интенсивная терапия, она подготовлена на оперативное родоразрешение, через 4 часа проведена операция кесарева сечения, извлечен живой плод женского пола весом 2035 г, ростом 44 см, операция прошла без технических трудностей. В послеоперационном периоде состояние крайне тяжелое, несмотря на интенсивную терапию, родильница в глубокой коме, и через 3 дня пациентка умерла.

В данном случае имел место ненадлежащий антенатальный уход: недооценка состояния больной, ненадлежащий мониторинг состояния больной во время беременности, запоздавшая диагностика преэклампсии, отсутствие информированности больной об опасных призна-

ках, несвоевременное направление больной в стационар для родоразрешения, что и привело к грозным осложнениям и летальному исходу.

Обсуждение

Нерациональная антигипертензивная терапия имела место более чем в трети случаев (38,3%), при этом ввиду недостаточной терапии выраженной АД у 28 больных произошло кровоизлияние в мозг. На сегодняшний день есть полный консенсус среди исследователей по поводу обязательного лечения тяжелой гипертензии, когда систолическое АД 160 мм рт. ст. и диастолическое АД 110 мм рт. ст., однако нет окончательного консенсуса по поводу антигипертензивной терапии при умеренной, нетяжелой гипертензии, когда систолическое АД меньше 160 мм рт. ст. и диастолическое АД меньше 110 мм рт. ст. Клиническое руководство NICE (National Institute for Health and Care Excellence) предлагает антигипертензивную терапию также при умеренной гипертензии, с использованием лабеталолола в качестве основного препарата. Альтернативные средства – нифедипин и метилдопа. Систолическое АД должно держаться на уровне менее 150 мм рт. ст., а диастолическое – между 80 мм рт. ст. и 100 мм рт. ст. [9]. Клиническое руководство ACOG не рекомендует использовать антигипертензивные средства для лечения преэклампсии с систолическим АД менее 160 мм рт. ст. и диастолическим менее 110 мм рт. ст. [10]. В то же время исследователи отмечают, что антигипертензивная терапия не предотвращает преэклампсию или неблагоприятные исходы, но сокращает вдвое риск тяжелой гипертензии [11]. Также остается проблемой магниевая терапия несмотря на наличие национального клинического руководства и стандарта. До сих пор ненужная магниевая терапия выявляется в 36,5%, при этом нарушаются вводимая доза магния сульфата, непрерывность и длительность введения. Недостаточный мониторинг состояния больной, задержки с дополнительным обследованием привели к поздней диагностике тяжелой преэклампсии и развитию осложнений (40,6%). Тяжелая преэклампсия – это не только выраженная гипертензия+протеинурия, но и любая гипертензия и угрожающие признаки преэклампсии, поэтому необходимо непрерывно наблюдать не только уровень АД, но и другие признаки органной дисфункции [9,10]. Зачастую при появле-

нии органной дисфункции выставлялись другие диагнозы, такие как «гепатит», «гастрит», «мигрень» и др., что приводило к задержке диагноза преэклампсии и задержке родоразрешения, усугубляло состояние больной и приводило к развитию полиорганной недостаточности. Задержка с постановкой диагноза тяжелой преэклампсии и госпитализации приводит к запоздалому родоразрешению, поэтому очень важно своевременно выставить правильный диагноз тяжелой преэклампсии. Задержка с родоразрешением отмечается в 41,8% случаев, нерациональное родоразрешение имело место в 12,7% случаев. Значительное увеличение доли оперативного родоразрешения при преэклампсии не снижает неблагоприятные исходы, а зачастую повышает риск других осложнений – послеродового кровотечения, тромбозомболических и гнойно-септических осложнений, а также осложнений анестезии [12]. Родоразрешение без стабилизации больной (22%), ненужное обезболивание во время операции и родов (14,2%), перегрузка жидкостью во время операции КС и послеродовом периоде (19,8%) оказали существенное отрицательное влияние на течение заболевания и исход. Согласно национальным стандартам, беременные с тяжелой преэклампсией должны быть направлены только в учреждения 2-го или 3-го уровня, где имеются все необходимые условия (оборудование, обученный персонал, инфраструктура и др.) для обследования и интенсивного лечения матери, плода и новорожденного, включая глубоко недоношенного новорожденного. Нерациональная регионализация, когда беременные поступали и были родоразрешены на 1-м уровне, наблюдалась в 19,8%. Дополнительная информация о качестве оказанной помощи получена нами по ответам анкет опрoснoх листов 78 случаев МС от преэклампсии. Всего участвовали 88 врачей и 16 акушеров (104 медработника). Анализ анкет медработников показал, что существенное влияние на исход при случаях МС от преэклампсии имели запоздалая госпитализация в тяжелом состоянии (66%), ненужный антенатальный уход (64,4%), нерациональная регионализация (31,6%), недооценка состояния больной (42,3%), недостаточный мониторинг во время беременности, родов и после родов (48,8%), недостаточная мультидисциплинарная командная работа медицинского персонала (42,2%).

Заключение

Таким образом, недостаточные знания беременной и ее семей симптомов преэклампсии, недостаточный мониторинг АД у беременных врачами амбулаторного звена, недоучет органных дисфункций при диагностике преэклампсии, позднее поступление в стационар,

запоздалое родоразрешение, недостаточная антигипертензивная терапия и родоразрешение без предварительного снижения АД до безопасных цифр, недостаточная мультидисциплинарная командная работа медицинского персонала повышают риск материнской смертности.

Литература / References:

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
2. Hasegawa J, Sekizawa A, Tanaka H, Katsuragi S, Osato K, Murakoshi T, Nakata M, Nakamura M, Yoshimatsu J, Sadahiro T, Kanayama N, Ishiwata I, Kinoshita K, Ikeda T; Maternal Death Exploratory Committee in Japan; Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. Current status of pregnancy-related maternal mortality in Japan: a report from the Maternal Death Exploratory Committee in Japan. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010304. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010304>
3. Hirshberg A, Srinivas SK. Epidemiology of maternal morbidity and mortality. *Semin Perinatol*. 2017;41(6):332-337. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.007>
4. Vlachadis N, Iliodromiti Z, Vrachnis N. The incidence of preeclampsia and eclampsia in Australia: 2000 through 2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):173-174. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.034>
5. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012;36(1):56-59. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>
6. Toledo-Jaldin L, Bull S, Contag S, Escudero C, Gutierrez P, Heath A, Roberts JM, Scandlyn J, Julian CG, Moore LG. Critical barriers for preeclampsia diagnosis and treatment in low-resource settings: An example from Bolivia. *Pregnancy Hypertens*. 2019;16:139-144. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.008>
7. Thonneau PF, Matsudai T, Alihonou E, De Souza J, Faye O, Moreau JC, Djanhan Y, Wellfens-Ekra C, Goyaux N. Distribution of causes of maternal mortality during delivery and post-partum: results of an African multicentre hospital-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 ;114(2):150-154. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.00810.1016/j.ejogrb.2003.12.004>. PMID: 15140507
8. De Amorim MMR, Santos LC, Porto AMF, Martins LKD. Risk factors for maternal death in patients with severe preeclampsia and eclampsia. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2001;1(3). <https://doi.org/10.1590/S151938292001000300004>
9. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline* Published: 25 June 2019. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng133. Accessed: 28 November, 2020.
10. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e1-e25. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>
11. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian PG. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension*. 2014;4:105-145. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2014.01.003>
12. Amorim MM, Katz L, Barros AS, Almeida TS, Souza AS, Faúndes A. Maternal outcomes according to mode of delivery in women with severe preeclampsia: a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Apr;28(6):654-60. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.928689>

Сведения об авторах

Бабажанова Шахида Дадажановна, кандидат медицинских наук, заведующая акушерским отделением №1 Республиканского перинатального центра Республики Узбекистан (100164, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Дж. Абидовой, д. 223).

Вклад в статью: анализ полученных данных, написание текста.
ORCID: 0000-0001-6532-5760

Любич Аделина Семеновна, кандидат медицинских наук, директор Республиканского перинатального центра Республики Узбекистан (100164, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Дж. Абидовой, д. 223).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.
ORCID: 0000-0002-7232-4982

Джаббарова Юлдуз Касымовна, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Республиканского перинатального центра Республики Узбекистан, (100164, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Дж. Абидовой, д. 223).

Вклад в статью: редактирование.
ORCID: 0000-0002-3456-2381

Статья поступила: 01.10.2020г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Shahida D. Babazhanova, MD, PhD, Head of Obstetrics Department #1, Republican Perinatal Center (223, J. Abidovoy Street, Tashkent, 100164, Uzbekistan).

Contribution: conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-6532-5760

Dr. Adelina S. Lyubchich, MD, PhD, Chief Executive Officer, Republican Perinatal Center (223, J. Abidovoy Street, Tashkent, 100164, Uzbekistan).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0002-7232-4982

Dr. Yulduz K. Jabbarova, MD, DSc, Professor, Science Advisor, Republican Perinatal Center (223, J. Abidovoy Street, Tashkent, 100164, Uzbekistan).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3456-2381

Received: 01.10.2020

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-32-40>

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И СЕКСУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН

АРТЫМУК Н.В.^{1*}, СУРИНА М.Н.¹, АТАЛЯН А.В.², ЭЛЬ-ДЖЕФУТ М.³, НЕКРАСОВА Е.В.⁴

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия

³Университет Мута, г. Эль-Карак, Иордания

⁴ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

Резюме

Сексуальная функция играет важную роль в нормальной жизни человека, наряду со сном и едой, она является одним из основных человеческих побуждений и может проявляться в любой фазе сексуальной активности или в любой период сексуальной жизни и считается важным фактором, определяющим качество жизни взрослых.

Цель. Оценить влияние пандемии новой коронавирусной инфекции на сексуальную функцию женщин.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 364 женщины в возрасте от 17 до 59 лет. Исследование проводилось в гинекологических отделениях г. Кемерово. Для проведения дифференциальной оценки клинических проявлений сексуальных нарушений был применен опросник Индекса женской сексуальности (Female sexual function index (FSFI)). Оценивались такие показатели, как желание, оргазм, возбуждение, увлажненность, удовлетворенность до и во время пандемии COVID 19, число половых контактов, возраст мужа/партнера, продолжительность отношений, совместное проживание с мужем/партнером, предположение о возможности иметь сексуальные проблемы.

Результаты. В ходе исследования были определены 6 возрастных групп: младше 18 лет (n = 2), от 18 до 29 (n = 121), 30-39 лет (n = 136), от 40 до 49 лет (n = 80), от 50 до 59 лет (n = 25) и старше 60 лет (n = 0). При сравнении полученных данных между возрастными группами методами однофакторного дисперсионного анализа и по критериям достоверно значимой разности Тьюки выявлены различия по всем показателям, за исключением боли во время полового акта. При сравнении средних значений исследуемых показателей у женщин

во время пандемии новой коронавирусной инфекции чаще были выявлены проблемы, связанные с возбуждением, увлажненностью, удовлетворенностью и наличием боли во время полового акта. При сравнении двух групп (женщины с нарушениями сексуальной функции и без нарушений) были выявлены факторы риска развития женской сексуальной дисфункции: возраст мужа/полового партнера, продолжительность отношений, частота половых контактов, а также психологическое состояние самих женщин, связанное с возможным наличием у них нарушений сексуальной функции.

Заключение. Пандемия новой коронавирусной инфекции оказала существенное влияние на развитие нарушений сексуальной функции женщин. Более возрастные женщины до пандемии имели проблемы с желанием и возбуждением, во время пандемии и карантина добавились нарушения, связанные с оргазмом, удовлетворенностью и желанием уже в более молодых группах женщин. Факторами риска, влияющими на женскую сексуальную дисфункцию, оказались более старший возраст партнера, а также продолжительность отношений между партнерами. Имеющиеся в настоящее время данные ограничены и являются достаточно противоречивыми в отношении характера влияния на сексуальную функцию.

Ключевые слова: женская сексуальная дисфункция, новая коронавирусная инфекция COVID-19, самоизоляция, карантин.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Артымук Н.В., Сурина М.Н., Аталян А.В., Эль-Джефут М., Некрасова Е.В. Новая коронавирусная инфекция и сексуальная функция женщин. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 32-40. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-32-40>

*Корреспонденцию адресовать:

Сурина Мария Николаевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: masha_surina@mail.ru
© Артымук Н.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

COVID-19 IMPACTS THE SEXUAL FUNCTION OF WOMEN

NATALIA V. ARTYUMUK^{1**}, MARIA N. SURINA¹, ALINA V. ATALYAN², MOAMAR AL-JEFOUT³, ELENA V. NEKRASOVA⁴¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation³Mutah University, El-Karak, Jordan⁴Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. Sexual function plays an important role in normal human life, along with sleep and food. As it is behind the main human motivations and can manifest itself in any phase of sexual activity or at any time of sexual life, the sexual function is considered as an important factor in determining the quality of life in adults. Here we aimed to estimate the influence of novel coronavirus disease (COVID-19) on the sexual function of women.

Materials and Methods. Our study enrolled 364 women (17-59 years of age) who admitted to the gynecological units of Kemerovo (Russia). A Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire was used to assess the clinical manifestations of sexual dysfunctions. The key FSFI indicators include desire, arousal, lubrication, orgasm, and satisfaction before and during the COVID-19 pandemic, the number of sexual contacts, the age of the partner, the duration of the relationship and cohabitation, and the assumption to have sexual dysfunction.

Results. The sample was divided into 6 age groups: < 17 years (n = 2), 18-29 years (n = 121), 30-39 years (n = 136), 40-49 years (n = 80), 50-59 years (n = 25), and ≥ 60 years of age (n = 0). All examined parameters of sexual dysfunction have been impacted by the pandemic. In particular, we documented the reduced sexual arousal, lubrication, and satisfaction as well as increased pain during the sexual intercourse. Risk factors for the development of female sexual dysfunction were age of the sexual partner, the duration of the relationship, the frequency of sexual intercourse, and baseline psychological state.

Conclusion. COVID-19 pandemic has been associated with the considerable impairment of the female sexual function.

Keywords: female sexual dysfunction, COVID-19, self-isolation, quarantine.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Natalia V. Artyumuk, Maria N. Surina, Alina V. Atalyan, Moamar Al-Jefout, Elena V. Nekrasova. COVID-19 impacts the sexual function of women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(1): 32-40. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-32-40>

****Corresponding author:**

Dr. Maria N. Surina, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: masha_surina@mail.ru

© Prof. Natalia V. Artyumuk et al.

Введение

Сексуальная дисфункция определяется как трудности, с которыми сталкивается человек или пара на любом этапе нормальной сексуальной активности, которые вызывают дистресс и напряженные межличностные отношения [1]. Это понятие имеет четыре широкие категории: расстройства сексуального влечения, расстройства сексуального возбуждения, оргазмические расстройства и сексуальные болевые расстройства. Наряду со сном и едой сексуальная функция играет важную роль в нормальной жизни человека [2].

Из-за развития сексуальной дисфункции мо-

жет резко снизиться качество жизни женщин. Отсутствие простой и понятной терминологии и классификации женской сексуальной дисфункции затрудняет процесс ее клинической диагностики, что приводит к недооценке и отсутствию лечения [1, 2]. Сексуальная дисфункция у женщин имеет в основе сложные физиологические и психологические составляющие, что требует тщательного сбора анамнеза и физического обследования [3].

Сексуальное здоровье является темой, которой многие женщины стесняются или избегают обсуждать с медицинскими работниками, осо-

бенно в западной культуре. По этой причине количество исследований женской сексуальной дисфункции, проводимых в России, в настоящее время ограничено [5–12].

Анализ научных публикаций показал, что нарушение привычного уклада жизни в результате пандемии COVID-19, необходимость самоизоляции, изменения в финансовой сфере жизни являлись значимым стрессовым фактором и оказали существенное влияние на репродуктивное и сексуальное здоровье женщин в различных странах мира [4–10]. Изменения сексуальной функции на фоне пандемии COVID-19 также могут различаться в различных популяциях и этнических группах. Исследования, направленные на изучение влияния пандемии НКИ COVID-19 на сексуальное здоровье женского населения в Российской Федерации до настоящего времени не проводились [11–13].

Цель исследования

Оценить влияние пандемии новой коронавирусной инфекции на сексуальную функцию женщин.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 364 женщины в возрасте от 18 до 59 лет. Проводились на базе гинекологических отделений клинических больниц г. Кемерово и тестирование онлайн. Для проведения дифференциальной оценки клинических проявлений сексуальных нарушений был применен опросник «Индекс женской сексуальности» (Female sexual function index (FSFI)).

В ходе исследования для определения наличия или отсутствия сексуальной дисфункции использовались следующие параметры: желание, оргазм, возбуждение, увлажненность, удовлетворенность до и во время пандемии COVID 19.

Для расчета факторов риска развития сексуальной дисфункции до и во время пандемии новой коронавирусной инфекции оценивались такие показатели, как число половых контактов, возраст мужа/партнера, продолжительность отношений, совместное проживание с мужем/партнером, предположение о возможности иметь сексуальные проблемы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия достоверно значимой разности Тьюки для одновременного сравнения средних значений нескольких возрастных групп. Оценка количественных показателей про-

водилась с расчётом среднего значения и стандартных отклонений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования были определены 6 возрастных групп: младше 18 лет ($n=2$), от 18 до 29 ($n = 121$), 30–39 лет ($n = 136$), от 40 до 49 лет ($n = 80$), от 50 до 59 лет ($n = 25$) и старше 60 лет ($n = 0$). При сравнении полученных данных между возрастными группами методами однофакторного дисперсионного анализа и по критериям достоверно значимости разности Тьюки статически значимая разница выявлена по всем показателям, за исключением боли во время полового акта (**таблица 1, таблица 2**).

При сравнении средних значений исследуемых показателей у женщин во время пандемии новой коронавирусной инфекции статистически значимо чаще были выявлены проблемы, связанные с возбуждением, увлажненностью, удовлетворённостью и наличием боли во время полового акта (**таблица 3**).

В ходе исследования также были определены факторы риска развития женской сексуальной дисфункции (ЖСД). При сравнении двух групп (женщины с нарушениями сексуальной функции и без нарушений) были выявлены такие статически значимые факторы риска, как возраст мужа/полового партнера, продолжительность отношений, частота половых контактов, а также психологическое состояние самих женщин, связанное с возможным наличием у них нарушений сексуальной функции (**таблица 4**).

Обсуждение

До пандемии распространенность сексуальной дисфункции у женщин в общей популяции колебалась от 25 до 63% [9]. Однако истинная распространенность ее не известна, что продемонстрировал недавний систематический обзор глобальной распространенности сексуальных расстройств у женщин в пременопаузе, проведенный McCool et al. (2016) [10]. Субъективный характер дисфункции, межличностные отношения с партнером и социокультурные факторы являются основным ограничением при выявлении сексуальных расстройств [10].

В США, по данным исследования Clayton AH и соавт. (2017, 2019), 40% женщин предъявляют жалобы на проблемы в сексуальных отношениях [1, 2].

Показатели Parameters	Возрастная группа (лет) / Age group (years), mean ± standard deviation						P ¹
	< 18 n = 2	18-29 n = 121	30-39 n = 136	40-49 n = 80	50-59 n = 25	> 60 n = 0	
Желание Desire	8.50 (0.70)	6.79 (1.74)	6.73 (1.60)	6.40 (1.83)	5.52 (2.14)	0.0 (0.0)	0.005 ^{1*} P ₁₋₂ =0.636 ² P ₁₋₃ =0.604 ² P ₁₋₄ =0.439 ² P ₁₋₅ =0.133 ² P ₂₋₃ =0.999 ² P ₂₋₄ =0.536 ² P ₂₋₅ =0.008 ^{2*} P ₃₋₄ =0.671 ² P ₃₋₅ =0.012 ^{2*} P ₄₋₅ =0.174 ²
Оргазм Orgasm	13.00 (2.83)	12.08 (3.11)	12.20 (2.49)	11.95 (3.53)	9.80 (4.45)	0.0 (0.0)	0.011 ^{1*} P ₁₋₂ =0.994 ² P ₁₋₃ =0.996 ² P ₁₋₄ =0.989 ² P ₁₋₅ =0.626 ² P ₂₋₃ =0.998 ² P ₂₋₄ =0.998 ² P ₂₋₅ =0.007 ^{2*} P ₃₋₄ =0.979 ² P ₃₋₅ =0.004 ^{2*} P ₄₋₅ =0.021 ²
Возбуждение Arousal	20.00 (0.00)	15.35 (3.63)	15.27 (3.13)	14.81 (3.45)	11.52 (5.29)	0.0 (0.0)	0.000 ^{1*} P ₁₋₂ =0.349 ² P ₁₋₃ =0.332 ² P ₁₋₄ =0.245 ² P ₁₋₅ =0.010 ^{2*} P ₂₋₃ =0.999 ² P ₂₋₄ =0.834 ² P ₂₋₅ =0.000 ^{2*} P ₃₋₄ =0.889 ² P ₃₋₅ =0.000 ^{2*} P ₄₋₅ =0.000 ²
Увлажненность Lubrication	20.00 (0.00)	17.90 (3.15)	17.11 (3.14)	16.44 (3.07)	13.88 (6.15)	0.0 (0.0)	0.000 ^{1*} P ₁₋₂ =0.910 ² P ₁₋₃ =0.757 ² P ₁₋₄ =0.589 ² P ₁₋₅ =0.104 ² P ₂₋₃ =0.341 ² P ₂₋₄ =0.024 ^{2*} P ₂₋₅ =0.000 ^{2*} P ₃₋₄ =0.627 ² P ₃₋₅ =0.000 ^{2*} P ₄₋₅ =0.009 ²
Удовлетворен- ность Satisfaction	14.50 (0.70)	12.53 (3.04)	12.71 (2.57)	11.69 (3.70)	10.24 (4.96)	0.0 (0.0)	0.002 ^{1*} P ₁₋₂ =0.909 ² P ₁₋₃ =0.935 ² P ₁₋₄ =0.735 ² P ₁₋₅ =0.366 ² P ₂₋₃ =0.991 ² P ₂₋₄ =0.358 ² P ₂₋₅ =0.009 ^{2*} P ₃₋₄ =0.155 ² P ₃₋₅ =0.004 ^{2*} P ₄₋₅ =0.278 ²
Боль во время полового акта Pain during the sexual intercourse	15.00 (0.00)	13.53 (2.66)	13.34 (2.64)	12.99 (3.46)	12.36 (4.84)	0.0 (0.0)	0.338

Таблица 1.

Оценка показателя (среднее значение ± стандартное отклонение) каждого параметра для каждой возрастной группы (до пандемии COVID-19)

Table 1.

Comparison of sexual function parameters before the COVID-19 pandemic in different age groups

¹Однофакторный дисперсионный анализ / one-way analysis of variance;

²Апостериорный анализ: критерий достоверно значимой разности Тьюки / Tukey's multiple comparisons test;

*Отмеченные значения статистически значимы / marked differences are statistically significant (p < 0.05).

Таблица 2.

Оценка показателя (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение) каждого параметра для каждой возрастной группы (во время пандемии COVID-19)

Table 2.

Comparison of sexual function parameters during the COVID-19 pandemic in different age groups

Показатели <i>Parameters</i>	Возрастная группа (лет) / Age group (years), mean $\pm$ standard deviation						P
	< 18 n = 2	18-29 n = 121	30-39 n = 136	40-49 n = 80	50-59 n = 25	> 60 n = 0	
Желание <i>Desire</i>	8.50 (0.70)	6.80 (1.64)	6.67 (1.63)	6.29 (1.90)	5.52 (2.14)	0.0 (0.0)	0.003 ^{1*} P ₁₋₂ =0.644 ² P ₁₋₃ =0.574 ² P ₁₋₄ =0.383 ² P ₁₋₅ =0.132 ² P ₂₋₃ =0.975 ² P ₂₋₄ =0.238 ² P ₂₋₅ =0.007 ^{2*} P ₃₋₄ =0.522 ² P ₃₋₅ =0.020 ^{2*} P ₄₋₅ =0.300 ²
Оргазм <i>Orgasm</i>	13.00 (2.83)	12.20 (3.10)	12.18 (2.70)	11.39 (4.00)	9.84 (4.46)	0.0 (0.0)	0.003 ^{1*} P ₁₋₂ =0.644 ² P ₁₋₃ =0.574 ² P ₁₋₄ =0.383 ² P ₁₋₅ =0.132 ² P ₂₋₃ =0.975 ² P ₂₋₄ =0.238 ² P ₂₋₅ =0.007 ^{2*} P ₃₋₄ =0.522 ² P ₃₋₅ =0.020 ^{2*} P ₄₋₅ =0.300 ²
Возбуждение <i>Arousal</i>	20.00 (0.00)	15.23 (3.93)	15.07 (3.36)	14.44 (3.91)	11.52 (5.28)	0.0 (0.0)	0.000 ^{1*} P ₁₋₂ =0.408 ² P ₁₋₃ =0.367 ² P ₁₋₄ =0.251 ² P ₁₋₅ =0.022 ^{2*} P ₂₋₃ =0.996 ² P ₂₋₄ =0.582 ² P ₂₋₅ =0.000 ^{2*} P ₃₋₄ =0.771 ² P ₃₋₅ =0.000 ^{2*} P ₄₋₅ =0.008 ²
Увлажненность <i>Lubrication</i>	20.00 (0.00)	17.74 (3.78)	16.96 (3.45)	15.74 (4.03)	13.88 (6.15)	0.0 (0.0)	0.000 ^{1*} P ₁₋₂ =0.928 ² P ₁₋₃ =0.812 ² P ₁₋₄ =0.549 ² P ₁₋₅ =0.209 ² P ₂₋₃ =0.503 ² P ₂₋₄ =0.004 ^{2*} P ₂₋₅ =0.000 ^{2*} P ₃₋₄ =0.177 ² P ₃₋₅ =0.003 ^{2*} P ₄₋₅ =0.234 ²
Удовлетворенность <i>Satisfaction</i>	14.50 (0.70)	12.47 (3.38)	12.57 (2.83)	11.18 (4.17)	10.24 (4.96)	0.0 (0.0)	0.002 ^{1*} P ₁₋₂ =0.927 ² P ₁₋₃ =0.939 ² P ₁₋₄ =0.676 ² P ₁₋₅ =0.463 ² P ₂₋₃ =0.999 ² P ₂₋₄ =0.077 ^{2*} P ₂₋₅ =0.031 ^{2*} P ₃₋₄ =0.037 ^{2*} P ₃₋₅ =0.019 ^{2*} P ₄₋₅ =0.772 ²
Боль во время полового акта <i>Pain during sexual intercourse</i>	15.00 (0.00)	13.37 (2.91)	13.24 (2.87)	12.53 (4.02)	12.36 (4.84)	0.0 (0.0)	0.258 ¹

¹Однофакторный дисперсионный анализ / one-way analysis of variance;

²Апостериорный анализ: критерий достоверно значимой разности Тьюки / Tukey's multiple comparisons test;

*Отмеченные значения статистически значимы / marked differences are statistically significant (p < 0.05).

Показатели <i>Parameters</i>	До пандемии (среднее значение) <i>Before COVID-19 pandemic (mean)</i>	Во время пандемии (среднее значение) <i>During COVID-19 pandemic (mean)</i>	P
Желание <i>Desire</i>	3.96 (1.06)	3.94 (1.05)	0.293
Возбуждение <i>Arousal</i>	4.49 (1.10)	4.43 (1.18)	0.045
Увлажнённость <i>Lubrication</i>	5.11 (1.06)	5.03 (1.21)	0.010
Оргазм <i>Orgasm</i>	4.78 (1.26)	4.74 (1.34)	0.289
Удовлетворенность <i>Satisfaction</i>	4.91 (1.30)	4.83 (1.43)	0.041
Боль <i>Pain</i>	5.31 (1.21)	5.23 (1.33)	0.015
Общее значение <i>Total</i>	28.52 (5.46)	28.19 (6.08)	0.032

Таблица 3.

Влияние пандемии COVID-19 на Индекс женской сексуальности (FSFI)

Table 3.

Impact of COVID-19 pandemic on female sexual function index (FSFI)

	До пандемии COVID-19 <i>Before COVID-19 pandemic</i>			Во время пандемии COVID-19 <i>During COVID-19 pandemic</i>		
	ЖСД FSD	Нет ЖСД No FSD	P	ЖСД FSD	Нет ЖСД No FSD	P
Частота половых контактов <i>Number of sexual intercourse</i>						
0	27 (36.0)	16 (5.6)	< 0.001	27 (36.5)	16 (5.6)	< 0.001
< 2	32 (42.7)	144 (50.7)		39 (39.2)	147 (51.6)	
> 3	16 (21.3)	124 (43.7)		18 (24.3)	122 (42.8)	
Возраст мужа/партнера <i>Age of sexual partner</i>						
< 18	0 (0.0)	1 (0.4)	< 0.001	0 (0.0)	1 (0.3)	< 0.001
18-29	11 (14.9)	66 (23.2)		7 (9.59)	70 (24.5)	
30-39	31 (41.9)	133 (46.7)		30 (41.1)	134 (46.9)	
40-49	17 (23.0)	46 (16.1)		20 (27.4)	43 (15.0)	
50-59	9 (12.2)	38 (13.3)		10 (13.7)	37 (12.9)	
> 60	6 (8.1)	1 (0.3)		6 (8.2)	1 (0.4)	
Продолжительность отношений (в годах) <i>Relationship duration (years)</i>						
< 1	9 (12.2)	15 (5.3)	0.008	9 (12.3)	15 (5.2)	< 0.001
1-5	18 (24.3)	96 (33.7)		18 (24.6)	96 (33.6)	
5-10	13 (17.5)	77 (27.0)		10 (13.7)	80 (27.9)	
10-20	17 (23.0)	65 (22.8)		17 (23.3)	65 (22.7)	
> 20	17 (23.0)	32 (11.2)		19 (26.0)	30 (10.5)	
Совместное проживание с мужем/партнером <i>Cohabitation</i>						
Yes	54 (69.23)	224 (78.3)	0.094	52 (67.5)	226 (78.8)	0.039
No	24 (30.77)	62 (21.68)		25 (32.5)	61 (21.2)	
Предположение о возможности иметь сексуальные проблемы <i>Assumption to have sexual dysfunction</i>						
Yes	28 (35.9)	63 (22.1)	0.013	25 (32.5)	66 (23.1)	0.092
No	50 (64.1)	222 (77.9)		52 (67.5)	220 (76.9)	

Таблица 4.

Факторы риска женской сексуальной дисфункции (ЖСД) до и во время пандемии COVID-19

Table 4.

Risk factors of female sexual dysfunction (FSD) before and during the COVID-19 pandemic

Коган М.И. и соавт. (2008) оценили распространенность сексуальной дисфункции у женщин, проживающих на юге России: 45,5% женщин имеют сексуальную дисфункцию: нарушения влечения, возбуждения, увлажнения и оргазма [13]. Также авторы исследования определили, что возраст, стресс и менопауза были значимыми факторами риска сексуальной дисфункции у российских женщин [16].

По данным Artymuk N. et al. (2018), частота сексуальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста в Сибири достигает 55,9–69,4% [11, 14, 15]. В то же время авторы показали, что наиболее важным фактором риска этой проблемы являются беременность и роды, а использование через 6 недель после родов специальных устройств, в основе которых лежит механизм вибрации, значительно снижает симптомы сексуальной дисфункции [12].

Результаты Стеняевой Н.Н. и соавт. (2008) показали, что сексуальная дисфункция выявляется у 16,1% женщин с бесплодием, включая нарушение либидо (84,9%), диспареунию (30,2%) и оргазмическую дисфункцию (13,2%). У пациенток с бесплодием выявлены также скрытые формы сексуальной дисфункции [17].

В программах вспомогательных репродуктивных технологий у 18,34% пациентов выявлена сексуальная дисфункция, в которой преобладает нарушение либидо (25,0%) [17].

Алексеев Б.Е. и соавт. (2013) показали, что при депрессивных расстройствах ведущим проявлением также является снижение либидо. У пациентов с биполярной и униполярной депрессией было обнаружено, что жалоба на снижение либидо является второй по частоте после нарушения сна [18].

Начало 2020 года характеризовалось пандемией COVID-19. Не только решение принять ограничительные меры, но и состояние тревоги, работа дома, социальное дистанцирование, постоянное присутствие детей дома, страх перед инфекцией и невозможность физически встречаться с другими людьми изменили сексуальные привычки большинства людей [19, 20].

В настоящее время опубликовано мало исследований о влиянии пандемии COVID-19 на сексуальность женщин, но их результаты противоречивы [19, 20, 22–27].

Итальянское исследование Schiavi MC et al (2020) показало, что пандемия COVID-19 и ограничительные меры социального дистанцирования негативно повлияли на сексуальную функцию и качество жизни у неинфицированных женщин репродуктивного возраста, которые живут со своими половыми партнерами [20]. Однако предварительные результаты другого итальянского исследования, проведенного Cossi A et al. (2020) с участием 1515 респондентов со средним возрастом 21,0 года, показали, что более 40% респондентов сообщили о повышенном сексуальном влечении во время карантина по сравнению с исходным уровнем. Но в итоге окончательные результаты показали, что усиление сексуального возбуждения не привело к более высокой частоте половых контактов (18,75% и 15,78% до и во время карантина соответственно) или повышению сексуального удовлетворения: более половины респондентов описали полное отсутствие сексуального удовлетворения по сравнению с 7,46% людей до карантина [21].

Британское исследование Louis Jacob et al. (2020) показало, что в выборке из 868 британских взрослых, самоизолировавшихся из-за пандемии COVID-19, распространенность сексуальной активности была ниже 40% [22].

У польских женщин общий балл индекса женской сексуальной функции (FSFI) до пандемии составлял $30,1 \pm 4,4$ и изменился до $25,8 \pm 9,7$ во время пандемии. Обнаружена статистически значимая связь между рабочим местом и изменением показателей FSFI до и во время пандемии COVID-19 ($p < 0,01$). Наибольшее снижение показателя FSFI выявлено в группе женщин, которые вообще не работали ($5,2 \pm 9,9$). Более того, результаты этого исследования показали, что религия оказала статистически значимое влияние на уровень тревожности ($p < 0,01$). Это проспективное исследование проводилось дважды с участием 764 пациенток в период с марта по апрель 2020 года – до и во время социального карантина [23].

В Китае в анализ сексуального здоровья были включены 967 участников. Результаты этого исследования показали, что из-за пандемии COVID-19 и связанных с ней мер сдерживания 22% участников сообщили о снижении сексуального влечения; 41% отметили снижение частоты половых контактов; 30% сообщили об увеличении частоты мастурбации; 20% сообщили о снижении потребления алкоголя до или во время сексуальной активности, а 31% сообщили об ухудшении партнерских отношений во время пандемии [24, 25].

1954 респондента были набраны по рекламе в Facebook из Тайваня. По каждому аспекту своей сексуальной жизни 1,4–13,5% респондентов сообщили о снижении частоты половых контактов или удовлетворенности, а 1,6–2,9% сообщили об увеличении частоты или удовлетворенности. Восприятие риска COVID-19 было значимо и отрицательно связано с частотой сексуальной активности и частотой поиска сексуальных отношений [28].

Исследование в Турции показало увеличение средней частоты половых контактов во время пандемии COVID-19, тогда как уменьшилось количество участниц, желающих забеременеть, и, напротив, увеличилось число женщин с нарушениями менструального цикла. Женская контрацепция и качество сексуальной жизни также снизились. Перед пандемией участники имели значительно лучшие результаты FSFI по сравнению с результатами во время пандемии (20,52 против 17,56, $P = 0,001$) [25].

Заключение.

Пандемия новой коронавирусной инфекции оказала существенное влияние на развитие нарушений сексуальной функции женщин. Более возрастные женщины до пандемии имели проблемы с желанием и возбуждением, во время пандемии и карантина добавились нарушения, связанные с оргазмом, удовлетворенностью и желанием

уже в более молодых группах женщин. Факторами риска, влияющими на женскую сексуальную дисфункцию, оказались более старший возраст партнера, а также продолжительность отношений между партнерами. Имеющиеся в настоящее время данные ограничены и являются достаточно противоречивыми в отношении характера влияния на сексуальную функцию.

Литература / References:

1. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):681-698. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.02.008>
2. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Psychiatr Clin North Am.* 2017;40(2):267-284. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.01.004>
3. Dawson ML, Shah NM, Rinko RC, Veselis C, Whitmore KE. The evaluation and management of female sexual dysfunction. *J Fam Pract.* 2017;66(12):722-728.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Female Sexual Dysfunction: ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 213. *Obstet Gynecol.* 2019;134(1):e1-e18. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003324>
5. Kingsberg SA, Schaffir J, Faught BM, Pinkerton JV, Parish SJ, Iglesia CB, Gudeman J, Krop J, Simon JA. Female Sexual Health: Barriers to Optimal Outcomes and a Roadmap for Improved Patient-Clinician Communications. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(4):432-443. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7352>
6. Kingsberg SA, Schaffir J, Faught BM, Pinkerton JV, Parish SJ, Iglesia CB, Gudeman J, Krop J, Simon JA. Female Sexual Health: Barriers to Optimal Outcomes and a Roadmap for Improved Patient-Clinician Communications. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(4):432-443. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7352>
7. Reed GM, Drescher J, Krueger RB, Atalla E, Cochran SD, First MB, Cohen-Kettenis PT, Arango-de Montis I, Parish SJ, Cottler S, Briken P, Saxena S. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry.* 2016;15(3):205-221. <https://doi.org/10.1002/wps.20354>
8. Flynn KE, Lin L, Bruner DW, Cyranowski JM, Hahn EA, Jeffery DD, Reese JB, Reeve BB, Shelby RA, Weinfurt KP. Sexual Satisfaction and the Importance of Sexual Health to Quality of Life Throughout the Life Course of U.S. Adults. *J Sex Med.* 2016;13(11):1642-1650. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.08.011>
9. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res.* 2005;17(1):39-57. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901250>
10. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, Knuettel H, Ricci C, Apfelbacher C. Prevalence of Female Sexual Dysfunction Among Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Sex Med Rev.* 2016;4(3):197-212. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2016.03.002>
11. Артымук Н.В., Сурина М.Н., Аталяев А.В., Моамар А.Д. Влияние новой коронавирусной инфекции на сексуальную функцию женщин. Обзор литературы. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020;5(4):126-132 [Artyumuk NV, Surina MN, Atalyan AV, Moamar A-J. COVID-19 and sexual function of women. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(4):126-132 (in Russ.).] <https://dx.doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-126-132>
12. Коган М.И., Калинин С.Ю., Авадиева Н.Э. Распространенность сексуальных дисфункций у женщин в Ростове-на-Дону. *Урология.* 2008;(6):41-44 [Kogan MI, Kalinchenko SU, Avadieva NE. Prevalence of female sexual dysfunction in Rostov on Don. *Urologiia.* 2008;(6):41-44. (in Russ.).]
13. Коган М.И., Калинин С.Ю., Авадиева Н.Э. Факторы риска развития сексуальных дисфункций у женщин России. *Урология.* 2009;(5):8-11 [Kogan MI, Kalinchenko SU, Avadieva NE. Sexual dysfunction in Russia: risk factors for women. *Urologiia.* 2009;(5):8-12. (in Russ.).]
14. Artyumuk NV, Khapacheva SY. Device-assisted pelvic floor muscle postpartum exercise programme for the management of pelvic floor dysfunction after delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb 4:1-5. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1723541>
15. Артымук Н.В., Хапачева С.Ю. Распространенность симптомов дисфункции тазового дна. *Акушерство и гинекология.* 2018;9:98-104 [Artyumuk NV, Khapacheva SY. The prevalence of pelvic floor dysfunction (PFD) symptoms in reproductive-aged women. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;(9): 98-104. (in Russ.).] <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.99-105>
16. Стеньяева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Чаусов А.А., Сухих Г.Т. Сексуальная функция и дисфункция при бесплодии у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):22-27 [Stenyaeva NN, Chritinin DF, Chaurov AA, Sukhikh GT. Seksual'naia funktsiia i disfunktsiia pri besplo-dii u zhenshchin [Sexual functioning and sexual dysfunction in women with infertility]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(10):22-27. (in Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201711710122-27>
17. Стеньяева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Чаусов А.А., Григорьев В.Ю., Сухих Г.Т. Психопатологические особенности инфертильных женщин с сексуальными дисфункциями, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(5):51-58 [Stenyaeva NN, Chritinin DF, Chaurov AA, Grigoriev VY, Sukhikh GT. Psychopathological characteristics of infertile women with sexual dysfunctions in assister reproductive technologies programs. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2019;119(5):51-58. (in Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201911905151>
18. Алексеев Б.Е., Белоус И.М. Сексуальные дисфункции у женщин с психогенными депрессиями. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2013;(1):22-24 [Alekseev BYe, Belous IM. Sexual dysfunction in women with psychogenic depression. *V.M. Bekhterev Review of psychiatry and medical psychology.* 2013;(1):22-24. (in Russ.).]
19. Ibarra FP, Mehrad M, Di Mauro M, Godoy MFP, Cruz EG, Nilforoushzadeh MA, Russo GI. Impact of the COVID-19 pandemic on the sexual behavior of the population. The vision of the east and the west. *Int Braz J Urol.* 2020;46(suppl. 1):104-112. <https://dx.doi.org/10.1590/S1677-5538>
20. Schiavi MC, Spina V, Zullo MA, Colagiovanni V, Luffarelli P, Rago R, Palazzetti P. Love in the Time of COVID-19: Sexual Function and Quality of Life Analysis During the Social Distancing

- Measures in a Group of Italian Reproductive-Age Women. *J Sex Med.* 2020;17(8):1407-1413. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.06.006>
21. Cocci A, Giunti D, Tonioni C, Cacciamani G, Tellini R, Polloni G, Cito G, Presicce F, Di Mauro M, Minervini A, Cimino S, Russo GI. Love at the time of the COVID-19 pandemic: preliminary results of an online survey conducted during the quarantine in Italy. *Int J Impot Res.* 2020;32(5):556-557. <https://dx.doi.org/10.1038/s41443-020-0305-x>
 22. Jacob L, Smith L, Butler L, Barnett Y, Grabovac I, McDermott D, Armstrong N, Yakkundi A, Tully MA. Challenges in the Practice of Sexual Medicine in the Time of COVID-19 in the United Kingdom. *J Sex Med.* 2020;17(7):1229-1236. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.05.001>
 23. Riley T, Sully E, Ahmed Z, Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health In Low- and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health.* 2020;46:73-76. <https://dx.doi.org/10.1363/46e9020>
 24. Li G, Tang D, Song B, Wang C, Qunshan S, Xu C, Geng H, Wu H, He X, Cao Y. Impact of the COVID-19 Pandemic on Partner Relationships and Sexual and Reproductive Health: Cross-Sectional, Online Survey Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(8):e20961. <https://dx.doi.org/10.2196/20961>
 25. Fuchs A, Matonóg A, Pilarzka J, Sieradzka P, Szul M, Czuba B, Drosdzol-Cop A. The Impact of COVID-19 on Female Sexual Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):E7152. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17197152>
 26. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова.* 2020;2: 41-48 [Artyukov NV, Belokrinskaya TE, Filippov OS, Shifman EM. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East. *Annals of critical care.* 2020;2: 41-48. (in Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-41-48>
 27. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Особенности течения COVID-19 у беременных Дальнего Востока и Сибири. *Проблемы репродукции.* 2020;26(3):85-91 [Belokrinskaya TE, Artyukov NV, Filippov OS, Shifman EM. Characteristics of the COVID-19 in pregnant women of the Far East and Siberia. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(3):85-91. (in Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17116/repro20202603185>
 28. Ko NY, Lu WH, Chen YL, Li DJ, Chang YP, Wu CF, Wang PW, Yen CF. Changes in Sex Life among People in Taiwan during the COVID-19 Pandemic: The Roles of Risk Perception, General Anxiety, and Demographic Characteristics. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5822. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17165822>

Сведения об авторах

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: научное руководство исследованием, определение концепции и дизайна исследования.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Сурина Мария Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: анализ зарубежных литературных источников, обзор литературы, сбор материала, написание текста.

ORCID: 0000-0002-4756-6680

Аталян Алина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель функциональной группы информационных систем и биостатистики ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Вклад в статью: статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0002-3407-9365

Моамар Эль-Джефут, MD, JBO & G, MMed (HR&HG), Ph.D, доцент кафедры репродуктивной медицины и эндоскопической хирургии, отделение акушерства и гинекологии Медицинского колледжа и медицинской науки, медицинский факультет Мута, Университет Мута (61710, Иордания, Эль-Карак, ул. Мута).

Вклад в статью: анализ зарубежных источников литературы, дизайн исследования.

ORCID: 0000-0002-3720-3237

Некрасова Елена Витальевна, врач акушер-гинеколог ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: сбор материала, написание текста.

ORCID: 0000-0002-4665-7425

Статья поступила: 07.02.2021г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Natalia V. Artyukov, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after professor G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Maria N. Surina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after professor G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the literature search; recruited the patients; collected the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4756-6680

Dr. Alina V. Atalyan, PhD, Senior Researcher, Head of the Functional Group of Information Systems and Biostatistics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0002-3407-9365

Dr. Moamar Al-Jefout, MD, JBO & G, MMed (HR&HG), PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine and Health Sciences, Mutah University (Mutah Street, Karak, 61710, Jordan).

Contribution: collected and analysed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3720-3237

Dr. Elena V. Nekrasova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: recruited the patients; collected the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4665-7425

Received: 07.02.2021

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-41-46>

ПОВОЗРАСТНАЯ ИНЦИДЕНТНОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ ОМСКОЙ И ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТЕЙ – ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ШИРЛИНА Н.Г.^{1*}, КОЛЧИН А.С.¹, СТАСЕНКО В.Л.¹, КЛИМУШКИН А.В.², ВЯЛЬЦИН С.В.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Россия

Резюме

Цель. Оценка по возрастной инцидентности онкологической патологии у населения, проживающего в Оренбургской и Омской областях.

Материалы и методы. По материалам статистических отчетов (форма 7) органов здравоохранения Омской и Оренбургской областей выполнено описательное эпидемиологическое исследование инцидентности злокачественных новообразований (ЗНО) за период с 2010 по 2019 гг.

Результаты. Повозрастные показатели инцидентности ЗНО на сравниваемых территориях существенно различались ($p < 0,001$). В Омском регионе инцидентность ЗНО с возрастом (от 20 до 79 лет) увеличивалась в 65 раз, стабилизировавшись на максимальных значениях в возрасте 75–79 лет и последующим существенным снижением показателя в группе старше 80 лет ($p < 0,05$). В Оренбургской области по возрастные показатели инцидентности в интервале от 20 до 79 лет увеличились в 95 раз, достигнув максимального уровня в возрастной группе 70–79 лет с последующим снижением у населения старше 80 лет ($p < 0,05$).

Тенденции в динамике инцидентности ЗНО в двух субъектах были аналогичны российской, однако темпы изменения показателей были в 1,4–1,8 раза ниже. Инцидентность ЗНО в Оренбургской области существенно превышала таковую в Омском регионе ($p < 0,001$ с умеренно выраженной тенденцией к росту (Тпр. = +1,2%

и +1,5%, соответственно; $p < 0,001$) в обоих регионах. Максимальные показатели инцидентности ЗНО зарегистрированы среди населения в возрасте 65–84 года. Наибольший прирост инцидентности ЗНО в Прииртышье и Оренбуржье был выявлен в возрастных группах 30–39 и старше 80 лет (Тпр. = +1,4%, +2,5% и Тпр. = +1,3%, +1,3% соответственно; $p < 0,001$).

Заключение.

Инцидентность ЗНО в Оренбургской области в целом выше, чем в Омской, хотя оба региона характеризуются специфическими тенденциями в заболеваемости. Полученные результаты свидетельствуют о наиболее значимом за 10-летний период приросте инцидентности ЗНО в возрасте старше 80 лет, причем более выраженном в Омском регионе в сравнении с Оренбуржьем.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, инцидентность, возрастные группы, Омская область, Оренбургская область.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено в соответствии с Государственным заданием Министерства здравоохранения Российской Федерации №056-00031-21 (НИР 64.6-2021 «Разработка риск-ориентированных технологий многоуровневой профилактики алиментарно-зависимых социально-значимых болезней»).

Для цитирования:

Ширлина Н.Г., Колчин А.С., Стасенко В.Л., Климушкин А.В., Вяльцин С.В. Повозрастная инцидентность злокачественных новообразований на территориях Омской и Оренбургской областей – описательное исследование. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 41–46. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-41-46>

*Корреспонденцию адресовать:

Ширлина Наталья Геннадьевна, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, e-mail: shirlina.n@yandex.ru

© Ширлина Н.Г. и др.

ORIGINAL RESEARCH

AGE-RELATED FEATURES OF CANCER INCIDENCE IN OMSK AND ORENBURG REGIONS

NATALIA G. SHIRLINA¹ **, ANDREY S. KOLCHIN¹, VLADIMIR L. STASENKO¹, ALEXEY V. KLIMUSHKIN²,
SERGEY V. VYALTSIN²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

²Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Abstract

English ►

Aim. To assess the age-related cancer incidence in Omsk and Orenburg Regions.

Materials and Methods. We analysed the statistical reports (form 7) obtained from the health authorities of Omsk and Orenburg Regions from 2010 to 2019.

Results. Age-specific indicators of cancer incidence in the indicated regions differed significantly ($p < 0.001$). In the Omsk Region, cancer incidence showed a 65-fold increase with age (from 20 to 79 years), reaching the maximum values at the age of 75-79 years and then decreasing in subjects > 80 years of age ($p < 0.05$). In the Orenburg region, age-related incidence rates increased 95-fold from 20 to 79 years, reaching a maximum level in the age group of 70-79 years, that was also followed by a decrease in the population over 80 years of age ($p < 0.05$). Trends in cancer incidence in Omsk and Orenburg Regions were similar to those in Russia, yet the rate was 1.4-1.8-fold lower. Cancer incidence in both regions had a moderate upward trend (increment of 1.2% and 1.5%, respectively; $p < 0.001$). The

highest increase in cancer incidence was detected in subjects between 30 and 39 years and over 90 years of age (Omsk and Orenburg Regions, increment of 1.4% and 2.5%; 1.3% and 1.3%, respectively; $p < 0.001$).

Conclusions. Cancer incidence in the Orenburg Region significantly exceeds that in the Omsk region, yet both of the regions are characterised by the specific trends. We found the most significant increase in cancer incidence in subjects > 80 years of age over the last decade, which was more pronounced in the Omsk Region in comparison with the Orenburg Region.

Keywords: cancer, incidence, age groups, Omsk region, Orenburg region.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was carried out in accordance with the State Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00031-21 (NIR 64.6-2021 "Development of risk-oriented technologies for multilevel prevention of alimentary-dependent socially significant diseases").

For citation:

Natalia G. Shirлина, Andrey S. Kolchin, Vladimir L. Stasenko, Alexey V. Klimushkin, Sergey V. Vyaltzin. Age-related features of cancer incidence in Omsk and Orenburg Regions. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 41-46. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-41-46>

****Corresponding author:**

Dr. Natalia G. Shirлина, 12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation, 644099, e-mail: shirlina.n@yandex.ru

© Dr. Natalia G. Shirлина et al.

Онкологическая патология вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями во многом формирует структуру неинфекционной заболеваемости населения Российской Федерации. Однако по субъектам страны показатели инцидентности ЗНО существенно варьируют.

В 2019 году в РФ в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости ведущими локализациями являлись: кожа (13,1%, с ме-

ланомой – 15,0%), молочная железа (11,6%), трахея, бронхи, легкое (9,4%), ободочная кишка (7,1%), предстательная железа (7,1%) [1].

С 2009 по 2019 гг. в РФ заболеваемость злокачественными новообразованиями увеличилась как в общих - с 355,84 до 436,34 ‰_{0000} (Тпр. = + 2,14%), так и в стандартизованных показателях – с 227,37 до 249,54 ‰_{0000} (Тпр. = + 1,04%) [1].

Отмечается снижение возраста лиц с впервые выявленным онкологическим заболеванием. В сравнении с 2000 годом, когда большая часть случаев ЗНО регистрировалось в возрастной группе 50–70 лет, в 2019 году впервые диагностированная онкопатология выявлялась преимущественно у 40–59 летних [1, 2].

Варьирование показателей инцидентности по субъектам РФ могут указывать на особенности распространенности в населении факторов риска развития ЗНО.

Сравниваемые субъекты Российской Федерации схожи по характеристикам населения. Численность населения Оренбургской области по данным Росстата на 2020 год составляет 1 956 835 человек, плотность населения – 15,82 чел./км², городское население составляет 60,64 %. Численность населения Омской области составляет 1 926 665 человек, плотность населения – 13,65 чел./км², городское население – 72,92 %.

Цель исследования

Оценка повозрастной инцидентности онкологической патологии у населения, проживающего в Оренбургской и Омской областях.

Материалы и методы

Проведено описательное эпидемиологическое исследование инцидентности злокачественных новообразований на территориях Омской и Оренбургской областей за период с 2010 по 2019 гг.

Проводился расчет общих («грубых»), по-возрастных показателей инцидентности ЗНО

(на 100 тыс. населения), 95 % доверительных интервалов (ДИ), темпа прироста (снижения) за период.

Для расчета показателей инцидентности использовались сведения на основе сведений статистических отчетов (форма 7) органов здравоохранения и Федеральной службы государственной статистики о численности населения субъектов. Проверка статистических гипотез проводилась с заданным критическим уровнем значимости равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием приложения Excel пакета Microsoft Office.

Результаты и обсуждение

За 10-летний период в Омской и Оренбургской областях было зарегистрировано, соответственно, 89313 и 90433 случаев ЗНО [2–11].

Среднегодовые показатели инцидентности ЗНО в общих («грубых») показателях в сравниваемых субъектах различались: в Прииртышье – 452,1 ‰ [95% ДИ 449,2 ÷ 455,0], в Оренбуржье – 478,3 ‰ [95% ДИ 475,3 ÷ 481,3], (рисунок 1, таблица 1). На изученных территориях темпы прироста инцидентности ЗНО были ниже (таблица 1), чем по Российской Федерации (Тпр. = +2,14%, p<0,05).

Тенденции в повозрастной инцидентности ЗНО на сравниваемых территориях имели схожие характеристики. Инцидентность ЗНО в возрасте от 20 до 79 лет увеличивалась (в Прииртышье в 65 раз, в Оренбуржье в 95 раз), с максимальными значениями в возрасте 75–79 лет и последующим существенным снижением

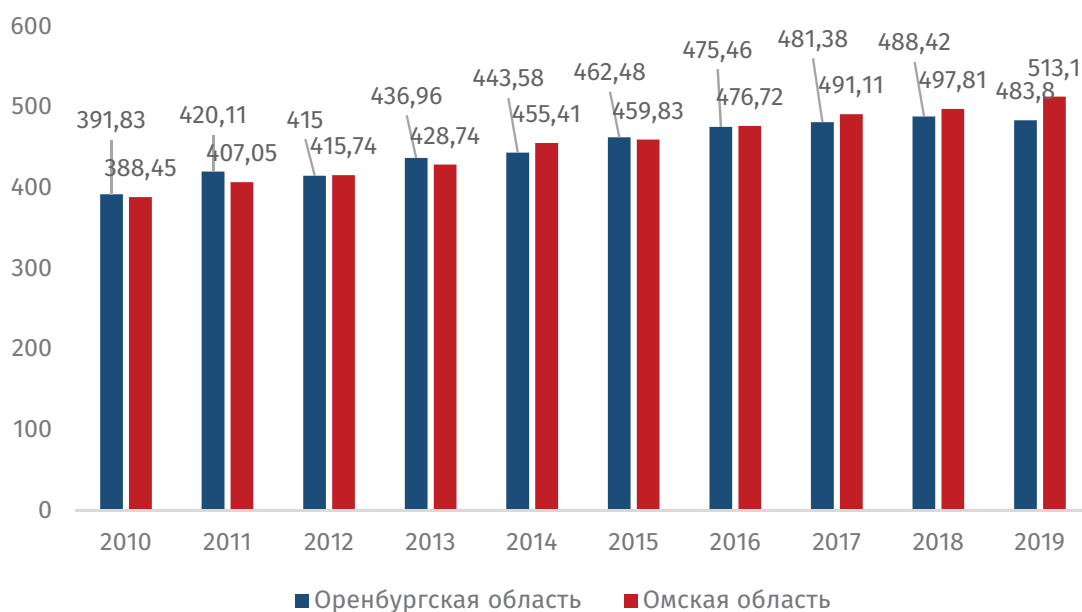


Рисунок 1.

Динамика инцидентности злокачественных новообразований («грубые» показатели) в Омской и Оренбургской областях за период 2010–2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 1.

Cancer incidence (crude indicators) in Omsk and Orenburg Regions during 2010–2019 (per 100,000 population)

показателя в группе старше 80 лет ($p < 0,05$). В Оренбургской области повозрастные показатели инцидентности в интервале от 20 до 79 лет увеличились в 95 раз, достигнув максимального уровня в возрастной группе 70–79 лет с последующим снижением у лиц старше 80 лет ($p < 0,05$).

Вместе с тем, уровень и динамика инцидентности ЗНО в разных возрастных группах в Омской и Оренбургской областях имела отличия (таблица 1).

В динамике за изученный период в группе 20–29 лет инцидентность ЗНО в Оренбургской области оставалась неизменной, в то время, как в Омском регионе – имела умеренно выраженную тенденцию к снижению ($T_{сн.} = -0,02\%$ ($p > 0,05$) и $-1,6\%$ ($p < 0,001$), соответственно; таблица 1). Среднемноголетние показатели были сопоставимыми: в Прииртышье – $36,1^{0}_{0000}$ (ДИ $33,9 \div 38,3$), в Оренбуржье – $34,3^{0}_{0000}$ (ДИ $32,2 \div 36,4$).

Темпы прироста инцидентности на исследуемых территориях в возрастной группе 30–39 лет существенно не различались. Данный показатель имел умеренно выраженную тенденцию к росту и в Оренбургской, и в Омской области ($T_{пр.} = +1,3\%$ и $+1,4\%$, соответственно, $p < 0,001$; таблица 1) при среднемноголетних значениях $105,9$ (ДИ $102,2 \div 109,6$) и $113,5^{0}_{0000}$ (ДИ $109,6 \div 117,4$), соответственно ($p < 0,01$).

В возрастной группе 40–49 лет инцидентность ЗНО имела тенденцию к росту как в Оренбургской, так и в Омской области ($T_{пр.} = +0,6\%$ и $T_{пр.} = +0,7\%$, соответственно; $p < 0,001$; таблица 1) при среднемноголетних уровнях $276,4$ (ДИ $270,1 \div 282,7$) и $284,4^{0}_{0000}$ (ДИ $278,1 \div 290,7$), соответственно.

За 2010–2019 гг. темпы прироста инцидентности ЗНО в группе населения 50–59 лет составляли в Оренбургской области $0,3\%$, в Омской области $0,4\%$ ($p < 0,001$; таблица 1). Среднемноголетние показатели $647,9^{0}_{0000}$ (ДИ $638,8 \div 657,0$) и $673,4^{0}_{0000}$ (ДИ $664,1 \div 682,7$; $p < 0,001$).

В возрастной группе 60 – 69 лет инцидентность ЗНО в Омской области увеличивалась в 2 раза быстрее по сравнению с Оренбуржьем ($T_{пр.} = +0,9\%$ и $+0,4\%$, соответственно, $p < 0,001$; таблица 1). Среднемноголетние показатели на сравниваемых территориях составили, соответственно, $1356,4^{0}_{0000}$ (ДИ $1288,6 \div 1424,2$) и $1296,8^{0}_{0000}$ (ДИ $1280,7 \div 1312,9$; $p < 0,001$).

Однонаправленную тенденцию имела инцидентность в изучаемых субъектах РФ в возрастной группе 70–79 лет ($T_{пр.} = +1,1\%$ и $+1,0\%$, соответственно, $p < 0,001$; таблица 1). Среднемноголетние показатели составили в Оренбуржье $1830,1^{0}_{0000}$ (ДИ $1806,7 \div 1853,5$) и $1794,2^{0}_{0000}$ (ДИ $1771,3 \div 1817,1$) в Прииртышье ($p < 0,05$).

Таблица 1.

Динамика повозрастной инцидентности ЗНО среди населения Омской и Оренбургской областей за период 2010–2019 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста)

Table 1.

Age-related cancer incidence in Omsk and Orenburg Regions during 2010–2019 (per 100,000 population of the corresponding age)

Возрастная группа, лет Age group, years	Область Region	Год Year										За период Average	Темп прироста/ снижения Increment/ decrement	p
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019			
0–19	Оренбургская Orenburg	13,3	14,5	13,8	13,1	13,9	12,2	10,8	11,8	11,4	14,6	13,0	-0,7	>0,05
	Омская Omsk	10,2	13,6	20,3	21,2	18,1	17,8	20,7	15,6	14,2	15,6	17,6	0,5	>0,05
20–29	Оренбургская Orenburg	36,3	33,7	30,3	37,5	30,0	33,7	40,6	34,3	36,1	30,5	34,3	-0,02	>0,05
	Омская Omsk	33,6	32,1	34,7	48,0	46,1	50,8	33,9	30,0	31,0	20,6	36,1	-1,6	<0,001
30–39	Оренбургская Orenburg	81,8	99,1	99,7	115,3	105,1	110,4	106,3	107,0	110,7	123,5	105,9	1,3	<0,001
	Омская Omsk	95,3	96,1	95,5	118,5	115,1	143,7	117,7	115,3	114,4	123,4	113,5	1,4	<0,001
40–49	Оренбургская Orenburg	246,8	263,9	273,5	282,2	261,1	306,2	283,1	277,9	291,7	277,8	276,4	0,6	<0,001
	Омская Omsk	253,4	240,1	241,6	319,6	317,0	352,3	279,2	276,7	279,5	289,7	284,4	0,7	<0,001
50–59	Оренбургская Orenburg	618,6	638,9	624,6	662,9	623,6	643,6	696,7	683,2	685,8	601,3	647,9	0,3	<0,001
	Омская Omsk	587,7	626,3	600,7	754,9	779,7	773,7	717,6	709,2	683,7	604,4	673,4	0,4	<0,001
60–69	Оренбургская Orenburg	1263,3	1263,6	1196,5	1262,4	1322,8	1342,6	1340,5	1335,3	1339,4	1301,1	1296,8	0,4	<0,001
	Омская Omsk	1250,1	1246,2	1218,3	1369,5	1553,3	1451,9	1636,5	1410,3	1400,8	1418,2	1356,4	0,9	<0,001
70–79	Оренбургская Orenburg	1712,4	1691,8	1711,4	1696,7	1815,6	1862,7	1885,2	1911,2	2017,0	1996,8	1830,1	1,1	<0,001
	Омская Omsk	1583,0	1691,2	1716,2	1801,9	1803,0	1770,8	1836,7	1848,1	1932,4	1965,8	1794,2	1,0	<0,001
> 80	Оренбургская Orenburg	1544,1	1587,6	1433,9	1556,5	1604,1	1628,0	1733,3	1819,4	1844,0	1856,0	1660,7	1,3	<0,001
	Омская Omsk	1179,5	1471,9	1296,0	1758,2	1685,4	1744,3	1838,6	1996,3	1901,2	1941,6	1681,4	2,5	<0,001
Среднее Average	Оренбургская Orenburg	391,8	420,1	415,0	437,0	443,6	462,5	475,5	481,4	488,4	483,8	478,3	1,2	<0,001
	Омская Omsk	388,5	407,1	415,7	428,7	455,4	459,8	476,7	491,1	497,8	513,1	452,1	1,5	<0,001

В возрастной группе старше 80 лет инцидентность ЗНО имела более выраженную негативную динамику в Омском регионе в отличие от Оренбуржья (Тпр. = +2,5% и +1,3%, соответственно, $p < 0,001$; таблица). Среднемноголетние показатели статистически не различались и составили 1660,7 ‰ (ДИ 1627,8 ÷ 1693,6) и 1681,4 ‰ (ДИ 1651,1 ÷ 1711,7; $p > 0,05$).

Динамика инцидентности на сравниваемых территориях соответствовала таковой в РФ (Тпр. = +2,14%; $p < 0,05$), однако темпы ее изменения были ниже. Полученные результаты по сравниваемым регионам согласуются с международными данными, свидетельствующими о наибольшей инцидентности ЗНО в возрасте 60–79 лет [2–10].

Результаты исследования соответствуют общероссийской тенденции «омоложения» ЗНО [2; 12], о чем свидетельствовал умеренный прирост

инцидентности в возрастной группе 30–39 лет.

Выводы

1. Инцидентность ЗНО в Оренбургской области существенно превышала таковую в Омском регионе ($p < 0,001$).

2. За период 2010–2019 гг. инцидентность ЗНО в Оренбургской и Омской областях имела умеренно выраженную тенденцию к росту (Тпр. = +1,2% и +1,5% соответственно; $p < 0,001$).

3. Максимальные показатели инцидентности ЗНО в сравниваемых субъектах имели место среди населения в возрасте 65–84 года.

4. За изученный период наибольший прирост инцидентности ЗНО в Прииртышье и Оренбуржье был выявлен в возрастных группах 30–39 и старше 80 лет (Тпр. = +1,4%, +2,5% и Тпр. = +1,3%, +1,3%, соответственно; $p < 0,001$).

Литература / References:

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой / Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2020. - 252 с. / Malignancies in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, A.O. Shahzodovoy. - Moscow, 2020. - 252 (in Russian).
2. Аксель, Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году/ Е.М. Аксель, М.И. Давыдов // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – Москва: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. - С. 85 - 106. / Aksel, E. M. Statistics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in 2000/ E. M. Aksel, M. I. Davydov // Malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2000-Moscow: N. N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 2002. - pp. 85-106 (in Russian).
3. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2019. - 250 с. / Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. - Moscow, 2017. - 250 (in Russian).
4. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2018. - 250 с. / Malignancies in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. - Moscow, 2016. - 250 (in Russian).
5. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2017. - 250 с. / Malignancies in Russia in 2016 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. - Moscow, 2015. - 250 (in Russian).
6. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2016. - 250 с. / Malignancies in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. - Moscow, 2014. - 250 (in Russian).
7. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2015. - 250 с. / Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. - Moscow, 2013. - 250 (in Russian).
8. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2014. - 250 с. / Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. - Moscow, 2012. - 250 (in Russian).
9. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2013. - 250 с. / Malignancies in Russia in 2012 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. - Moscow, 2011. - 250 (in Russian).
10. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2012. - 250 с. / Malignancies in Russia in 2011 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. - Moscow, 2010. - 250 (in Russian).

11. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2011. - 250 с./ Malignancies in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. - Moscow, 2009. - 250 (in Russian).
12. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Ширинский В.А./ Повоз-

растная инцидентность рака молочной железы у женского населения Омской области: описательное исследование // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. № 5 (78). С. 49-53./ Age-related incidence of breast cancer in the female population of the Omsk region: a descriptive study / Shirlina N. G., Stasenkov V. L., Shirinsky V. A. // *Epidemiology and vaccine prevention*. 2014. No. 5 (78). pp. 49-53

Сведения об авторах

Ширлина Наталья Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

ORCID: 0000-0003-3523-9997

Колчин Андрей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка.

ORCID: 0000-0001-5149-1784.

Стасенко Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, редактирование.

ORCID: 0000-0003-3164-8734

Климушкин Алексей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0001-8601-9789

Вяльцин Сергей Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицины катастроф ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0002-8597-3391

Статья поступила: 07.01.2021г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Natalia G. Shirlina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3523-9997

Dr. Andrey S. Kolchin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Occupational Health and Pathology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0001-5149-1784.

Prof. Vladimir L. Stasenkov, MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3164-8734

Dr. Alexey V. Klimushkin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Orenburg State Medical University (6, Sovetskaya Street, Orenburg, 460000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0001-8601-9789

Dr. Sergey V. Vyaltzin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Orenburg State Medical University (6, Sovetskaya Street, Orenburg, 460000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-8597-3391

Received: 07.01.2021

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-47-52>

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И РОЛЬ ПЫЛИ КАК ФАКТОРА ПЕРЕДАЧИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

ЧЕЗГАНОВА Е.А.¹, МЕДВЕДЕВА Н.В.², САХАРОВА В.М.³, БРУСИНА Е.Б.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области», г. Кемерово, Россия

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучение динамики заболеваемости инфекциями дыхательных путей в популяции и частоты заносов возбудителей в медицинские организации для оценки риска воздушно-пылевого пути передачи возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное эпидемиологическое исследование динамики заболеваемости острыми респираторными инфекциями, внебольничными пневмониями среди населения Кемеровской области – Кузбасса по данным материалов официальной статистики, предоставленных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области»: формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2004–2020 гг. и 2011–2020 гг. соответственно. Частота госпитализации пациентов с инфекционными заболеваниями, которые могут распространяться с аэрозолями, изучена на основании формы федерального статистического наблюдения № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» за 2020 год. В исследование были включены 10320384 случая острых респираторных инфекций, зарегистрированных в Кемеровской области – Кузбассе с 2004 по 2020 гг. и 145357 случаев внебольничных пневмоний,

зарегистрированных с 2011 по 2020 гг., а также 344703 случая госпитализации взрослых (18 лет и старше) и 75041 случай госпитализации детей в возрасте 0–17 лет включительно. Отбор проб пыли (n=97) осуществлялся в стерильные емкости стерильной перчаткой с внутренней стороны вентиляционных решеток и непосредственно прилежащих к ним частей воздухопроводов вытяжных вентиляционных систем в различных медицинских организациях. Бактериальный состав пыли изучен с помощью биохимического анализатора VITEK®2 Compact (Франция), присутствие вирусов подтверждалось полимеразной цепной реакцией.

Результаты. Эпидемический процесс инфекций дыхательных путей на территории Кемеровской области – Кузбасса характеризовался высокой интенсивностью (средний показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями (2004 по 2020 гг.) составил 22155,9 ‰), умеренно выраженной тенденцией к росту заболеваемости. Частота госпитализаций пациентов, имеющих заболевания дыхательных путей инфекционной природы, составила 207,14 на 1000 госпитализированных пациентов, т.е. каждый пятый пациент имел заболевания дыхательной системы, возбудители которых могли быть переданы через воздух. При этом показатель у детей в 1,63 раза выше, чем у взрослых (304,15 и 186,02 соответственно). По данным

Для цитирования:

Чезганова Е.А., Медведева Н.В., Сахарова В.М., Брусиная Е.Б. Эпидемический процесс инфекций дыхательных путей и роль пыли как фактора передачи мультирезистентных микроорганизмов в медицинских организациях. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 6(1): 47–52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-47-52>

*Корреспонденцию адресовать:

Чезганова Евгения Андреевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; e-mail: echezganova1994@mail.ru

©Чезганова Е.А. и др.

мониторинга антимикробной резистентности в 2020 г. доля резистентных к цефотаксиму клещей составила 26,20%. Установлена высокая частота контаминации больничной пыли мультирезистентными микроорганизмами (71,13%).

Заключение. Значительная интенсивность проявлений эпидемического процесса инфекций дыхательных путей среди населения Кемеровской области – Кузбасса, высокая частота госпитализаций в медицинские организации пациентов с заболеваниями дыхательной системы, возбудители которых могут быть переданы через воздух в сочетании с высокой частотой и биоразнообразием контаминирующих больничную пыль мультирезистентных микроорганизмов, свидетельствуют о необходимости дополнительных мер профилактики аэрогенно-

го механизма передачи инфекции.

Ключевые слова: эпидемический процесс, заболеваемость, пневмонии, острые респираторные заболевания, пыль, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, воздушно-пылевой путь передачи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта № 20-415-420004 р_а «Оценка роли пыли угольной промышленности в формировании резервуара мультирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов в больничной среде».

ORIGINAL RESEARCH

EPIDEMIC PROCESS OF RESPIRATORY INFECTIONS AND PARTICULATE MATTER AS A ROUTE FOR TRANSMISSION OF MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS IN MEDICAL ORGANISATIONS

EVGENIA A. CHEZGANOVA^{1*}, NINA V. MEDVEDEVA², VERA M. SAKHAROVA³, ELENA B. BRUSINA¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo Regional Center for Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation

³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study the trends in the prevalence of respiratory tract infections in the population of Kemerovo Region and to interrogate the particulate matter as a possible route for the transmission of multidrug-resistant microorganisms into medical organisations.

Materials and Methods. We investigated the prevalence of acute respiratory infections and community-acquired pneumonia among the population of Kuzbass (Kemerovo Region) according to the official medical records collected from 2004 to 2020. The study included 10,320,384 cases of acute respi-

ratory infections, 145,357 cases of community-acquired pneumonia, 344,703 hospitalisations of the adults (subjects ≥ 18 years of age) and 75,041 hospitalisations of children (< 18 years of age). Collection of particulate matter samples ($n = 97$) was performed using sterile gloves and containers from ventilation grilles and adjacent air ducts of the exhaust ventilation systems in various healthcare settings. Bacterial composition of the dust was examined using a VITEK 2 Compact biochemical analyzer. Viral diversity was screened by polymerase chain reaction.

Results. Over the study period, respiratory infections were common in Kemerovo Region

For citation:

Evgenia A. Chezganova, Nina V. Medvedeva, Vera M. Sakharova, Elena B. Brusina. Epidemic process of respiratory infections and particulate matter as a route for transmission of multidrug-resistant microorganisms in medical organisations. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(1): 47-52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-47-52>.

**Corresponding author:

Dr. Evgenia A. Chezganova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. e-mail: echezganova1994@mail.ru
©Dr. Evgenia A. Chezganova et al.

(average prevalence 22,155.9 per 100,000 population) and showed an increasing incidence. Frequency of respiratory infections among the hospitalised patients was 207.14 per 1,000, being 1.63-fold higher in children than in adults (304.15 and 186.02, respectively). In 2020, the proportion of cefotaxime-resistant *Klebsiella* spp. was 26.20% that was strikingly high compared to 2019. Hospital particulate matter frequently (71.13% samples) harboured multidrug-resistant microorganisms.

Conclusions. High prevalence and morbidity from respiratory infections in Kemerovo Region are combined with high prevalence and biodiversity of airborne microorganisms, in particular multi-

drug-resistant microbes contaminating the hospital particulate matter.

Keywords: epidemic process, prevalence, community-acquired pneumonia, acute respiratory infections, particulate matter, healthcare-associated infections, airborne transmission.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research and Kemerovo Region «Coal-derived particulate matter as a possible reservoir of multidrug-resistant microorganisms in a hospital environment», project number № 20-415-420004.

Введение

Процесс распространения больничных патогенов и формирования в стационаре резервуара мультирезистентных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), часто инициируется заносом возбудителей в медицинскую организацию. Вероятность заносов зависит, в свою очередь, от активности эпидемического процесса инфекций с аэрогенным механизмом передачи возбудителей в популяции [1, 2]. Инфекции органов дыхания представляют одну из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем и занимают первое место в структуре инфекционной заболеваемости [3, 4].

Возбудителями острых респираторных вирусных инфекций являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, энтеровирусы, респираторно-синцитиальный вирус, пикорнавирусы, коронавирусы [4, 5]. Этиологическими агентами внебольничных пневмоний выступают *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибы рода *Candida* и др. [6].

В ранее проведенном нами исследовании показана возможность сохранения возбудителей, адсорбированных на наноразмерных частицах пыли внутренней части решеток вытяжных вентиляционных систем, их возврат с горизонтальными и вертикальными воздушными потоками в больничную среду палат пациентов [7]. Как правило, исследования больничной среды концентрированы на воздухе асептических помещений. Обсемененность воздуха больничных палат не нормируется. Вместе с тем, имен-

но в палатах пациент проводит самое длительное время, которое достаточно для колонизации аэрозольными частицами, в том числе и комплексами «пылевая частица–микроорганизм», различных локусов пациентов. Процесс замещения нормальной микрофлоры агрессивными больничными патогенами и циркуляции среди пациентов является обязательным условием при формировании госпитальных клонов возбудителей [8].

Цель исследования

Изучение динамики заболеваемости инфекциями дыхательных путей в популяции и частоты заносов возбудителей в медицинские организации для оценки риска воздушно-пылевого пути передачи возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное эпидемиологическое исследование динамики заболеваемости острыми респираторными инфекциями, внебольничными пневмониями среди населения Кемеровской области – Кузбасса по данным материалов официальной статистики, предоставленных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области»: формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2004–2020 гг. и 2011–2020 гг. соответственно. Частота госпитализации пациентов с инфекционными заболеваниями, которые могут распространяться с аэрозолями, изучена на основании формы федерального статистического наблюдения № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» за 2020 год.

Для изучения уровня, многолетней и внутри-годовой динамики заболеваемости острыми респираторными инфекциями и внебольничными пневмониями в исследование были включены 10320384 случая острых респираторных заболеваний, зарегистрированных в Кемеровской области – Кузбассе с 2004 по 2020 гг., и 145357 случаев внебольничных пневмоний, зарегистрированных с 2011 по 2020 гг.

Для изучения частоты госпитализации пациентов с инфекциями дыхательных путей в исследование включены 344703 случая госпитализации взрослых (18 лет и старше) и 75041 случай госпитализации детей в возрасте 0–17 лет включительно.

Статистическая обработка проводилась с учетом характера распределения полученных данных. Доверительные интервалы вычислялись для доверительной вероятности 95 %. Различия между показателями оценивались при помощи критерия χ^2 при уровне доверительных значений $p < 0,05$. Использован эпидемиологический калькулятор WINPEPI (v. 11.65).

Результаты и их обсуждение

Средний показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями с 2004 по 2020 гг. составил 22155,9 ‰ и в отдельные годы различался в 1,5 раза с максимальным значением показателя 26858,5 ‰ в 2017 г. и ми-

нимальным – 18457,9 ‰ в 2005 г. ($p=0,0001$). Заболеваемость острыми респираторными инфекциями в Кемеровской области – Кузбассе с 2009 года в течение 11 лет превышала заболеваемость по России и в многолетней динамике характеризовалась умеренно выраженной тенденцией к росту ($T = 25,3\%$, среднегодовой темп прироста = 1,5%) (рисунок 1).

Не выявлено выраженных циклических колебаний с 2004 по 2020 гг. Однако очевидна тенденция к снижению заболеваемости острыми респираторными инфекциями с 2017 года, которая связана с организацией широкомасштабной прививочной кампании против гриппа, пневмококковой инфекции [9].

Уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями детей до 17 лет (84490,39 ‰) более, чем в 11 раз превышал заболеваемость взрослых (7556,0 ‰ , $p=0,0001$). Наиболее высокая заболеваемость регистрировалась в возрастных группах от 1 до 2 лет (средний показатель заболеваемости – 156722,0 ‰).

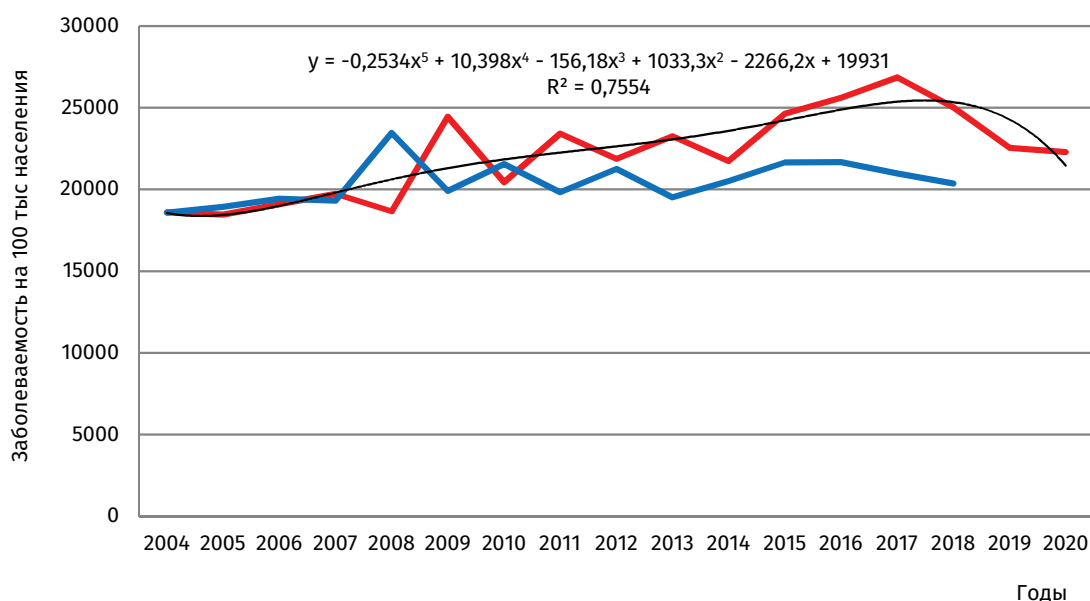
В период 2004–2019 гг. наибольшее количество случаев заболевания регистрировалось с января по апрель с максимальным уровнем заболеваемости в феврале – 49322,1 ‰ . В июле зафиксирован самый низкий показатель заболеваемости – 12742,1 ‰ при среднемесечном – 29404 ‰ ($p=0,001$).

Рисунок 1.

Многолетняя динамика заболеваемости острыми респираторными инфекциями населения в Кемеровской области – Кузбасса с 2004 по 2020 гг. (‰ на 100 000)

Figure 1.

Prevalence of acute respiratory infections in Kemerovo Region from 2004 to 2020 (per 100,000 population)



Примечание:

Note:

- Заболеваемость острыми респираторными инфекциями в Кемеровской области – Кузбассе (Prevalence of acute respiratory infections in Kemerovo Region)
- Заболеваемость острыми респираторными инфекциями в Российской Федерации (Prevalence of acute respiratory infections in Russian Federation)

Средний показатель заболеваемости внебольничными пневмониями с 2011 по 2020 гг. составил 697,3 ‰_{0000} и в отдельные годы различался в 2,5 раза, с максимальным значением показателя 1537,1 ‰_{0000} в 2020 г. и минимальным – 611,4 ‰_{0000} в 2011 г. ($p=0,0001$), выраженной тенденцией к росту. Уровень заболеваемости внебольничными пневмониями детей до 17 лет (881,5 ‰_{0000} в 1,4 раза превышал заболеваемость взрослых (650,8 ‰_{0000} , ($p=0,0001$). Если с 2011 по 2019 гг. максимальные показатели заболеваемости регистрировались среди детей в возрасте от 1 до 2 лет (средний показатель заболеваемости 1945,9), то в 2020 году наиболее высокая заболеваемость регистрировалась среди взрослого населения (1842,0 ‰_{0000}).

Таким образом, очевидна высокая интенсивность проявлений эпидемического процесса инфекций дыхательных путей среди населения Кемеровской области – Кузбасса.

Частота госпитализаций пациентов, имеющих заболевания дыхательных путей инфекционной природы, составила 207,14 на 1000 пациентов, т.е. каждый пятый пациент имел заболевания дыхательной системы, возбудители которых могут быть переданы через воздух. При этом показатель у детей был в 1,63 раза выше, чем у взрослых (304,15 и 186,02 соответственно), $p<0,001$. (Частота госпитализаций с острыми респираторными вирусными инфекциями верхних дыхательных путей у детей в 10,62 раза выше, чем у взрослых (108,94 и 9,97 на 1000 госпитализированных соответственно, $p<0,001$), а острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей – в 34,78 раза выше (77,80 у детей и 2,24 у взрослых на 1000 госпитализированных, $p<0,001$). Подавляющее большинство этих пациентов получало антимикробную терапию. По данным мониторинга антимикробной резистентности в 2020 г. доля резистентных к цефотаксиму клебсиелл составила 26,20% (исследовано 6339 штаммов, 1661 из них были резистентны к цефотаксиму).

При исследовании частоты контаминации больничной пыли выявлено, что в 69 пробах пыли из 97 исследованных присутствовали микроорганизмы (71,13%, 95%ДИ [61,91–79,21]). Разнообразие бактерий представлено 21 родом с выраженным преобладанием в структуре грамотрицательных бактерий 76,74%, 95%ДИ [61,37–88,24] над грамположительными –23,26%, 95%ДИ [11,36–38,63] с высокой частотой мультирезистентных форм (69,44%, 95%ДИ [51,89–83,65]) и образованием биопленок в 48% случаев (95%ДИ [31,39–65,57]). Были идентифицированы *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus hominis* ssp. *hominis*, *Micrococcus* spp., *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus durans*, *Moraxella lacunata*, *Raoultella ornithinolytica*, *Rhizobium radiobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Kluyvera intermedia*, *Pantoea*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella testudinis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola*, *Aeromonas sobria*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Brevundimonas diminuta*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Shewanella putrefaciens*, *Serratia plymuthica*, *Bordetella bronchiseptica*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Chromobacterium violaceum*, *Cronobacter dublinensis*.

Заключение

Значительная интенсивность проявлений эпидемического процесса инфекций дыхательных путей среди населения Кемеровской области-Кузбасса, высокая частота госпитализаций в медицинские организации пациентов с заболеваниями дыхательной системы, возбудители которых могут быть переданы через воздух, в сочетании с высокой частотой и биоразнообразием контаминирующих больничную пыль мультирезистентных микроорганизмов, свидетельствуют о необходимости дополнительных мер профилактики аэрогенного механизма передачи инфекции.

Литература / References:

1. Наголкин А.В., Володина Е.В., Загидуллов М.Ф., Акимкин В.Г., Борисоглебская А.П., Сафатов А.С., Кузин В.В., Дмитриева В.А. Современные научные и практические тенденции в области обеззараживания воздуха в медицинских организациях. *ЗНУСО*. 2016;(2):47-51 [Nagolkin AV, Volodina EV, Zagidullov MF, Akimkin VG, Borisoglebskaya AP, Safatov AS, Kuzin VV, Dmitrieva VA. Modern scientific and practical trends in air disinfection in medical facilities. *ZNISO*. 2016;(2):41-51 (in Russ.).]
2. Шестопалов Н.В., Скопин А.Ю., Федорова Л.С., Гололобова Т.В. Совершенствование методических подходов к управлению риском распространения инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя. *Анализ риска здоровью*. 2019;(1):84-92 [Shestopalov NV, Skopin AYU, Fedorova LS, Gololobova TV. Developing methodical approaches to managing risks of airborne infections with aerosol contagion. *Health risk analysis*. 2019;(1):84-92. (in Russ.).] <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.1.09>

3. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2019 году. Государственный доклад. Ссылка активна на 07.03.2021 [O sanitarno-jeperidemiologicheskoj obstanovke v Rossijskoj Federacii v 2019 godu. Gosudarstvennyj doklad]. Available at: <http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/documents.php>
4. Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Воронцова В.А., Уварова А.В. Заболеваемость гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмонией населения Центрального административного округа г. Москвы и вакцинопрофилактика в 2012 – 2016 гг. *Пульмонология*. 2017;27(6):732-739 [Gruzdeva O.A., Bilichenko T.N., Vorontsova V.A., Uvarova A.V. Morbidity of influenza, other acute respiratory viral infections and pneumonia in population of the Central district of Moscow, 2012 - 2016, and vaccine prevention. *Russian Pulmonology*. 2017;27(6):732-739. (in Russ.).] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739>
5. Орлова Н.В., Чукаева И.И. Современные подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей. *Медицинский Совет*. 2017;(5):58-64 [Orlova NV, Chukaeva II. Modern approaches to therapy of acute respiratory viral infections of the upper respiratory tract. *Medical Council*. 2017;(5):58-64. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-58-64>
6. Чубукова О.А., Шкарин В.В. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний с сочетанной этиологией. *Медицинский альманах*. 2017;4(49):149-156 [Chubukova OA, Shkarin VV. Features of epidemiology of community-acquired pneumonia with a combination of etiology. *Medicinskiy al'manah*. 2017;4(49):149-156. (in Russ.).]
7. Чезганова Е.А., Ефимова А.Р., Сахарова В.М., Ефимова А.Р., Созинов С.А., Исмагилов З.Р., Брусина Е.Б. Оценка роли пыли в формировании резервуара мультирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов в отделениях хирургического профиля. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;1(5):15-25 [Chezganova EA, Efimova OS, Sakharova VM, Efimova AR, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Brusina EB. Particulate matter as a possible reservoir of multidrug-resistant microorganisms in surgical healthcare settings. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;1(5):8-14. (in Russ.).] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-8-14>
8. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Ряпис Л.А., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В. Госпитальный штамм – непознанная реальность. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013;1(68):30-35 [Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, Kovalishena OV, Ryapis LA, Stasenkov VL, Fel'dblum IV, Shkarin VV. Hospital strain - mysterious reality. 2013;1(68):30-35. (in Russ.).]
9. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Гембицкая Т.Е., Петрова М.А., Козырев А.Г., Куликов В.Д., Черменский А.Г., Шкляревич Н.А. Внебольничная пневмония в Санкт-Петербурге: основные итоги и тенденции в 2009-2016 гг. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2018;62(5):228-233 [Titova ON, Kuzubova NA, Gembitskaya TE, Petrova MA, Kozyrev AG., Kulikov V.D., Chermenskiy A.G., Shklyarevich N.A. Community-acquired pneumonia in St. Petersburg: main results and trends in 2009–2016. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2018;62(5):228-233. (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2018-62-5-228-233>

Сведения об авторах

Чезганова Евгения Андреевна, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

Вклад в статью: сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-0770-0993

Медведева Нина Владимировна, кандидат медицинских наук, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области», заведующий эпидемиологическим отделом (650002, г. Кемерово, пр. Шахтеров, 20). **Вклад в статью:** сбор материала по заболеваемости, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0002-5812-2997

Сахарова Вера Михайловна, врач-бактериолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Вклад в статью: микробиологическое исследование образцов пыли.

ORCID: 0000-0002-7458-0621

Брусина Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения работы, анализ результатов.

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Статья поступила: 19.02. 2021г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Evgenia A. Chezganova, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed a data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0770-0993

Dr. Nina V. Medvedeva, MD, PhD, Head of the Department of Epidemiology, Kemerovo Regional Center of Hygiene and Epidemiology, (20, Shakhтеров Prospekt, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-5812-2997

Dr. Vera M. Sakharova, MD, Bacteriologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed a microbiological analysis.

ORCID: 0000-0002-7458-0621

Prof. Elena B. Brusina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Received: 19.02.2021

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-53-59>

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКЗОПОЛИСАХАРИДОВ БИФИДОБАКТЕРИЙ

ЗАХАРОВА Ю. В.* , ЛЕВАНОВА Л. А., ОТДУШКИНА Л. Ю.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Продукция экзополисахаридов (ЭПС) является широко распространенным фенотипическим признаком у многих комменсальных и патогенных микроорганизмов. Активное изучение ЭПС у бифидобактерий связано с обнаружением кластера генов *eps*. ЭПС у микроорганизмов рода *Bifidobacterium* являются гетерополисахаридами. У большинства бифидобактерий они состоят из трех моносахаридов: D-глюкозы, D-галактозы и L-рамнозы. У *B. animalis subsp. lactis* присутствует манноза, у *B. adolescentis* и *B. longum subsp. longum* обнаружена 6-дезокситеалаза. Число повторяющихся единиц в полимерах является штаммовой характеристикой. Предшественниками мономеров являются глюкоза-1-фосфат и фруктоза-6-фосфат, синтез осуществляется через промежуточную стадию образования нуклеотид-сахаров. В полимеризации и секреции полимеров у бифидобактерий участвуют две системы – это АВС-транспортеры и флиппаза-полимеразный комплекс (Wzx/Wzy-зависимый путь).

ЭПС выполняют многочисленные функции. Они защищают бифидобактерии от агрессивных секретов желудочно-кишечного тракта, токсических форм кислорода, обеспечивают бактериально-бактериальные взаимодействия, выполняют роль рецепторов для адсорбции фагов. ЭПС используются другими членами кишечной микробиоты в качестве субстратов для питания, т.е. бифидобактерии регулируют состав и метаболическую активность кишеч-

ных микроорганизмов. ЭПС-продуцирующие штаммы проявляют выраженный антибактериальный эффект за счет связывания условно-патогенных и патогенных бактерий. ЭПС могут выступать в качестве микроб-ассоциированных молекулярных паттернов во взаимодействии с клетками макроорганизма. Поэтому в экологической и медицинской микробиологии актуальными являются исследования структурно-функциональных особенностей ЭПС как фактора взаимодействия бифидобактерий с макроорганизмом и с другими микросимбионтами в многокомпонентном кишечном сообществе.

Многочисленные функции ЭПС предопределили возможность использования данных полимеров бифидобактерий в качестве пребиотиков или в составе симбиотиков. Основным ограничением является низкий выход целевого продукта при культивировании ЭПС-продуцирующих штаммов. Поэтому перспективны исследования, направленные на поиск новых штаммов-продуцентов ЭПС среди бифидобактерий и создание благоприятных технологических условий, способствующих продукции этих полимеров.

Ключевые слова: экзополисахариды, бифидобактерии, функции, кишечный микробиом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источника финансирования.

Для цитирования:

Захарова Ю. В.*, Леванова Л. А., Отдушкина Л. Ю. Фундаментальные и прикладные аспекты исследования экзополисахаридов бифидобактерий. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 53-59. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-53-59>

*Корреспонденцию адресовать:

Захарова Юлия Викторовна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: yvz@bk.ru
© Захарова Ю.В. и др.

REVIEW ARTICLES

**BIFIDOBACTERIAL EXOPOLYSACCHARIDES:
A BRIEF REVIEW**

YULIYA V. ZAKHAROVA **, LYUDMILA A. LEVANOVA, LARISA YU. OTDUSHKINA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Exopolysaccharide (EPS) production is a widespread phenotypic trait in many commensal and pathogenic microorganisms. In bifidobacteria, the discovery of the *eps* gene cluster propelled the multiple studies of their EPS, which represent heteropolysaccharides and generally consist of three monosaccharides: D-glucose, D-galactose, and L-rhamnose. EPS of *B. animalis subsp. lactis* additionally contains mannose while EPS of *B. adolescentis* and *B. longum subsp. longum* contains 6-deoxytealose. The number of repeat units in bifidobacterial EPS is a strain-characteristic feature. Precursors of the indicated EPS monomers are glucose-1-phosphate and fructose-6-phosphate, and the synthesis involves nucleotide sugar intermediates. Two molecular systems are implicated in polymerisation and polymer secretion in bifidobacteria: ABC transporters and flippase polymerase complex (Wzx/Wzy-dependent pathway).

EPS perform numerous functions. They protect bifidobacteria from aggressive gastrointestinal milieu and reactive oxygen species, provide a scaffold for the bacterial-bacterial interactions,

and act as the receptors for phage adsorption. Further, EPS are used by the other members of the gut microbiota as substrates for nutrition, i.e. bifidobacteria regulate the composition and metabolic activity of intestinal microorganisms. Therefore, EPS-producing strains exhibit pronounced antibacterial effects due to the binding of opportunistic and pathogenic microbes. Finally, EPS can act as pathogen-associated molecular patterns.

Beneficial effects of bifidobacterial EPS determined the possibility of their use as prebiotics or as a part of symbiotics. The main limitation in this regard is the low yield of the target product when culturing EPS-producing strains. Therefore, current research is aimed at finding novel EPS-producing strains among the bifidobacteria and creating favorable technological conditions that promote EPS production.

Keywords: exopolysaccharides, bifidobacteria, functions, intestinal microbiome.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Yuliya V. Zakharova, Lyudmila A. Levanova, Larisa Yu. Otdushkina. Bifidobacterial exopolysaccharides: a brief review. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 53-59. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-53-59>

****Corresponding author:**

Yuliya V. Zakharova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: yvz@bk.ru
© Dr. Yuliya V. Zakharova et al.

Введение

Экзополисахариды – это углеводные полимеры, присутствующие в виде внеклеточного слоя и окружающие клетки растений и животных, включая микроорганизмы [1]. В настоящее время микробные экзополисахариды (ЭПС) стали привлекать внимание ученых благодаря их большому медицинскому, фармацевтическому и промышленному потенциалу. Поиск штаммов, продуцирующих ЭПС, особенно активно осуществляется для производства ферментированных молочных продуктов, так как

эти полимеры положительно влияют на вязкость, текстуру готовой продукции и повышают ее биологическую ценность [2, 3]. В связи с этим функциональная активность, биологические эффекты, условия их продукции наиболее подробно описаны у молочнокислых микроорганизмов, в частности у представителей рода *Lactobacillus* [3, 4]. Однако исследования механизмов взаимодействия микробиоты в многокомпонентных сообществах показали, что продукция ЭПС является широко распространенным фенотипическим признаком у многих ми-

кроорганизмов, а высокие энергозатраты на их синтез наводят на мысль о важности и значимости ЭПС не только для комменсальных, но и патогенных бактерий [5, 6].

Бифидобактерии, как и лактобациллы, являются облигатными представителями кишечного микробиома, оказывающими положительное влияние на гомеостаз человека [7]. Они также широко используются в качестве промышленных штаммов при производстве продуктов функционального назначения. Несмотря на то, что с таксономической точки зрения род *Bifidobacterium* (относится к типу *Actinobacteria*) далек от лактобациллярной группы (относящейся к типу *Firmicutes*), эти микроорганизмы имеют общие характеристики – продуцируют молочную кислоту при метаболизме сахаров, обитают в сходных биотопах (слизистая оболочка кишечника животных и человека), имеют мутуалистический тип взаимодействия с макроорганизмом [8]. Появление информации о наличии у бифидобактерий генетических кластеров ЭПС, имеющих равную функциональную гомологию с таковыми у представителей рода *Lactobacillus*, предопределило активное изучение роли ЭПС как фактора взаимодействия бифидобактерий со слизистой кишечника, с другими представителями кишечного микробиома, с мукозальной иммунной системой человека. Поэтому целью настоящего обзора была систематизация современных данных о составе, роли, биологической активности ЭПС у представителей рода *Bifidobacterium*, определение дальнейших перспектив их исследования и использования.

Механизмы синтеза ЭПС у бифидобактерий

Синтезируемые бифидобактериями ЭПС представляют собой молекулы, которые имеют вид преломляющего слоя на поверхности клеток при фазово-контрастной микроскопии. Различные методы электронной микроскопии показывают, что эти полимеры связаны с клеточной стенкой и только некоторые из них высвобождаются в окружающую среду при избытке воспроизводства. Кроме того, о продукции ЭПС свидетельствуют характерные фенотипы колоний, растущие на поверхности агаризованных питательных сред. Мукоидные колонии бифидобактерий имеют округлый, блестящий и гладкий внешний вид, при прикосновении к ним петлей тянутся за ней в виде нитей.

По химическому составу и способу синтеза можно выделить два типа ЭПС: гомополисахариды (Homopolysaccharide-HoPS) и гетерополисахариды (Heteropolysaccharide-HePS) [9]. HoPS строятся из повторяющихся остатков глюкозы (α - и β -глюканы) или фруктозы (β -фруктаны), связанных в различных положениях углерода. В их синтезе участвуют ферменты гликозилгидролазы (Glycosyl-hidrolase - GH): семейство GH 70 или глюкансукразы для α -глюканов и семейство GH 68 или фруктансукразы для β -фруктанов. β -глюканы синтезируются с помощью глюкозилтрансфераз. HePS полимеры имеют более сложный состав, что отражает количество генов, участвующих в их синтезе, которые организованы в кластеры *eps* [10]. Гетерополисахариды построены из повторяющихся единиц, состоящих из трех основных моносахаридов: D-глюкозы, D-галактозы и L-рамнозы. В более низких концентрациях могут присутствовать N-ацетилглюкозамин и N-ацетилгалактозамин, а также различные заместители (например, глицерин или фосфат) [11].

В лабораторных условиях у микроорганизмов были зарегистрированы оба типа полимеров, но у *Bifidobacterium spp.* до настоящего времени были описаны только штаммы, продуцирующие HePS-полимеры [10,12]. Кроме того, в *eps* кластере у большинства молочнокислых бактерий гены в опероне ориентированы в одинаковом направлении, т.е. области различных гликозилтрансфераз, участвующих в синтезе повторяющихся звеньев, расположены в 5' области регуляторных генов, а 3' область генов, кодирует белки для полимеризации и экспорта ЭПС из клетки. У бифидобактерий гены *eps* присутствуют, но нет общей структурной организации этих генов ни среди видов, ни даже среди штаммов [10,13].

Биосинтез ЭПС у бактерий конкурирует с синтезом других структурных молекул и с центральным углеводным обменом [12]. Это объясняет снижение выхода биомассы, получаемой от производственных штаммов лактобацилл и бифидобактерий, продуцирующих ЭПС [14]. Путь биосинтеза ЭПС у бифидобактерий малоизвестен, но в соответствии с функцией белков, кодируемых кластером генов *eps*, можно предположить, что первоначально происходит внутриклеточное образование повторяющихся единиц, для которых требуются предшественники, выступающие в качестве источников моносахаридов. Предшественниками сахаров яв-

ляются глюкоза-1-фосфат и фруктоза-6-фосфат. Синтез ЭПС из глюкозы-1-фосфата осуществляется через промежуточную стадию образования УДФ-глюкозы (урацил-дифосфат-глюкоза), УДФ-галактозы и УДФ-рамнозы [15, 16]. Параллельно из фруктозы-6-фосфата синтезируются ГДФ-манноза (гуанозиндифосфат манноза) и ГДФ-фукоза. Далее осуществляется полимеризация мономеров и секреция ЭПС. У бифидобактерий предполагают наличие двух систем, участвующих в этом процессе, – это ABC-транспортеры и флиппаза-полимеразный комплекс (Wzx/Wzy–зависимый путь). Полимеризация при участии ABC-транспортера происходит на цитоплазматической стороне клеточной мембраны путем последовательного присоединения остатков сахара к концу цепи, хотя молекула-акцептор в мембране для формирующейся цепи до сих пор неизвестна. При работе флиппазно-полимеразной системы происходит внутриклеточная сборка повторяющихся единиц полимеров, которая начинается с заправки – молекулы ГТФ, связывающей первый сахар с липидным носителем – ундекапренилфосфатом. После того, как ундекапренилфосфат-связанные повторяющиеся единицы построены путем последовательного ферментативного гликозилирования, они экспортируются через мембрану флиппазой (Wzx) и, являясь уже внеклеточными, полимеризуются полимеразой (Wzy) [16].

Физико-химические свойства ЭПС

Несмотря на широкое присутствие генов, кодирующих ЭПС у представителей рода *Bifidobacterium spp.*, физико-химический состав полимеров был изучен только у нескольких видов [9,11,15,17]. Основными методами, используемыми для изучения состава и структуры ЭПС, являются аналитические методы хроматографии, такие как жидкостная и газовая хроматография, а также ядерный магнитный резонанс (ЯМР). Основными моносахаридами у семи изученных на сегодняшний день видов бифидобактерий являются D-глюкоза, D-галактоза и L-рамноза. Исключение составляют *B. animalis subsp. lactis* RH [11], у которых в составе ЭПС присутствует манноза, а также *B. adolescentis* YIT 4011 и *B. longum subsp. longum* 35624TM, у которых обнаружена 6-дезокситеалоза [9]. Если D-галактоза и D-глюкоза присутствуют в ЭПС почти у всех исследованных штаммов бифидо-

бактерий, то L-рамноза обнаружена в 16 из 32 полимеров. Интересным является тот факт, что в качестве продуцентов ЭПС зарегистрированы два штамма *B. bifidum*, тогда как гены, кодирующие ЭПС у этого вида обнаружены не были [10,12]. Исследователи объясняют это явление тем, что, возможно, была проведена неточная видовая идентификация штаммов или же это может быть связано со специфическими штаммовыми особенностями [12].

Длина полисахаридных цепей определена с помощью ЯМР только в ЭПС 11 штаммов бифидобактерий, и все они имеют уникальную структуру. Самый короткий из них присутствует в ЭПС у *B. longum subsp. infantis* ATCC15697. Большинство ЭПС бифидобактерий состоят из повторяющихся единиц и включают пять и/или более моносахаридов. Число повторяющихся единиц, из которых состоят полимеры, не зависит от вида бифидобактерий, а является штаммовой характеристикой [15, 17].

Биологическая роль ЭПС бифидобактерий

Высокие энергозатраты при биосинтезе полимеров указывают на то, что эти соединения играют важную роль в жизнедеятельности бифидобактерий. Предполагается, что ЭПС играет роль барьера, защищая микроорганизмы от агрессивных факторов окружающей среды, в том числе от антибиотиков, факторов иммунитета, секретов желудочно-кишечного тракта [3, 18, 19, 20]. Так, кислотоустойчивость производственного штамма *B. breve* BB8 связана с увеличенной продукцией ЭПС [21]. Присутствие 0,3% соли бычьей желчи в питательной среде индуцирует экспрессию гена *eps* и продукцию полимеров у *B. animalis subsp. lactis*. Количество синтезированного ЭПС пропорционально увеличению процентного содержания желчных солей [14], т.е. бифидобактерии способны регулировать количество полисахаридов в зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта. Полимеры обеспечивают посредничество в межбактериальных взаимодействиях или/и изменяют колонизационные и персистентные свойства бифидофлоры в различных экологических нишах [22, 23]. ЭПС могут выступать в качестве микроб-ассоциированных молекулярных паттернов и взаимодействовать с клетками макроорганизма, способствуя формированию биопленок [12, 14]. Некоторые ЭПС-продуцирующие штаммы *B. animalis*

subsp. lactis и *B. longum* способны улучшать органолептические показатели ферментированных молочных продуктов [24, 25]. В целом предполагают, что ЭПС у бифидобактерий выполняют те же функции, что и у других микроорганизмов. У *L. lactis* и *Streptococcus thermophilus* ЭПС играют роль рецепторов для адсорбции фагов [26, 27]. Поэтому вполне возможно, что ЭПС, окружающие бифидобактерии, взаимодействуют со специфическими фагами в экосистеме кишечника, способствуя модуляции количественного содержания бифидобактерий в этой нише. Относительно недавно Salazar et al. сообщили о способности кишечной микробиоты использовать ЭПС лактобактерий и бифидобактерий в качестве субстратов для питания [28]. На моделях *in vitro* показана способность ЭПС бифидобактерий изменять профиль и разнообразие кишечной микробиоты, вызывать сдвиги в метаболической активности микросимбионтов, в частности в синтезе короткоцепочечных жирных кислот [25]. Способность *B. fragilis* вызывать деградацию ЭПС бифидобактерий была доказана путем их культивирования на минимальной среде с полимерами бифидобактерий в качестве единственного источника углерода. Отмечали увеличение уровней пропионата и ацетата, снижение продукции лактата, а также уменьшение размеров и массы добавляемого полимера [29].

В некоторых работах сообщается об антимикробной активности бактериальных ЭПС, а предварительные исследования демонстрируют возможные мишени действия – клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана и ДНК патогенов [17]. Было показано, что ЭПС-продуцирующие *B. breve* UCC2003 способны снижать колонизацию кишечника мышей *Citrobacter rodentium*, видимо, за счет образования биопленки с участием ЭПС. ЭПС, выделенный от *B. animalis subsp. lactis* RH и от *Lactobacillus spp.*, обладал мощной антиоксидантной активностью [23, 30]. ЭПС некоторых штаммов способны снижать уровень холестерина и оказывать антипролиферативное действие *in vitro* на канцерогенные клетки [2, 3, 4, 19].

Применение ЭПС бифидобактерий в производстве продуктов функционального назначения

Многочисленные положительные функции ЭПС у бифидобактерий определяют широкие

возможности их применения, но основным ограничением их использования является низкий выход в лабораторных условиях [13]. Действительно, было предпринято несколько попыток увеличить выход ЭПС у лактобацилл, но значительного количества этих веществ получено не было [31]. Поэтому применение этих полимеров ограничено. В настоящее время известно только о нескольких ЭПС-продуцирующих штаммах бифидобактерий, которые способны расти в молоке [28] и оказывать влияние на реологические свойства и текстуру ферментируемого продукта. В частности, это *B. longum subsp. infantis* CCUG 52486, который увеличивает вязкость ферментированного молока [24, 28].

Способность ЭПС выступать в качестве субстратов для питания других членов кишечной микробиоты свидетельствует о том, что эти полимеры обладают потенциалом пребиотиков – селективных стимуляторов роста и/или активности микробов одного или нескольких родов/видов микрофлоры кишечника, что оказывает положительный эффект на здоровье человека. В настоящее время в качестве пребиотиков используют неперевариваемые углеводы. Некоторые из них, такие как инулин, имеют схожий химический состав с ЭПС, но он меньшего размера, чем продуцируемые бактериями полимеры. Однако из-за лимитирующего количества выделяемых бифидобактериями и лактобациллами ЭПС имеются трудности их промышленного производства в качестве пребиотических препаратов. Оправданным является использование ЭПС-продуцирующих штаммов в качестве «синбиотических» препаратов, сочетающих в себе пробиотический и пребиотический эффекты [28].

Заключение

Продукция ЭПС является широко распространенным фенотипическим признаком бифидобактерий, синтез которых требует высоких энергозатрат и конкурирует с центральным углеводным обменом. Данные полимеры являются первой бактериальной структурой, обеспечивающей контакт с кишечной средой, вовлеченной во взаимодействие с другими членами кишечного микробиома и с клетками макроорганизма. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этих процессов, все еще далеки от понимания. Наиболее перспективным направлением является исследование конкретных структурных особенностей и хи-

мических свойств, определяющих различные функции этих полимеров, поскольку до сих пор по этим вопросам имеются лишь ограниченные данные. Таким образом, установление

связей между структурой и ролью ЭПС будет иметь решающее значение для понимания взаимодействий между бифидобактериями и макроорганизмом.

Литература / References:

1. Moscovici M. Present and future medical applications of microbial exopolysaccharides. *Front Microbiol.* 2015;6:1012. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01012>
2. Carmen Ale E, Bourin MJB, Peralta GH, Burns PG, Ávila OB, Contini L, Reinheimer J, Binetti AG. Functional properties of exopolysaccharide (EPS) extract from *Lactobacillus fermentum* Lf2 and its impact when combined with *Bifidobacterium animalis* INL1 in yoghurt. *Internl Dairy J.* 2019;96:114-125. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.04.014>
3. Rajoka MSR, Wu Yu, Mehwish HM, Bansal M, Zhao L. *Lactobacillus* exopolysaccharides: new perspectives on engineering strategies, physiochemical functions, and immunomodulatory effects on host health. *Trends in Food Science and Technology.* 2020;103:36-48. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.06.003>
4. Zhu Yu, Zhou JM, Liu W, Pi X, Zhou Q, Li P, Zhou T, Gao Q. Effects of exopolysaccharide from *Lactobacillus rhamnosus* on human gut microbiota in in vitro fermentation model. *LWT - Food Science and Technology.* 2020;5:1105-1124. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110524>
5. Parkar D, Jadhav R, Pimpliskar M. Marine bacterial extracellular polysaccharides: A review. *Journal of Coastal Life Medicine.* 2017;5(1):29-35. <https://doi.org/10.12980/jclm.5.2017J6-207>
6. Cuthbertson L, Mainprize IL, Naismith JH, Whitfield C. Pivotal roles of the outer membrane polysaccharide export and polysaccharide copolymerase protein families in export of extracellular polysaccharides in Gram-negative bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2009;73(1):155-177. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00024-08>
7. Tanca A, Abbondio M, Palomba A, Fraumene C, Manghina V, Cucca F, Fiorillo E, Uzzau S. Potential and active functions in the gut microbiota of a healthy human cohort. *Microbiome.* 2017;5(1):79-94. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0293-3>
8. Tabasco R, de Palencia PF, Fontecha J, Peláez C, Requena T. Competition mechanisms of lactic acid bacteria and bifidobacteria: fermentative metabolism and colonization. *LWT-Food Science and Technology.* 2014;55(2):680-684. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2013.10.004>
9. Altman F, Kosma P, O'Callaghan A, Leahy S, Bottacini F, Molloy E, Plattner S, Schiavi E, Gleinser M, Groeger D, Grant R, Rodriguez-Perez N, Healy S, Svehla E, Windward M, Hofinger A, O'Connell Motherway M, Akdis CA, Xu J, Roper J, van Sinderen D, O'Mahony L. Genome analysis and characterisation of the exopolysaccharide produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624TM. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162983>
10. Ferrario C, Milani C, Mancabelli L, Luigli GA, Duranti S, Mangifesta M, Viappiani A, Turrone F, Margolles A, Ruas-Madiedo P, van Sinderen D, Ventura M. Modulation of the eps-ome transcription of bifidobacteria through simulation of human intestinal environment. *FEMS Microbiol Ecol.* 2016;92(4):fiw056. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiw056>
11. Shang N, Xu R, Li P. Structure characterization of an exopolysaccharide produced by *Bifidobacterium animalis* RH. *Carbohydr Polym.* 2013;91(1):128-134. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.08.012>
12. Hidalgo-Cantabrana C, Sanchez B, Milani Ch, Ventura M, Margolles A, Ruas-Madiedo P. Genomic overview and biological functions of exopolysaccharide biosynthesis in *Bifidobacterium* spp. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(1):9-18. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.02977-13>
13. Ruas-Madiedo P, de los Reyes-Gavilán CG. Methods for the screening, isolation, and characterization of exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria. *J Dairy Sci.* 2005;88(3):843-856. [http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72750-8](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72750-8)
14. Ruas-Madiedo P, Gueimonde M, Arigoni F, De Los Reyes-Gavilán CG, Margolles A. Bile affects the synthesis of exopolysaccharides by *Bifidobacterium animalis*. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(4):1204-1207. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.00908-08>
15. Leivers Sh, Hidalgo-Cantabrana C, Robinson G, Margolles A, Ruas-Madiedo P, Laws A.P. Structure of the high molecular weight exopolysaccharide produced by *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* IPLA-R1 and sequence analysis of its putative eps cluster. *Carbohydr Res.* 2011;346(17):2710-2717. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.09.010>
16. Boels IC, Kranenburg R V, Hugenholtz J, Kleerebezem M, De Vos WM. Sugar catabolism and its impact on the biosynthesis and engineering of exopolysaccharide production in lactic acid bacteria. *Int Dairy J.* 2001;11(9):723-732.
17. Inturri R, Molinaro A, Di Lorenzo F, Blandino G, Tomasello B, Hidalgo-Cantabrana C, De Castro C, Ruas-Madiedo P. Chemical and biological properties of the novel exopolysaccharide produced by a probiotic strain of *Bifidobacterium longum*. *Carbohydr Polym.* 2017;174:1172-1180. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.07.039>
18. Feriala AA, Abo Saif A, Ebtehaq EA Sakr Characterization and bioactivities of exopolysaccharide produced from probiotic *Lactobacillus plantarum* 47FE and *Lactobacillus pentosus* 68FE. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre.* 2020;24:1002-10031. <https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2020.100231>
19. Liu Zh, Zhang Zh, Qiu L, Zhang F, Xu X, Wei H, Tao X. Characterization and bioactivities of the exopolysaccharide from a probiotic strain of *Lactobacillus plantarum* WLPL04. *J Dairy Sci.* 2017;100(9):6895-6905. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11944>
20. Adebayo-Tayo B, Fashogbon R. In vitro antioxidant, antibacterial, in vivo immunomodulatory, antitumor and hematological potential of exopolysaccharide produced by wild type and mutant *Lactobacillus delbureckii* subsp. *bulgaricus*. *Heliyon.* 2020;6(2):3268-3278. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03268>
21. Yang X, Hang X, Tan J, Yang H. Differences in acid tolerance between *Bifidobacterium breve* BB8 and its acid-resistant derivative *B. breve* BB8dpH, revealed by RNA-sequencing and physiological analysis. *Anaerobe.* 2015;33:76-84. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.02.005>
22. Zhu D, Sun Yu, Huo G-Ch, Yang L, Liu F, Li A, Meng X-Ch. Complete genome sequence of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* KLD5 2.0603, a probiotic strain with digestive tract resistance and adhesion to the intestinal epithelial cells. *J Biotechnol.* 2016;220:49-50. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.01.013>

23. Pyclik M, Srutkova D, Schwarzer M, Górka S. *Bifidobacteria* cell wall-derived exopolysaccharides, lipoteichoic acids, peptidoglycans, polar lipids and proteins – their chemical structure and biological attributes. *Int J Biol Macromol.* 2020; 147:333-349. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.227>
24. Prasanna PHP, Grandison AS, Charalampopoulos D. *Bifidobacteria* in milk products: an overview of physiological and biochemical properties, exopolysaccharide production, selection criteria of milk products and health benefits. *Food Research Int.* 2014;55:247-262. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.11.013>
25. Mao YH, Song AX, Li LQ, Siu KC, Yao ZP, Wu JY. Effects of exopolysaccharide fractions with different molecular weights and compositions on fecal microflora during in vitro fermentation. *Int J Biol Macromol.* 2020;144:76-84. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.072>
26. Ainsworth S, Sadoyskay I, Vinogradov E, Courtin P, Guerardel Y, Mahony J, Grard T, Cambillau Ch, Chapot-Chartier MP, van Sinderen D. Differences in lactococcal cell wall structure are major determining factors in bacteriophage sensitivity. *mBio.* 2014;5(3):e00880-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.00880-14>
27. Jiang B, Tian L, Huang X, Liu Zh, Jia K, Wei H, Tao X. Characterization and antitumor activity of novel exopolysaccharide APS of *Lactobacillus plantarum* WLPL09 from human breast milk. *Int J Biol Macromol.* 2020;163(15):985-995. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.277>
28. Salazar N, Binetti A, Gueimonde M., Alonso A, González del Rey C, González C, Ruas-Madiedo P, de los Reyes-Gavilán CG. Safety and intestinal microbiota modulation by the exopolysaccharide-producing strains *Bifidobacterium animalis* IPLA R1 and *Bifidobacterium longum* IPLA E44 orally administered to Wistar rats. *International J Food Microbiol.* 2011;144(3):342-351. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.10.016>
29. Rios-Covian D, Cuesta I, Alvarez-Buylla JR, Ruas-Madiedo P, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán C.G. *Bacteroides fragilis* metabolises exopolysaccharides produced by bifidobacteria. *BMC Microbiol.* 2016;16(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0773-9>
30. Almalki AM. Exopolysaccharide production by a new *Lactobacillus lactis* isolated from the fermented milk and its antioxidant properties. *J King Saud University – Science.* 2020;32(2):1272-1277. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2019.11.002>
31. Yu J, Yang Zh. A functional and genetic overview of exopolysaccharides produced by *Lactobacillus plantarum*. *J Funct Foods.* 2018;47:229-240. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.05.060>

Сведения об авторах

Захарова Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: поиск и анализ литературы, формулирование концепции и написание первоначального варианта статьи.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Леванова Людмила Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: участие в переработке собранной информации, утверждение окончательной версии и техническое оформление статьи.

ORCID: 0000-00025977-9149

Отдушкина Лариса Юрьевна, ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: поиск литературы, перевод зарубежных статей.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

Статья поступила: 20.01.2021г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Yuliya V. Zakharova, MD, DSc, Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived the review; literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-00025977-9149

Dr. Larisa Yu. Otdushkina, MD, Assistant Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: literature search and analysis.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

Received: 20.01.2021

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68>

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

КОСТИН В.И., ШАНГИНА О.А. *, ШЕЛИХОВ В.Г.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

В течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление. Чаще всего под препаратами «метаболического действия» подразумевают средства, влияющие на кислородозависимые процессы, улучшающие энергетический метаболизм клетки, т.е. повышающие устойчивость тканей к гипоксии и ишемии. Особенно широко подобные препараты пытаются использовать в кардиологии.

Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии в настоящее время является одним из наиболее обсуждаемых. Наибольший интерес вызывает использование компонентов дыхательной цепи, пуриновых нуклеозидов, креатинфосфата, препаратов, влияющих на окисление глюкозы и свободных жирных кислот в цикле Кребса.

В данном обзоре была предпринята попытка оценить наиболее популярные препараты этой группы (аденозинтрифосфат (АТФ), аденозин-5-монофосфат, креатинфосфат, коэнзим Q10, цитохром С, аденозин, глюкозо-инсулино-калиевая смесь, L-карнитин, милдронат, триметазидин), широко представленные на фармацевтическом рынке, с позиций теоретической обоснованности их применения и клинической эффективности.

Несмотря на большое количество доклинических и клинических исследований, вопрос о целесообразности их использования остается нерешенным. С одной стороны, имеется мно-

го неясностей в вопросах теоретического обоснования механизма их терапевтического действия, а с другой – целый ряд лекарственных средств, отнесенных к этой группе, не продемонстрировал ожидаемых результатов в клинических условиях. Из всех препаратов подобного типа только триметазидин был включен в европейские и российские рекомендации по лечению стабильной стенокардии как препарат второй линии. Проблема заключается в том, что в большинстве клинических исследований оценка терапевтической эффективности этих препаратов проводилась только по так называемым суррогатным конечным точкам. Тем не менее препараты этой группы активно рекламируются и достаточно широко применяются в практической деятельности. Однако до сих пор ни один препарат из этой группы не имеет убедительной доказательной базы характера его влияния на прогноз пациентов (смертность и/или основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события). Для получения этих доказательств необходимо дальнейшее их изучение в рамках крупномасштабных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: метаболическая терапия, кардиология, стенокардия, клинические исследования, эффективность.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Костин В.И., Шангина О.А., Шелихов В.Г. Метаболическая терапия в кардиологии с позиции доказательной медицины. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 60-68. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68>

*Корреспонденцию адресовать:

Шангина Ольга Анатольевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail: shangina@yandex.ru
© Шангина О.А. и др.

REVIEW ARTICLES

METABOLIC THERAPY IN CARDIOLOGY FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

VLADIMIR I. KOSTIN, OLGA A. SHANGINA **, VALENTIN G. SHELIKHOV

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Over the past few decades, various applications of the metabolic drugs have been extensively tested. Most of them affect oxygen-dependent processes, improving cellular metabolism and increasing tissue resistance to hypoxia and ischemia. The most promising candidates include components of the respiratory chain, purine nucleosides, and creatine phosphate which affect glucose oxidation and fatty acid metabolism in the Krebs cycle. This review critically evaluates the most popular drugs of this group (adenosine triphosphate, adenosine-5-monophosphate, creatine phosphate, coenzyme Q10, cytochrome C, adenosine, glucose-insulin-potassium solution, L-carnitine, milidronate, and trimetazidine), which are widely represented on the pharmaceutical market. Of all metabolic drugs, only trimetazidine was included in

the European and Russian recommendations for the second-line treatment of stable angina. In most clinical studies, the therapeutic efficacy of metabolic drugs has been evaluated using the surrogate endpoints. Despite being actively advertised and widely used in the clinical practice, metabolic drugs currently do not have a convincing evidence base for affecting prognosis (mortality and/or major adverse cardiovascular events). Further studies in large-scale randomised trials are needed to confirm the beneficial effects of the metabolic drugs in cardiovascular medicine.

Keywords: Metabolic therapy, cardiology, angina, clinical studies, efficacy.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Vladimir I. Kostin, Olga A. Shangina, Valentin G. Shelikhov. Metabolic therapy in cardiology from the perspective of evidence-based medicine. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 60-68. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68>

****Corresponding author:**

Dr. Olga A. Shangina, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. e-mail: shangina@yandex.ru

© Dr. Vladimir I. Kostin et al.

Введение

Чаще всего под препаратами «метаболического действия» подразумевают средства, улучшающие энергетический метаболизм клетки. Наиболее широко подобные препараты пытаются использовать в кардиологии.

Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии в настоящее время является одним из наиболее дискуссионных. С одной стороны, имеется много неясностей в вопросах теоретического обоснования их механизма терапевтического действия, а с другой – целый ряд лекарственных средств, отнесенных к этой группе, не продемонстрировал ожидаемых результатов в клинических условиях.

В данном обзоре предпринята попытка оценить наиболее популярные препараты этой группы, широко представленные на фармацев-

тическом рынке, с позиций теоретической обоснованности их применения и клинической эффективности.

Основные группы препаратов, влияющих на энергетический метаболизм кардиомиоцита:

1. Макроэргические фосфаты:
 - аденозинтрифосфат (АТФ)
 - аденозин-5-монофосфат (АМФ)
2. Внутриклеточные переносчики энергии:
 - креатинфосфат
3. Компоненты дыхательной цепи:
 - коэнзим Q₁₀
 - цитохром C
4. Пуриновые нуклеозиды:
 - аденозин
5. Стимуляторы гликолитического пути энергопродукции:
 - глюкозо-инсулино-калиевая смесь

6. Препараты, влияющие на окисление глюкозы и свободных жирных кислот в цикле Кребса:

- L-карнитин
- милдронат
- триметазидин

Наиболее очевидной предпосылкой использования препаратов, созданных на основе макроэргических фосфатов, креатинфосфата и компонентов дыхательной цепи было то, что они являются естественными участниками энергетического обмена. Не касаясь спорных теоретических вопросов, связанных с возможностью их, как экзогенных агентов, встраиваться в процессы генерации внутриклеточной энергии, хотелось отметить следующее. У всех этих препаратов есть один общий существенный недостаток. Если исходить из предположения, что их основной механизм действия должен быть связан с увеличением продукции АТФ, то очевидно, что с помощью тех доз, которые используются в клинической практике, он не может быть реализован.

У человека количество АТФ, примерно равное массе тела, образуется и разрушается каждые 24 часа [1]. На работу сердца затрачивается около 6 кг АТФ в день [2]. Рекомендуемые суточные дозы аденозин-5-монофосфата (фосфаден) и креатинфосфата (неотон) равны соответственно 200 мг и 20 г, что эквивалентно такому же количеству АТФ, которое теоретически может синтезироваться из АМФ и креатинфосфата. Максимальные терапевтические дозы коэнзима Q₁₀ и цитохрома С составляют 90 мг и 100 мг соответственно. При перерасчете этих доз в количество АТФ [3], продукцию которого они могут стимулировать, получается соответственно 198 мг и 4 мг АТФ. Очевидно, что такое количество АТФ не может существенно повлиять на энергетический метаболизм миокарда.

В то же время, кроме участия в энергетическом обмене, указанные вещества обладают рядом других свойств.

АТФ и АМФ. Эти вещества выступают в качестве эндогенных лигандов пуриновых рецепторов, являющихся регуляторами различных физиологических процессов [4]. Таким образом, наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе их фармакологических эффектов, является прямое действие на пуриновые рецепторы либо действие на специфические рецепторы аденозина, образующегося при их распаде.

Следует отметить, что в отношении АТФ и аденозин-5-монофосфата крупные многоцентровые, плацебо-контролируемые клинические

исследования, соответствующие современным стандартам GCP и ориентированные на «жесткие» конечные точки (смерть и/или основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события), не проводились. В ряде клинических исследований, проведенных на небольших выборках пациентов, оценивались в основном суррогатные конечные точки. Таким образом, убедительные данные об их клинической эффективности в качестве кардиопротекторов отсутствуют.

Креатинфосфат. Его кардиопротекторный эффект может быть обусловлен не только участием в энергетическом обмене, но также антиоксидантным действием, способностью предупреждать повреждение клеточных мембран и тормозить апоптоз [5]. Показано, что креатинфосфат может уменьшать реперфузионное повреждение миокарда [6]. Результаты наиболее крупного на сегодняшний день мета-анализа [7] показали, что креатинфосфат снижал летальность пациентов с сердечной патологией. Однако сами авторы отмечают ряд недостатков этого мета-анализа. Во-первых, большинство включенных исследований было с неясным или высоким риском систематической ошибки согласно Кокрановским критериям. Во-вторых, разнородность исследуемой выборки. Она включала пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и перенесших кардиохирургические вмешательства. Авторы мета-анализа делают вывод, что для подтверждения результатов необходимо проведение крупного многоцентрового рандомизированного исследования. Таким образом, вопрос о целесообразности использования креатинфосфата в качестве кардиопротектора остается открытым.

Коэнзим Q₁₀ и цитохром С. Они также обладают целым рядом механизмов, не связанных напрямую с их участием в энергетическом метаболизме, с помощью которых пытаются объяснить те эффекты, которые наблюдаются при их экзогенном введении.

Коэнзим Q₁₀ является мощным антиоксидантом, устраняет эндотелиальную дисфункцию, тормозит апоптоз и ремоделирование левого желудочка сердца [8, 9]. Однако в отношении его влияния на клинические исходы имеющиеся данные противоречивы [10]. Следует отметить, что основная масса клинических исследований, посвященных коэнзиму Q₁₀, представлена небольшими выборками. Наиболее крупное на сегодняшний день исследование (641 пациент) продемонстрировало, что коэнзим Q₁₀ достоверно

снижал риск госпитализации пациентов с ХСН и осложнений (отек легких и сердечная астма) [11]. Однако не оценивалось влияние на смертность, а использование более субъективных критериев (таких как госпитализация и симптомы) ограничивают силу его результатов [12]. Исследование Q-SYMBIO [13, 14] (420 пациентов) продемонстрировало значительное снижение сердечно-сосудистой смертности (9% против 16%, $p=0,026$) и смертности от всех причин (10% против 18%, $p=0,018$). Тем не менее это исследование имело существенные ограничения. Во-первых, этап включения пациентов в исследование потребовал продления до восьми лет в 17 центрах. Причины этого не раскрываются. Значительный лечебный эффект, состоящий примерно в половинном снижении смертности, поразителен и неожидан. Однако вполне вероятно, что либо небольшое количество событий (уровень смертности 7% в год для всей популяции), либо относительно небольшой размер выборки могли повлиять на основные результаты, поэтому их следует интерпретировать с осторожностью [10, 12].

Результаты наиболее крупных мета-анализов, ориентированных на «жесткие» конечные точки (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, общая смертность), неоднозначны. По данным мета-анализа 2014 года, не было обнаружено убедительных доказательств в пользу применения коэнзима Q10 при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) [15]. В двух, более поздних, мета-анализах [16, 17] отмечено снижение смертности на фоне терапии коэнзимом Q10. Однако авторы одного из них [16] отмечают, что низкое качество ряда исследований, включенных в мета-анализ, могло повлиять на надежность результатов, в связи с чем делают заключение, что для подтверждения этих результатов необходимо проведение более тщательных исследований с выборками большего размера. Исследования эффективности коэнзима Q10 при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) также не дают однозначного результата. В исследовании Alehagen U. et al. [18] было показано значительное снижение смертности от ССЗ у испытуемых пожилого возраста, получавших селен и коэнзим Q10. Однако мета-анализ, проведенный Flowers N. et al. [19], не выявил профилактического эффекта монотерапии коэнзимом Q10.

Цитохром С выполняет различные функции. Он является компонентом дыхательной цепи, обладает свойствами антиоксиданта, а также играет

важную роль в процессе запуска апоптоза клеток [20]. Теоретически обоснование использования цитохрома С базируется на его участии в энергетическом обмене и способности блокировать активные формы кислорода [21]. Значение активации апоптоза в предполагаемом кардиопротективном эффекте при этом не обсуждается. Клинические исследования, посвященные изучению кардиопротекторных свойств цитохрома С, представлены маленькими выборками (10–60 пациентов). Эффективность препарата оценивалась на основе симптоматики, лабораторных показателей и данных инструментальных методов [21, 22]. Крупных исследований, включающих конечную точку смертности и/или основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, не проводилось.

Аденозин. Этот эндогенный пуриновый нуклеозид модулирует многие физиологические процессы [23]. Особое значение он имеет для регулирования деятельности сердечно-сосудистой системы [24]. Аденозин давно и успешно используется как антиаритмический препарат. В эксперименте показано, что аденозин может уменьшать площадь инфаркта миокарда (ИМ) [25], оказывает защитное действие при реперфузионном повреждении миокарда [26]. Однако данные клинических наблюдений выглядят противоречиво. AMISTAD I и AMISTAD II были наиболее крупными клиническими исследованиями, оценивающими кардиопротективные свойства аденозина в качестве дополнения к реперфузионной терапии при ИМ. Результаты этих исследований показали, что инфузия аденозина способствует уменьшению зоны ИМ, но существенного влияния на клинические исходы (смерть, повторный инфаркт, шок, застойная сердечная недостаточность, инсульт) не оказывает. Более того, пациенты с передними ИМ, получавшие аденозин, показали тенденцию к росту неблагоприятных клинических событий. [27, 28]. Последующий ретроспективный анализ исследования AMISTAD II, сделанный Kloner R.A. et al. [29], показал достоверное снижение смертности у пациентов с передним ИМ, которые получали аденозин и реперфузионную терапию не позже трех часов после появления симптомов. Однако этот эффект наблюдался только в группе, получавшей тромболитическую терапию. В группе коронарной ангиопластики положительный эффект аденозина отсутствовал. Сами авторы исследования признают, что причины подобного различия неясны. Они не исключают, что благоприятный эф-

фekt аденозина в группе тромболитической терапии обусловлен не собственно кардиопротективным действием, а какими-либо другими его свойствами, например, антиагрегантным эффектом (известно, что тромболитическая терапия может активировать тромбоциты). Кокрановский систематический обзор [30] и мета-анализ [31], посвященные оценке влияния аденозина на результаты коронарной ангиопластики при ИМ, не продемонстрировали доказательств того, что аденозин уменьшает смертность от всех причин и снижает риск повторного ИМ.

Глюкозо-инсулино-калиевая смесь (ГИК). Известно, что в условиях ишемии глюкоза становится более выгодным поставщиком энергии [32, 33]. На этом основано использование ГИК. В 2007 году были опубликованы результаты мета-анализа двух исследований OASIS-6 и CREATE-ECLA [34] (22 943 пациента с ИМ). Оценивали показатели смертности и развития сердечной недостаточности. Мета-анализ показал, что инфузия ГИК не повлияла на эти клинические исходы. Более того, в течение первых трех дней от начала терапии в группе с ГИК отмечалась тенденция к повышению смертности и частоты развития сердечной недостаточности.

L-карнитин. Существуют две противоположные точки зрения о целесообразности использования L-карнитина в качестве кардиопротектора.

Поступление жирных кислот (ЖК) в цитоплазму кардиомиоцитов происходит пассивно по градиенту концентрации. В цитоплазме ЖК превращаются в ацил-КоА. Его перенос в митохондрии осуществляется с помощью карнитина. Под влиянием фермента карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (КПТ-1) образуется комплекс ацилкарнитина, который поступает в митохондрии. В митохондриях ацильные остатки подвергаются β -окислению с образованием ацетил-КоА, который вовлекается в цикл Кребса [32]. Таким образом, карнитин, как переносчик ЖК, может увеличивать удельный вес их окисления в энергетическом метаболизме клетки, повышая потребность миокарда в кислороде [35].

В то же время высказывается и противоположное мнение. В качестве ингибитора КПТ-1 выступает малонил-КоА, который образуется в цитоплазме из ацетил-КоА. Следует подчеркнуть, что ишемия тормозит образование малонил-КоА, приводя к повышению активности КПТ-1 и увеличивая поступление ЖК в митохондрии [32]. Удаление избытка ацетил-КоА из митохондрий происходит также с помощью карнитина, что

приводит к синтезу в цитоплазме большого количества ингибитора КПТ-1 – малонил-КоА и, соответственно, торможению поступления ЖК в митохондрии [36]. Таким образом, кардиопротективный эффект карнитина может реализоваться за счет ингибирования КПТ-1 (через малонил-КоА) и торможения поступления ЖК в митохондрии [36, 37].

Кроме того, есть данные, что карнитин играет важную роль в антиоксидантной защите кардиомиоцитов [38].

Опубликовано достаточное количество работ, в которых показано благоприятное влияние L-карнитина на клинико-лабораторные показатели пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ, ХСН [36, 37, 39, 40, 41]. Однако данные о влиянии L-карнитина на такие клинические исходы, как смертность, способность предупреждать возникновение тяжелых осложнений неоднозначны. В ряде исследований было показано снижение смертности на фоне L-карнитина, но их результаты вызывают сомнения. Так, в исследовании Dr. Pasquale B. et al. [42], 49 пациентов в острой фазе ИМ получали L-карнитин, и 97 пациентов составили контрольную группу. Через 28 дней наблюдения в контрольной группе было зарегистрировано 18 смертей (18,6%), тогда как в группе, получавшей лечение, смертельные исходы отсутствовали. В другом исследовании [39] больные, перенесшие ИМ (81 человек), в течение 12 месяцев получали L-карнитин (смертность 1,2%). В контрольной группе (79 пациентов) смертность составила 12,5%. То есть смертность снизилась более чем в 10 раз.

Трехлетнее наблюдение за пациентами с ХСН [43] на фоне дилатационной кардиомиопатии (37 в группе L-карнитина и 33 в группе плацебо) продемонстрировало шестикратное снижение смертности (2,7% и 18,1% соответственно). Такое колоссальное снижение смертности в приведенных выше работах заставляет с осторожностью относиться к их результатам. Возможно, на результаты могли повлиять маленькие размеры выборки и относительно небольшие сроки наблюдения.

В 2006 году были опубликованы результаты исследования CEDIM 2 [44]. В исследование были включены 2330 больных с передним ИМ. Основной комбинированной конечной точкой являлась частота развития ХСН либо летального исхода в течение 6 месяцев. Дополнительной конечной точкой являлась смертность в течение 5 дней. Частота основной конечной точки в груп-

пах L-карнитина и плацебо не различалась. Однако смертность в течение 5 дней достоверно снижалась в группе L-карнитина.

Мета-анализ, проведенный DiNicolantonio J.J. et al., 2013 [45], продемонстрировал способность L-карнитина снижать смертность больных ИМ. Однако его результаты были подвергнуты серьезной и обоснованной критике [46]. Еще один мета-анализ [47], который включал 17 исследований (1625 пациентов), не выявил снижения смертности в группе пациентов с ХСН, получавших L-карнитин.

Таким образом, на сегодняшний день нет достаточно убедительных доказательств способности L-карнитина оказывать благоприятное влияние на прогноз кардиологических пациентов.

Триметазидин и милдронат. Они относятся к группе препаратов, блокирующих парциальное окисление ЖК, так называемых р-FOX- (partial fatty and oxidation inhibitors) ингибиторов. Все р-FOX-ингибиторы блокируют окисления ЖК, но механизм их действия различен.

Триметазидин блокирует β -окисление ЖК в митохондриях за счёт ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Ингибируя β -окисление ЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности пируватдегидрогеназы, что сопровождается возрастанием роли глюкозы как энергетического субстрата [48].

Милдронат инактивирует образование карнитина, который обеспечивает транспорт ЖК в митохондрии клетки, в результате ограничивается поступление в митохондрии ЖК, на окисление которых требуется много кислорода [35, 49].

Применение триметазидина у больных стабильной стенокардией уменьшает число эпизодов ишемии, частоту ангинозных приступов, потребность в нитроглицерине, повышает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает дисфункцию левого желудочка, улучшает качество жизни [50, 51, 52]. Авторы систематического Кокрановского обзора [53] подтвердили умеренную эффективность триметазидина в лечении стабильной стенокардии по сравнению с плацебо. В другом мета-анализе [54] было показано, что по выраженности антиангинального и противоишемического эффектов триметазидин не уступает традиционным средствам для лечения стенокардии. Остается неясным вопрос о влиянии триметазидина на прогноз пациентов. В исследовании METRO [55] было показано, что включение триметазидина в терапию пациентов, перенесших ИМ, снижало шестимесячную смертность на

64%. Такое значительное снижение смертности заставляет с осторожностью относиться к этим результатам. Возможно, это связано с тем, что исследование было не контролируемым, рандомизированным, а ретроспективным (анализировалась медицинская документация), выборка (353 пациента) и сроки наблюдения были относительно небольшими. В исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) изучалось влияние триметазидина на краткосрочный (35-дневная смертность) и долгосрочный (до трех лет) прогноз пациентов с ИМ, получавших тромболитическую терапию. Было рандомизировано 19 725 пациентов. Установлено, что триметазидин не снижал смертность как в ранние сроки, так и в отдаленном периоде [56]. В двух мета-анализах, посвященных оценке влияния триметазидина на течение ХСН, были получены противоположные результаты. В исследовании Gao D. et al. (2011) отмечалось существенное снижение смертности от всех причин на фоне лечения триметазидином [57]. В то же время в очень схожем по структуре, количеству включенных исследований и пациентов мета-анализе Zhou X., Chen J. (2014) не было выявлено различий в величине общей смертности между пациентами, получавшими триметазидин и плацебо [58]. Однако авторы отмечают ряд одинаковых ограничений, которые присутствовали в обеих работах и могли повлиять на результаты. Это низкое методологическое качество исследований, включенных в мета-анализы, что могло привести к систематической ошибке, относительно небольшое количество пациентов, включенных в мета-анализы, и короткие сроки наблюдения. По мнению самих авторов, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Эффективность милдроната продемонстрирована при стенокардии, ХСН [59, 60]. Отмечено его положительное влияние на различные клинико-лабораторные показатели и результаты инструментальных методов обследования. Вместе с тем отсутствуют репрезентативные исследования, в которых оценивался бы характер влияния милдроната на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Заключение

В течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление. Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии активно обсуж-

дается. Однако, несмотря на большое количество доклинических и клинических исследований, он остается нерешенным. Из всех препаратов только триметазидин был включен в европейские и российские рекомендации по лечению стабильной стенокардии как препарат второй линии. Проблема заключается в том, что в большинстве клинических исследований оценка эффективности этих препаратов проводилась по так называемым, сур-

рогатным конечным точками. До сих пор ни один препарат из этой группы не имеет убедительной доказательной базы характера его влияния на прогноз пациентов (смертность и/или основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события). Для получения этих доказательств необходимо дальнейшее изучение этой группы препаратов в рамках крупномасштабных рандомизированных исследований.

Литература / References:

1. Grivennikova VG, Vinogradov AD. Mitochondrial production of reactive oxygen species. *Biochemistry* (Mosc). 2013;78(13):1490-511. <https://dx.doi.org/10.1134/S0006297913130087>
2. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1140-1151. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra063052>
3. Gatsura VV. Pharmacological correction of the energy metabolism of the ischemic myocardium. *Pharmacol Ther*. 1985;27(3):297-332. [https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(85\)90073-7](https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(85)90073-7)
4. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of Adenosine Receptors: *The State of the Art. Physiol Rev*. 2018;98(3):1591-1625. <https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00049.2017>
5. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*. 2011;40(5):1271-1296. <https://dx.doi.org/10.1007/s00726-011-0877-3>
6. Ke-Wu D, Xu-Bo S, Ying-Xin Z, Shi-Wei Y, Yu-Jie Z, Dong-Mei S, Yu-Yang L, De-An J, Zhe F, Zhi-Ming Z, Hai-Long G, Zhen-Xian Y, Chang-Sheng M. The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2015;66(2):163-8. <https://dx.doi.org/10.1177/0003319713515996>
7. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):637-646. <https://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivw171>
8. Akbari A, Mobini GR, Agah S, Morvaridzadeh M, Omid A, Potter E, Fazelian S, Ardehali SH, Daneshzad E, Dehghani S. Coenzyme Q10 supplementation and oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(11):1483-1499. <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-020-02919-8>
9. Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(3):164-174. <https://dx.doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>
10. Di Lorenzo A, Iannuzzo G, Parlato A, Cuomo G, Testa C, Coppola M, D'Ambrosio G, Oliviero DA, Sarullo S, Vitale G, Nigara C, Sarullo FM, Giallauria F. Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement. *J Clin Med*. 2020;9(5):1266. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9051266>
11. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig*. 1993;71(8 Suppl):S134-136. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00226854>
12. Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4):e002639. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639>
13. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):641-649. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.008>
14. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiol J*. 2019;26(2):147-156. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2019.0022>
15. Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrouy Y, Essali A, Kadro W. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD008684. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008684.pub2>
16. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):196. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0628-9>
17. Trongtorsak A, Kongnatthasate K, Susantitaphong P, Kittipibul V, Ariyachaipanich A. Effect of Coenzyme Q10 on left ventricular remodeling and mortality in patients with heart failure: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):707. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)34096-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)34096-2)
18. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193120>
19. Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010405.pub2>
20. Santucci R, Sinibaldi F, Cozza P, Polticelli F, Fiorucci L. Cytochrome c: An extreme multifunctional protein with a key role in cell fate. *Int J Biol Macromol*. 2019;136:1237-1246. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.180>
21. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне. *Лечащий врач*. 2017;7:11 [Ivkin DJu, Okovityj SV. Patogeneticheskaja terapija sostojanij gipoksii organov i tkanej na kletocnom urovne. *Lechaschi Vrach Journal*. 2017;7:11. (In Russ.).] <https://www.lvrach.ru/2017/07/15436757>
22. Зуева И.Б., Ким Ю.В. Применение цитохрома С в реальной клинической практике на современном этапе. *Современная медицина*. 2019;4(16):22-26 [Zueva IB, Kim YuV. Application of cytochrome C in real clinical practice at the present stage. *Sovremennaja medicina*. 2019;4(16):22-26. (In Russ.).] [66](http://infocom-

</div>
<div data-bbox=)

- pany-sovmmed.ru/wp-content/uploads/2020/02/18-22.pdf
23. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Varani K. Adenosine as a Multi-Signalling Guardian Angel in Human Diseases: When, Where and How Does it Exert its Protective Effects? *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37(6):419-434. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.02.006>
 24. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):207-228. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309726>
 25. Rork TH, Wallace KL, Kennedy DP, Marshall MA, Lankford AR, Linden J. Adenosine A2A receptor activation reduces infarct size in the isolated, perfused mouse heart by inhibiting resident cardiac mast cell degranulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(5):H1825-1833. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.495.2008>
 26. McIntosh VJ, Lasley RD. Adenosine receptor-mediated cardioprotection: are all 4 subtypes required or redundant? *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(1):21-33. <https://doi.org/10.1177/1074248410396877>
 27. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leeser MA, Browne KF, Eisenberg PR, Bolli R, Casas AC, Molina-Viamonte V, Orlandi C, Blevins R, Gibbons RJ, Califf RM, Granger CB. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1711-1720. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00418-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00418-0)
 28. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1775-1780. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.061>
 29. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J.* 2006;27(20):2400-2405. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl094>
 30. Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for noreflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009503. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009503.pub3>
 31. Bulluck H, Sirkar A, Loke YK, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016;202:228-237. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.005>
 32. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(1):207-258. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2009>
 33. Олейников Д.А., Яшин А.В. Энергетический обмен миокарда в норме и при патологии. *РВЖ МДЖ.* 2015;5:38-41 [Oleynikov DA, Yashin AV. Energy metabolism in normal and failing myocardium. *RVJ SWA.* 2015;5:38-41. (In Russ.).] <http://cyberleninka.ru/article/n/energeticheskiy-obmen-miokarda-v-norme-i-pri-patologii#>
 34. Díaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2007;298(20):2399-2405. <https://doi.org/10.1001/jama.298.20.2399>
 35. Danilenko LM, Klochkova GN, Kizilova IV, Korokin MV. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2016;2(3):95-100. <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2016-2-3-95-100>
 36. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012;5(6):58-65 [Astashkin EI, Glezer MG. The role of L-carnitine in the energetic metabolism of cardiomyocytes and treatment of cardio-vascular diseases. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2012;5(6):58-65. (In Russ.).] <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistayakhirurgiya/2012/6/031996-63852012611>
 37. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. *Российский кардиологический журнал.* 2013;(5):73-80 [Aronov DM. L-carnitine in cardiology: reality and perspectives. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;(5):73-80. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-5-73-80>
 38. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский Совет.* 2016;(10):104-110 [Astashkin EI, Glezer MG. Effect of L-carnitine on oxidative stress at cardiovascular diseases. *Medical Council.* 2016;(10):104-110. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-104-110>
 39. Davini P, Bigalli A, Lamanna F, Boem A. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction. *Drugs Exp Clin Res.* 1992;18(8):355-365. PMID: 1292918
 40. Dinicolantonio JJ, Niaz AK, McCarty MF, Lavie CJ, Liberopoulos E, O'Keefe JH. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(1):52-62. PMID: 24762466
 41. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):114-120 [Sizova ZM, Shikh EV, Makhova AA. Significance of L-carnitine in internal medicine. *Therapeutic archive.* 2019;91(1):114-120 (In Russ.).] <https://doi.org/10.26442/0403660.2019.01.000040>
 42. De Pasquale B, Righetti G, Menotti A. La L-carnitina nella terapia dell'infarto miocardico acuto [L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarct]. *Cardiologia.* 1990;35(7):591-596. PMID: 2088604
 43. Rizo I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J.* 2000;139(2 Pt3):S120-S123. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.103917>
 44. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Illiceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology.* 2006;106(4):215-223. <https://doi.org/10.1159/000093131>
 45. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(6):544-551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>
 46. Thompson WG, Hensrud DD, Murad MH. Regarding L-Carnitine and Cardiovascular Disease. Letter To The Editor. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):899-900. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.011>
 47. Song X, Qu H, Yang Z, Rong J, Cai W, Zhou H. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6274854. <https://doi.org/10.1155/2017/6274854>
 48. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Ермоленко А.А. Нерешенные вопросы цитопротективной терапии у пациентов с

- ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):101-106 [Statsenko ME, Turkina SV, Ermolenko AA. Unsolved problems of cytoprotective therapy in patients with coronary heart disease. *Therapeutic archive*. 2015;87(12):101-106. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712101-106>
49. Гороховская Г.Н., Васюк Ю.А., Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юн В.Л., Трутен И.В., Петина М.М. Современные возможности применения нитропрепаратов у больных с ишемической болезнью сердца: от стенокардии до полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2018;12:61-68 [Gorokhovskaya GN, Vasyuk YuA, Martynov AI, Maychuk EYu, Yun VL, Truten IV, Petina MM. Modern opportunities of nitropreparations in patients with ischemic heart disease: from angina to polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):61-68. (In Russ.).] <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.180063>
 50. Перепеч Н.Б. Метаболические миокардиальные цитопротекторы в терапии стабильной ишемической болезни сердца: доказательства эффективности и рекомендации по применению. *Медицинский Совет*. 2017;(12):36-48 [Perepech NB. Metabolic myocardial cytoprotectors in therapy of stable ischemic heart disease: evidence of effectiveness and use recommendations. *Medical Council*. 2017;(12):36-48. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-36-48>
 51. Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology*. 2018;140(1):52-67. <https://doi.org/10.1159/000487936>
 52. Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, Chen Y., Dalal JJ, Danchin N, Etriby E, Ferrari R, Gowdak LH, Lopatin Y, Milicic D, Parkhomenko A, Pinto F, Ponikowski P, Seferovic P, Rosano GMC. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol*. 2019;293:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.063>
 53. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD003614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003614.pub3>
 54. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780-785. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>
 55. Iyengar SS, Rosano GM. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(5):293-297. <https://doi.org/10.2165/11316840-000000000-00000>
 56. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project--Free Radicals. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1537-1546. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.2439>
 57. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97(4):278-286. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.208751>
 58. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One*. 2014;9(5):e94660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094660>
 59. Dzerve V, MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):544-551. PMID: 22186118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>
 60. Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Скотников А.С., Мартынов А.И., Майчук Е.Ю. Эффективность применения мелдония у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2017;(12):118-122 [Gorokhovskaya GN, Yoon VL, Skotnikov AS, Martynov AI, Maychuk EYu. Effectiveness of meldonium in chronic heart failure patients. *Medical Council*. 2017;(12):118-122. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-118-122>

Сведения об авторах

Костин Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0655-1407

Шангина Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0003-1686-1254

Шелихов Валентин Григорьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: анализ данных литературы.

ORCID: 0000-0002-9568-8818

Authors

Prof. Vladimir I. Kostin, MD, DSc, Professor, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0655-1407

Dr. Olga A. Shangina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0003-1686-1254

Dr. Valentin G. Shelikhov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: literature search and analysis.

ORCID: 0000-0002-9568-8818

Статья поступила: 01.11.2020г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 01.11.2020

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-69-76>

РЕДКИЕ И ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

ВАУЛИНА Е.Н.², АРТЫМУК Н.В.^{1*}, ЗОТОВА О.А.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГБУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

Резюме

Проведена оценка информационных баз системы Cochrane, HINARY, PubMed. Keywords (слова для поиска): «rare causes of endometriosis and pregnancy» и «acute complications of endometriosis and pregnancy». Глубина поиска составила 10 лет (2011–2021 гг.). Обнаружено соответственно 43 и 83 источника. Из 126 публикаций соответствовала критериям отбора 41 публикация.

Течение беременности и родов у пациенток с эндометриозом в настоящее время изучено недостаточно, характеризуется более высоким риском осложнений, среди которых встречаются достаточно редкие формы: гемоперитонеум, перфорация кишечника, аппендицит, перекрут и разрыв эндометриозной кисты, эндометриоз органов грудной клетки. Эндометриозные очаги при беременности претерпевают изменения под воздействием гормонов, становясь гипертрофированными или приобретая признаки децидуализации. В эндометриозной ткани, характеризующейся устойчивостью к прогестерону, его «функциональная» отмена во время беременности может привести к некрозу, перфорации децидуализованных очагов эндометриоза и кровотечению непредсказуемой степени тяжести. Во время беременности описана обусловленная эндометриозом перфорация кишечника различных локализаций: тонкая кишка, слепая кишка, аппендикс, ректосигмоидный отдел толстого кишечника. При беременности гипертрофия эндометриозной ткани, индуцируемая низким уровнем прогестерона,

является наиболее частой причиной спонтанного гемоперитонеума, который может регистрироваться в любом сроке беременности, а также в послеродовом периоде, однако возникает чаще в третьем триместре беременности и у женщин после процедуры ЭКО. В литературе при спонтанном гемоперитонеуме при беременности описан объем кровопотери от 500 до 4000 мл. Имеется информация о случаях материнской и перинатальной смертности. Ограниченные сведения об этих серьезных осложнениях приводят к их недооценке и увеличению риска для жизни и здоровья матери и плода во время беременности и родов.

Результаты данного обзора свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей течения беременности и родов у пациенток с эндометриозом, особенно после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Целесообразна разработка рекомендаций по дополнительному объему обследований и вмешательств, направленных на профилактику акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: редкие локализации, острые осложнения, эндометриоз, беременность и роды, гемоперитонеум, аппендицит, эндометриоз, перфорация кишечника, эндометриоз органов грудной клетки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Ваулина Е.Н., Артымук Н.В., Зотова О.А. Редкие и острые осложнения эндометриоза у беременных. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 69–76. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-69-76>

*Корреспонденцию адресовать:

Артымук Наталья Владимировна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: artymuk@gmail.com

© Артымук Н.В. и др.

REVIEW ARTICLES

RARE AND ACUTE COMPLICATIONS OF ENDOMETRIOSIS
IN PREGNANT WOMENEKATERINA N. VAULINA², NATALIA V. ARTYUMUK¹ **, OLGA A. ZOTOVA²¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Here we analysed rare and acute complications of endometriosis in pregnant women by searching Cochrane, HINARI, and PubMed databases. Keywords were “rare”, “causes”, “acute”, “complications”, “endometriosis”, and “pregnancy”. The search depth was 10 years (2011–2021). In total, we found 126 publications, 41 of which met the selection criteria.

The course of pregnancy and childbirth in patients with endometriosis is insufficiently studied. Yet, it is characterised by a higher risk of complications including those rarely occurring: haemoperitoneum, intestinal perforation, appendicitis, torsion and rupture of the endometrioid cyst, and thoracic endometriosis. Because of major hormonal changes occurring during the pregnancy, endometriosis undergoes a significant progression or decidualisation. As endometrioid tissue is characterised by a resistance to progesterone, its deficiency during the pregnancy can lead to necrosis, perforation of decidualised foci, and severe bleeding. Progesterone deficiency provokes hypervascularisation of the endometrioid tissue, which is the most common cause of

spontaneous haemoperitoneum and most frequently occurs in the third trimester of pregnancy and after in vitro fertilisation. Pregnancy increases the risk of endometriosis-related intestinal perforation of different localisation: small intestine, caecum, appendix, and rectosigmoid colon. Limited information about the pregnancy-related complications of endometriosis leads to their underestimation, albeit they can be life-threatening and significantly impact the health of the mother and fetus.

The results of this review indicate the need for the further studies of the pregnancy course in patients with endometriosis, especially after the use of assisted reproductive technology. Development of specific clinical guidelines would contribute to the efficient prevention of obstetric and perinatal complications in patients with endometriosis.

Keywords: acute complications, endometriosis, pregnancy, childbirth, haemoperitoneum, endometrioma, intestinal perforation.

Conflict of interests

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Ekaterina N. Vaulina, Natalia V. Artymuk, Olga A. Zotova. Rare and acute complications of endometriosis in pregnant women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(1): 69-76. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-69-76>.

****Corresponding author:**

Dr. Natalia V. Artymuk, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: artymuk@gmail.com

© Dr. Ekaterina N. Vaulina et al.

Эндометриоз – гормонально- и иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся аномальным ростом ткани эндометрия на эктопических участках за пределами полости матки, которая вызывает местную воспалительную реакцию. Это эстроген-зависимое хроническое заболевание, характерное для женщин фертильного возраста с частотой встречаемости 6–10% [1–6].

Воспаление брюшины и сбой работы иммунной системы являются двумя ключевыми

компонентами в патогенезе эндометриоза. Иммунологическая дисфункция в виде нарушения иммунного надзора за аутологичной тканью, расположенной в брюшной полости, способствует росту эндометриоидного поражения у пациенток и в конечном итоге обуславливает симптомы заболевания [3]. Общие симптомы эндометриоза – бесплодие, дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния и болезненная дефекация [4–10]. Заболевание чаще всего поражает яичники (до 88% всех случаев), брю-

шину малого таза, дугласово пространство, ретроцервикальную область, связочный аппарат матки, маточные трубы, сигмовидную и прямую кишку, мочевыводящие пути. Однако эндометриоз может встречаться и в других органах брюшной полости и легких [3,9].

Эндометриоз в зависимости от количества, размера и поверхностного и/или глубокого расположения эндометриoidных гетеротопий, имплантов, эндометриом и/или спаек классифицируют на 4 стадии [3,7]. Наружный генитальный эндометриоз разделяют на поверхностный перитонеальный эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз и эндометриомы яичников [2,3,9].

По данным литературы, каждая четвертая женщина (23,6%) с эндометриозом страдает привычным невынашиванием, а у большинства из них (97,2%) беременность прерывается в I триместре. Было также показано, что привычное невынашивание у восьми женщин из десяти (80%) бывает следствием именно эндометриoidной болезни [3].

В последние годы появляются данные в поддержку значимого влияния эндометриоза не только на снижение фертильности, но и на исход беременности [3,8,10–13]. В возникновении осложнений беременности у пациенток с эндометриозом задействованы различные механизмы: молекулярные и функциональные аномалии эутопического эндометрия, эндокринный/воспалительный баланс, кровотечения из эндометриoidных очагов, дефект глубокой плацентации и децидуализации эндометриoidной ткани из-за изменений гормональной среды на фоне беременности [1,5–7,12].

Характерным признаком эндометриоза считается хроническое воспаление тазовой брюшины. Эндометриoidные перитонеальные имплантаты вызывают острую воспалительную реакцию, для которой характерно привлечение и активация Т-хелперов и регуляторных Т (Treg) – клеток, моноциты / макрофаги поддерживают хроническое воспаление, которое способствует формированию перитонеальной адгезии и ангиогенезу [5–7,12].

Результаты проведенных ранее исследований показали, что пациентки с эндометриозом характеризуются более высоким риском развития презкламписии [8–10,14–16,19], формирования предлежания плаценты [4,5,8–16] гестационного диабета [4,10,11,14,15,19], выкидыша [5,9,10,15–18] и преждевременных родов

[4,13–19], а также родоразрешения путем операции кесарева сечения [4,5,9,14–16,19]. Кроме того, новорожденные дети у женщин с эндометриозом имеют повышенный риск недоношенности и маловесности к сроку гестации [5,8,10,13–16,19].

Во время беременности встречаются также острые осложнения эндометриоза, такие как спонтанный гемоперитонеум, осложнения со стороны кишечника и яичников, легких. Они представляют собой редкие, но опасные для жизни состояния, которые в большинстве случаев требуют хирургического вмешательства, однако данные об этих осложнениях ограничены [1,18,20].

Цель исследования

Анализ современной литературы по проблеме редких форм эндометриоза у беременных и редких осложнений беременности при эндометриозе.

Проведена оценка информационных баз системы Cochrane, HINARY, PubMed. Keywords (слова для поиска): «rare causes of endometriosis and pregnancy» и «acute complications of endometriosis and pregnancy». Глубина поиска составила 5 лет (2011–2021 гг.). Обнаружено соответственно 43 и 83 источника. Из 126 публикаций соответствовала критериям отбора 41 публикация. В обзоре проведен анализ 41 научной публикации, освещающей особенности течения редких форм эндометриоза у беременных и редко встречающиеся осложнения эндометриоза при беременности и в родах.

Эндометриoidные очаги в этих локализациях претерпевают изменения под воздействием гормонов беременности, становясь гипертрофированными или приобретая признаки децидуализации [1]. В эндометриoidной ткани, характеризующейся устойчивостью к прогестерону, его «функциональная» отмена во время беременности может привести к некрозу, перфорации децидуализированных очагов эндометриоза и кровотечению непредсказуемой степени тяжести [21].

Эндометриома яичников встречается у женщин с эндометриозом в 30–40% случаев, а во время беременности является достаточно редким заболеванием с частотой около 0,05–0,5% [1]. Так, по данным обзора Leone Roberti Maggiore (2016), у шести пациенток с эндометриомами во время беременности отмечался рост, достигнув среднего диаметра $\pm 10,3 \pm 5,2$ см во

втором триместре. В пяти случаях хирургическое вмешательство было выполнено для исключения злокачественных новообразований и предотвращения хирургических осложнений [1]. Кроме того, имеются данные о 14 случаях разрыва эндометриом яичников, возникших во время беременности. Разрыв произошел в первом триместре в 14% случаев, во втором триместре – в 36% случаев и в 50% случаев в третьем триместре. В среднем срок беременности при разрыве эндометриомы составил $32 \pm 10,9$ недели [1].

В целом разрыв эндометриомы – это редкое осложнение, частота которого составляет менее 3% у женщин, имеющих эндометриомы [22].

По результатам исследования В. М. Денисовой и соавт. (2010), в котором была изучена частота эндометриоза яичников при беременности, имеются данные, что показатель разрыва эндометриомы увеличился почти в четыре раза за последние 12 лет. Согласно результатам этой работы, кисты яичников выявляются у 1,1 % беременных, наиболее часто встречаются зрелые тератомы (в 41 % случаев), эндометриоидные кисты диагностируются с частотой 16 %. Авторы отметили увеличение частоты эндометриом за последние 6 лет наблюдения до 39 % в структуре всех опухолей яичников при беременности [23].

В обзоре Ivo Brosens (2012) также отмечается увеличение частоты встречаемости эндометриом у беременных, что может быть объяснено децидуализацией или геморрагическими изменениями эктопического эндометрия. Увеличение эндометриоидных кист в объеме во время беременности представляет собой фактор риска для последующего формирования абсцесса или разрыва кисты [24].

По данным исследования Yutaka Ueda (2009), у 1–4% беременных женщин диагностируется образование яичников, из них эндометриоз яичников занимает 5–6% от всех обнаруженных во время беременности новообразований яичников. Размер эндометриоидных кист яичников увеличивается во время беременности в 20% случаев, не изменяется – в 28% и уменьшается – в 52% [25]. В работе проанализировано 25 историй болезни пациенток с эндометриоидными кистами яичников, по результатам которой децидуализация, абсцесс и разрыв кисты были выявлены в 12%, 4% и 4% случаев соответственно. По заключению авторов этого иссле-

дования, число беременностей, осложненных эндометриозом яичников, в будущем будет неизбежно расти, как из-за увеличения числа пациенток с эндометриозом, так и из-за прогресса, достигнутого в результате применения ВРТ [25].

Эндометриоз кишечника представляет собой узловое образование, проникающее в мышечный слой кишечника и окружающие его структуры. Поражение кишечника составляет от 5 до 12% всех женщин с этим заболеванием. Из всех поражений кишечника прямая кишка и сигмовидная кишка поражаются эндометриозом наиболее часто – вовлечены в процесс в 90% случаев. Симптомами эндометриоза кишечника могут быть дисменорея и диспареуния. Более специфические кишечные симптомы, такие как диарея, запор, ректальное кровотечение, непроходимость кишечника, зависят от локализации заболевания, размера узлов и глубины поражения стенки кишечника [26].

Клинический случай эндометриоза у беременной описан в работе Adolfo Pisanu et al. (2010). У пациентки на 33-й неделе беременности в связи с клиникой перитонита проведена лапаротомия, диагностирована перфорация прямой кишки в области локализации эндометриоидного очага. Проведено кесарево сечение, а затем резекция прямой кишки с выведением стомы [27].

В систематическом обзоре Leone Roberti Maggiore U. (2016) описано 16 случаев перфорации кишечника, вызванной эндометриозом во время беременности или в послеродовом периоде. Описан эндометриоз с локализацией участка перфорации: подвздошная кишка ($n = 1$), аппендикс ($n = 4$), слепая кишка ($n = 1$), сигмовидная кишка ($n = 8$) и прямая кишка ($n = 2$). Все беременности закончились живорождением, в 6 случаях из 16 (37,5%) беременность завершилась преждевременными родами (в сроке <37 недель беременности) [1].

В работе Costa A. et al. (2014) описан клинический случай перфорации сигмовидной кишки у пациентки на 25-й неделе беременности. В связи с клиникой разлитого перитонита проведена лапаротомия, резекция кишки с выведением колостомы. Беременность была пролонгирована до 41 недели [28].

В обзоре António Setúbal et al. (2014) было проанализировано 12 случаев вызванной эндометриозом перфорации кишечника во время беременности: 2 – тонкая кишка, 1 – слепая

кишка, 3 – аппендикс и 6 – ректосигмоидный отдел толстого кишечника. Три случая из 12 произошли в раннем послеродовом периоде, остальные – между 26-й и 37-й неделями беременности. Всем пациенткам была выполнена экстренная операция по поводу разлитого перитонита и сегментарная резекция кишечника. Во всех случаях родились здоровые дети [29].

По данным литературы, эндометриоз аппендикса встречается редко: 2,8% пациентов с эндометриозом и 0,4% женского населения в целом. Несмотря на то, что он часто протекает бессимптомно, во многих случаях заболевание может проявляться в виде острого аппендицита, кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, инвагинации слепой кишки и перфорации кишечника, особенно во время беременности [1].

В исследовании Leone Roberti Maggiore U. et al. (2016) сообщается о десяти случаях острого аппендицита, связанного с эндометриозом аппендикса во время беременности, чаще во втором триместре (средний срок беременности $21 \pm 8,1$ недель). У этих пациенток во время беременности в 80% случаев выполнялась открытая аппендэктомия и в 20% – лапароскопическая аппендэктомия [1].

В настоящее время эндометриоз считается главным фактором риска развития спонтанного гемоперитонеума во время беременности, что связано с отторжением гипervasкуляризированной эндометриоидной ткани, индуцируемом низким уровнем прогестерона [30,31]. Патогенез развития данного осложнения отражен в работах Lier M. (2017) и Fu-Mei Gao (2018). Авторами показано, что разрыв маточно-яичниковых сосудов может быть обусловлен несколькими факторами: более хрупкие стенки сосудов в связи с хроническим воспалением; наличие спаек в сочетании с увеличением матки во время беременности могут привести к большому напряжению сосудистой стенки; децидуализация эндометриоидных поражений во время беременности может вызвать перфорацию маточно-яичникового сосуда. Поскольку венозное давление в маточно-яичниковом кровотоке может увеличиваться во время беременности, повышенное венозное давление из-за физических усилий, таких как мышечная активность, кашель, дефекация, половой акт или потужной период родов, может увеличивать риск развития спонтанного гемоперитонеума [21,32].

Во время проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) используются высокие дозы прогестерона, что может способствовать процессу децидуализации и, как следствие, увеличению риска обширного кровотечения из очагов эктопического эндометрия [32].

По данным обзора Jeong Hui Jang (2016), самопроизвольный разрыв маточных кровеносных сосудов встречается очень редко, примерно в 1 случай на 10 000 рождений. Наиболее частыми локализациями спонтанного разрыва кровеносных сосудов матки являются широкая связка (78,3%), задняя поверхность матки (18,3%) и передняя стенка матки (3,3%). Разрыв поверхностных кровеносных сосудов матки – наиболее частая форма гемоперитонеума во время беременности, особенно в третьем триместре беременности [33].

В работе Leone Roberti Maggiore U. (2016) было представлено 20 случаев гемоперитонеума во время беременности. Большинство из них зарегистрировано в третьем триместре со средним гестационным возрастом $28,7 \pm 4,3$ недель. Четыре случая (20%) произошли в послеродовом периоде. Во время оперативного лечения установлено, что источником кровотечения в 70% случаев была матка, параметрий с артериями и венами – в 15%, маточно-крестцовые связки – в 5% случаев. Было установлено, что кровотечение возникало из варикозно расширенных вен матки или сосудов параметрия в 70% случаев, вследствие макроскопических эндометриоидных поражений – в 30% [1].

Обзор литературы, проведенный Paola Viganò et al. (2015), показал, что общая распространенность спонтанного гемоперитонеума, связанного с эндометриозом, у беременных составляет около 0,4%, риск его повышен у женщин с эндометриозом в случае зачатия с помощью ЭКО [34]. В ретроспективном обзоре, включавшем 800 женщин, сообщается о трех (0,38%) пациентках со значительным внутрибрюшным кровотечением, возникшем в течение третьего триместра (у всех пациенток беременность наступила в результате ЭКО) [34].

Клинический случай спонтанного гемоперитонеума во время беременности отражен в работе Tesia Kim (2020). У пациентки в 26 недель гестации в связи с абдоминальным болевым синдромом, наличием жидкости в брюшной полости по данным функциональных методов исследования проведена диагностическая лапаротомия, в ходе которой выявлено продолжающе-

еся кровотечение из эндометриоидного участка в области дна матки. Выполнено кесарево сечение, гистерэктомия с двусторонней овариоэктомией [35].

Kim BH et al. (2020) описали в своей работе массивный гемоперитонеум с объемом кровопотери 1800 мл у кореянки во втором триместре беременности, где источником кровотечения были эндометриоидные очаги брюшины Дугласова пространства. Выполнена коагуляция очагов с дальнейшим пролонгированием беременности [36].

В работе Marit C I Lier et al. (2017) проанализировано 59 случаев спонтанного гемоперитонеума во время беременности. В 50,8% случаев он произошел в третьем триместре беременности. Признаки дистресса плода наблюдались в 40,7% случаях. Уровень перинатальной смертности составил 26,9%, сообщалось об одном случае материнской смерти. Общая кровопотеря в среднем составила 1000–2500 мл [37].

По данным обзора Ivo A. Brosens et al. (2009) проанализировано 25 случаев спонтанного гемоперитонеума во время беременности и послеродовом периоде, 72% из них были беременные пациентки. При лапаротомии в брюшной полости было обнаружено 500–4000 мл крови. Объем оперативного вмешательства заключался в коагуляции кровоточащего сосуда, наложении гемостатических швов, один случай закончился гистерэктомией. Перинатальная смертность составила 36% [38].

Кровотечение при спонтанном гемоперитонеуме может быть как артериальным, так и венозным, и источник кровотечения чаще всего локализуется на задней стенке матки или в параметрии [23].

В исследовании Leone Roberti Maggiore U. (2016) отражены случаи острого осложнения эндометриоза органов грудной клетки: четыре случая спонтанного пневмоторакса во время беременности, связанных с эндометриозом легких и случай эндометриоза грудного отдела аорты во время беременности. Гестационный возраст на момент постановки диагноза состав-

лял 8, 18, 24 и 28 недель. У двух из них до беременности был менструальный пневмоторакс. Пациенткам были проведены дренирование плевральных полостей с последующей торакоскопией/торакотомией и удалением эндометриоидных очагов [1]. По данным работ Aikaterini N. Visouli (2014) и Paolo Maniglio (2018), катмениальный пневмоторакс – наиболее распространенная форма синдрома грудного эндометриоза, характеризующегося наличием функционирующей ткани эндометрия в плевре, паренхиме легких и дыхательных путях [39,40]. Это заболевание поражает женщин репродуктивного возраста, симптомы всегда появляются одновременно с менструацией: типичным клиническим проявлением является пневмоторакс (73%), гемоторакс (14%), кровохарканье (7%) и очаговые образования в легких (6%) [1,39,40]. По мнению М. Эл-Джефута и соавт. (2019), несмотря на обширные исследования, сложные первопричины развития эндометриоза остаются неопределенными, и ни одна теория не может в настоящее время объяснить каждый конкретный случай эндометриоза [41].

Таким образом, беременность и роды у пациенток с эндометриозом характеризуются более высоким риском осложнений, среди которых встречаются достаточно редкие формы: гемоперитонеум, перфорация кишечника, аппендицит, перекрут/разрыв эндометриоидной кисты, эндометриоз органов грудной клетки. В настоящее время имеется ограниченное количество публикаций об этих осложнениях, что приводит к их недооценке и увеличению риска для жизни и здоровья матери и плода во время беременности и родов. Необходимо дальнейшее изучение особенностей течения беременности и родов у пациенток с эндометриозом, особенно после применения вспомогательных репродуктивных технологий, а также следует рассмотреть вопрос о целесообразности разработки рекомендаций по дополнительному объему обследований и вмешательств, направленных на профилактику акушерских и перинатальных осложнений у этой категории пациенток.

Литература / References:

1. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, Viganò P, Candiani M. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):70-103. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv045>
2. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. Endometriosis and in vitro fertilisation. *Exp Ther Med*. 2018;16(2):1043-1051. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6307>
3. Дубровина С.О., Беженарь В.Ф., ред. *Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение*. Москва : ГЭОТАР-Медиа;

- 2020 [Dubrovina S.O., Bezhenar V.F., editors. *Endometriosis. Pathogenesis, diagnosis, treatment*. Moscow: GEOTAR-MediaPubl.; 2020 (in Russ.).]
4. Li H, Zhu HL, Chang XH, Li Y, Wang Y, Guan J, Cui H. Effects of Previous Laparoscopic Surgical Diagnosis of Endometriosis on Pregnancy Outcomes. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(4):428-433. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.199840>
 5. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, Berghella V. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(4):667-672.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.019>
 6. Kohl Schwartz AS, Wölfler MM, Mitter V, Rauchfuss M, Haeblerlin F, Eberhard M, von Orelli S, Imthurn B, Imesch P, Fink D, Leeners B. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil Steril*. 2017;108(5):806-814.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.025>
 7. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659-667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>
 8. Miura M, Ushida T, Imai K, Wang J, Moriyama Y, Nakano-Kobayashi T, Osuka S, Kikkawa F, Kotani T. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):373. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2514-1>
 9. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, De Felice G, Zupi E. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1129-1135.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.024>
 10. Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, Carusi DA, Chavarro JE, Horne AW, Rich-Edwards JW, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2019;134(3):527-536. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003410>
 11. Chen I, Lalani S, Xie RH, Shen M, Singh SS, Wen SW. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2018;109(1):142-147. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.028>
 12. Jeon H, Min J, Kim DK, Seo H, Kim S, Kim YS. Women with Endometriosis, Especially Those Who Conceived with Assisted Reproductive Technology, Have Increased Risk of Placenta Previa: Meta-analyses. *J Korean Med Sci*. 2018;33(34):e234. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e234>
 13. Yi KW, Cho GJ, Park K, Han SW, Shin JH, Kim T, Hur JY. Endometriosis Is Associated with Adverse Pregnancy Outcomes: a National Population-Based Study. *Reprod Sci*. 2020;27(5):1175-1180. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00109-1>
 14. Benaglia L, Candotti G, Papaleo E, Pagliardini L, Leonardi M, Reschini M, Quaranta L, Munaretto M, Viganò P, Candiani M, Vercellini P, Somigliana E. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2730-2736. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew210>
 15. Nirgianakis K, Gasparri ML, Radan AP, Villiger A, McKinnon B, Mosimann B, Papadia A, Mueller MD. Obstetric complications after laparoscopic excision of posterior deep infiltrating endometriosis: a case-control study. *Fertil Steril*. 2018;110(3):459-466. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.036>
 16. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne AW, Bhattacharya S. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG*. 2017;124(3):444-452. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13920>
 17. Minebois H, De Souza A, Mezan de Malartie C, Agopianz M, Guillet May F, Morel O, Callec R. Endométriose et fausse couche spontanée. Méta-analyse et revue systématique de la littérature [Endometriosis and miscarriage: Systematic review]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017;45(7-8):393-399. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.06.003>
 18. Porpora MG, Tomao F, Ticino A, Piacenti I, Scaramuzzino S, Simonetti S, Imperiale L, Sangiuliano C, Masciullo L, Manganaro L, Benedetti Panici P. Endometriosis and Pregnancy: A Single Institution Experience. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2):401. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020401>
 19. Kobayashi H, Kawahara N, Ogawa K, Yoshimoto C. A Relationship Between Endometriosis and Obstetric Complications. *Reprod Sci*. 2020;27(3):771-778. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00118-0>
 20. Brigitte Leeners, Cynthia M Farquhar. Benefits of pregnancy on endometriosis: can we dispel the myths? *Fertil Steril*. 2019;112(2):226-227. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.002>
 21. Lier M, Malik RF, van Waesberghe J, Maas JW, van Rumpft-van de Geest DA, Coppus SF, Berger JP, van Rijn BB, Janssen PF, de Boer MA, de Vries J, Jansen FW, Brosens IA, Lambalk CB, Mijatovic V. Spontaneous haemoperitoneum in pregnancy and endometriosis: a case series. *BJOG*. 2017;124(2):306-312. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14371>
 22. Fonseca EKUN, Bastos BB, Yamauchi FI, Baroni RH. Ruptured endometrioma: main imaging findings. *Radiol Bras*. 2018;51(6):411-412. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0092>
 23. Денисова В.М., Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз и беременность: различные грани проблемы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(1):44-52 [Denisova VM, Yarmolinskaya MI. Pelvic endometriosis and pregnancy: different sides of the problem. *Journal of obstetrics and women's diseases*, 2015;64(1):44-52. (in Russ.).]
 24. Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(1):30-35. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.024>
 25. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Fujita M, Yamamoto R, Kanagawa T, Shimizu H, Kimura T. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertil Steril*. 2010;94(1):78-84. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.092>
 26. Habib N, Centini G, Lazzeri L, Amoroso N, El Khoury L, Zupi E, Afors K. Bowel Endometriosis: Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. *Int J Womens Health*. 2020;12:35-47. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S190326>
 27. Pisanu A, Deplano D, Angioni S, Ambu R, Uccheddu A. Rectal perforation from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2010;16(5):648-51. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i5.648>
 28. Costa A, Sartini A, Garibaldi S, Cencini M. Deep endometriosis induced spontaneous colon rectal perforation in pregnancy: laparoscopy is advanced tool to confirm diagnosis. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:907150. <https://doi.org/10.1155/2014/907150>
 29. Setúbal A, Sidiropoulou Z, Torgal M, Casal E, Lourenço C, Koninckx P. Bowel complications of deep endometriosis during pregnancy or in vitro fertilization. *Fertil Ster-*

- il. 2014;101(2):442-446. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.001>
30. Ревзоева Ю.А., Шакурова Е.Ю. Эндометриоз как причина внутрибрюшного кровотечения при беременности. Клинический случай. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Медицина*. 2019;23(3):283-289 [Revzoeva YA, Shakurova EY. Endometriosis as a reason of intraabdominal bleeding in pregnancy clinical case. *RUDN Journal of medicine*. 2019;23(3):283-289. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-3-283-289> (in Russ.).]
 31. Cozzolino M, Corioni S, Maggio L, Sorbi F, Guaschino S, Fambrini M. Endometriosis-Related Hemoperitoneum in Pregnancy: A Diagnosis to Keep in Mind. *Ochsner J*. 2015;15(3):262-264.
 32. Gao FM, Liu GL. Four Case Reports of Endometriosis-Related Hemoperitoneum in Pregnancy. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(4):502-504. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.225048>
 33. Jang JH, Kyeong KS, Lee S, Hong SH, Ji I, Jeong EH. A case of spontaneous hemoperitoneum by uterine vessel rupture in pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(6):530-534. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.530>
 34. Viganò P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):802-812. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.030>
 35. Kim T, Sudhof Leanna S, Liu Fong W, Shainker Scott A. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy due to endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2020;12(3):228402652094243. <https://doi.org/10.1177/2284026520942432>
 36. Kim BH, Park SN, Kim BR. Endometriosis-induced massive hemoperitoneum misdiagnosed as ruptured ectopic pregnancy: a case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):160. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02486-7>
 37. Lier MCI, Malik RF, Ket JCF, Lambalk CB, Brosens IA, Mijatovic V. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis - A systematic review of the recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:57-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.012>
 38. Brosens IA, Fusi L, Brosens JJ. Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1243-1245. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.091>
 39. Visouli AN, Zarogoulidis K, Kougioumtzi I, Huang H, Li Q, Dryllis G, Kioumis I, Pitsiou G, Machairiotis N, Katsikogiannis N, Papaiwannou A, Lampaki S, Zaric B, Branislav P, Porpodis K, Zarogoulidis P. Catamenial pneumothorax. *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 4):S448-60. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.49>
 40. Maniglio P, Ricciardi E, Meli F, Vitale SG, Noventa M, Vitagliano A, Valenti G, La Rosa VL, Laganà AS, Caserta D. Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. *Radiol Case Rep*. 2017;13(1):81-85. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.09.003>
 41. Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(3):77-82 [Al-Jefout M, Artyumuk NV. Causes and mechanisms of endometriosis: an update. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(3):77-82. (in Russ.).] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-77-82>

Сведения об авторах

Ваулина Екатерина Николаевна, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: поиск научной информации, оформление публикации.

ORCID: 0000-0001-7816-9197

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: научное руководство исследованием, определение концепции статьи, редактирование публикации.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Зотова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог Центра охраны здоровья семьи и репродукции ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: формирование научной концепции, редактирование публикации.

ORCID: 0000-0002-4991-5354

Статья поступила: 04.01.2021г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Ekaterina N. Vaulina, MD, Obstetrician-Gynecologist, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7816-9197

Prof. Natalia V. Artyumuk, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after professor G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Olga A. Zotova, MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4991-5354

Received: 04.01.2021

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-77-85>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ II: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЦР В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

ВОЛКОВ А.Н. *, НАЧЕВА Л.В., ЗАХАРОВА Ю.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

ПЦР-диагностика является одним из наиболее современных и технологичных методов выявления микроорганизмов. Основанная на амплификации нуклеиновых кислот, ПЦР позволяет достичь высокой диагностической чувствительности и специфичности в сочетании с высокой скоростью выполнения исследования. В отличие от бактериологического метода ПЦР-диагностика не требует предварительного культивирования исследуемых микроорганизмов для их идентификации, что позволяет применять метод для обнаружения некультивируемых бактерий и вирусов.

В лекции обсуждаются молекулярные процессы, положенные в основу современных технических решений для молекулярно-генетической диагностики. Рассматриваются фундаментальные и прикладные аспекты выполнения мультиплексной ПЦР и ПЦР с обратной транскрипцией. Анализируются способы качественного и количественного выявления возбудителей в биологических материалах с помощью молекулярно-генетических методов. Приводятся примеры использования ПЦР-исследования для решения конкретных диагностических задач.

Лекция ориентирована на студентов медико-биологических специальностей, а также молодых специалистов, планирующих использовать в своей практической деятельности молекулярно-генетические методы исследований.

молекулярно-генетические методы исследований.

Ключевые слова: молекулярно-генетическая диагностика, ПЦР, идентификация микроорганизмов.

Список сокращений

ВКР – высокий канцерогенный риск

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МАНК – методы амплификации нуклеиновых кислот

НК – нуклеиновые кислоты

ОТ-ПЦР – ПЦР с обратной транскрипцией

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

COVID-19 – (англ. COroNaVirus Disease 2019) заболевание, вызванное коронавирусом-19

C_t – (англ. Threshold Cycle) пороговый цикл

LAMP – (англ. Loop-mediated isothermal amplification) петлевая изотермическая амплификация

NASBA – (англ. Nucleic acid sequence-based amplification) амплификация нуклеиновой кислоты на основе нуклеотидной последовательности

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источника финансирования.

Для цитирования:

Волков А. Н., Начева Л. В., Захарова Ю. В. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть II: использование ПЦР в диагностике инфекционных заболеваний человека. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 77-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-77-85>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail: volkov_alex@yandex.ru

© Волков А.Н. и др.

LECTURES

MOLECULAR GENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART II: PCR APPLICATIONS IN DIAGNOSTICS OF HUMAN INFECTIOUS DISEASES

ALEXEY N. VOLKOV **, LYUBOV V. NACHEVA, YULIYA V. ZAKHAROVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Polymerase chain reaction (PCR)-based diagnostics is currently established as a gold standard for the detection of microorganisms. The features of PCR include rapid amplification of DNA and RNA as well as high sensitivity and specificity. In contrast to diagnostic microbiology, PCR diagnostics does not require preliminary culture of the microorganisms for their identification, reducing both time and costs of the diagnostic procedure.

The lecture discusses the molecular basis behind the modern technical solutions for the PCR diagnostics of human infectious diseases including multiplex and reverse transcription PCR. We

describe the principles of qualitative and quantitative PCR-based detection of pathogens in biological samples and provide the examples of PCR application for solving specific diagnostic scenarios.

The lecture is primarily designed for students of biomedical specialties and healthcare professionals using molecular genetic techniques in their practice.

Keywords: molecular genetic diagnostics, PCR, microbial detection.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva, Yuliya V. Zakharova. Molecular genetic techniques in current biomedical research. Part II: PCR applications in diagnostics of human infectious diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 77-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-77-85>

****Corresponding author:**

Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Russian Federation, 650056, Russian Federation, E-mail: volkov_alex@yandex.ru

© Dr. Alexey N. Volkov et al.

Введение

Написание данной лекции проходит в период беспрецедентного по масштабу внедрения ПЦР-диагностики в практику клинической медицины. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 потребовала экстренной разработки тест-систем для быстрой диагностики заболевания, предпочтительно на ранней и даже на доклинической стадии. При этом отсутствие выраженных специфических признаков патологии у большинства больных предъявляет дополнительное требование к методу исследования — анализ должен свидетельствовать о присутствии самого вируса в биологическом материале, а не физиологических последствий его активности¹.

¹ Согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», основное значение для этиологической лабораторной диагностики COVID-19 имеет выявление РНК SARS-CoV-2 с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот.

Молекулярно-генетические методы оказались оптимальным инструментом для решения поставленной задачи. Рассчитанные на обнаружение нуклеиновых кислот с высокой специфичностью, они позволяют дифференцировать вирус SARS-CoV-2 от прочих возбудителей респираторных заболеваний даже при наличии в клиническом образце комплекса различных патогенных бактерий и вирусов [1, 2]. Как было сказано ранее, в основе ПЦР-диагностики лежит амплификация информативных участков нуклеиновых кислот (НК) возбудителя, что позволяет обнаружить его присутствие даже при незначительной концентрации [3].

Следует напомнить, что молекулярно-генетические методы охватывают широкий спектр манипуляций с нуклеиновыми кислотами и многие из них подразумевают амплификацию НК. Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) включают такие по-своему интересные и полезные подходы, как NASBA

(Nucleic acid sequence-based amplification), LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) и др. [4–6]. Однако ни один из альтернативных методов до сих пор не может вытеснить ПЦР-исследование, что учитывают разработчики тест-систем (в том числе, создавая диагностические наборы реагентов для выявления SARS-CoV-2). По этой причине в данной лекции основное внимание будет уделяться практическим вопросам проведения полимеразной цепной реакции.

ПЦР-диагностика и классические микробиологические исследования

Появление новых многообещающих методов лабораторного исследования часто не означает отмены прежних, хорошо зарекомендовавших себя подходов. В большинстве случаев ПЦР-диагностика не вытесняет, а дополняет классические микробиологические исследования. Такую закономерность можно проследить на примере применения генодиагностики во фтизиатрии при идентификации микобактерий туберкулезного комплекса.

В соответствии с международной практикой все биологические материалы, подозрительные на наличие *Mycobacterium tuberculosis*, должны проходить генодиагностику для обнаружения ДНК возбудителя. Одновременно с этим проводится микроскопический анализ образцов за исключением образцов крови. Результат обоих тестов, учитывая высокую скорость их исполнения, может быть получен и предоставлен в медицинскую организацию в течение суток [7].

Вместе с тем, по-прежнему «золотым стандартом» в диагностике многих инфекционных заболеваний является метод бактериального посева, позволяющий идентифицировать только жизнеспособные микробные клетки после их размножения на/в питательной среде и изучить их биологические свойства, например, чувствительность к антибиотикам, химиотерапевтическим препаратам. Это невозможно осуществить с помощью ПЦР-диагностики и микроскопического анализа, что позволяет минимизировать количество ложноотрицательных заключений. При наличии микобактерий в образце положительный результат культивирования будет установлен и задокументирован не ранее 21 дня, но для получения надежного отрицательного заключения рекомендуется продолжить культивирование до 6 недель [7]. Таким образом, разумное сочетание трех методических подходов может обеспечить необхо-

димую срочность и надежность диагностики туберкулеза.

В противоположность культуральному методу ПЦР-диагностика не подразумевает накопления бактериальной массы в искусственных условиях, что можно считать несомненным преимуществом такого анализа. Манипуляции с клиническим образцом сведены к минимуму. Более того, уже на стадии выделения нуклеиновых кислот происходит обеззараживание биологического материала за счет использования лизирующих реагентов и нагревания [2]. Данный метод может считаться наиболее безопасным для медицинского персонала и окружающей среды.

Однако использование ПЦР-анализа во фтизиатрии не ограничивается простой идентификацией *Mycobacterium*. После получения положительного результата диагностики врач должен принять решение о назначении эффективной противотуберкулезной терапии. В настоящее время сделать это становится все сложнее в связи с появлением штаммов микобактерий с лекарственной устойчивостью. Данное явление объясняется постоянным мутационным процессом, происходящим в микробном геноме, поэтому наиболее эффективным способом выявления лекарственной устойчивости является опять генодиагностика [8, 9]. Однако в данном случае целью исследования будет не обнаружение видоспецифической последовательности ДНК, а поиск минимальных нуклеотидных изменений в отдельных участках бактериального генома. Способы такого анализа будут рассмотрены в следующей лекции на примере поиска однонуклеотидных замен в геноме человека.

Мультиплексный ПЦР-анализ для выявления патогенных микроорганизмов

Видовая идентификация микроорганизмов при выполнении бактериального посева обычно основана на изучении совокупности фенотипических свойств бактерий: морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических, антигенных и/или факторов вирулентности. В случае обнаружения близкородственных таксонов или нестабильности генома микробов такой способ может оказаться непродуктивным. Существенным недостатком метода является не только длительность его проведения, но и высокая стоимость питательных сред и тест-систем для идентификации. В случае предполагаемой микст-инфекции себесто-

Рисунок 1.

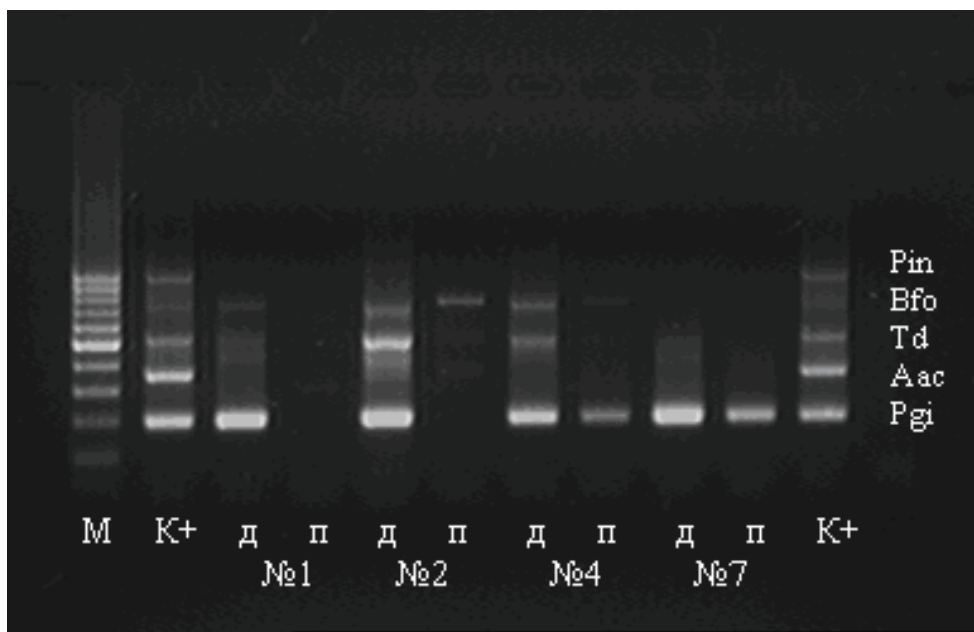
Результаты выявления ДНК патогенных микроорганизмов у больных пародонтитом до и после лечения

Примечание. М – маркер молекулярного веса, К+ – контрольная ДНК, д – до лечения, п – после лечения (из [12])

Figure 1.

Detection of DNA belonging to the pathogenic microorganisms in the patients with periodontitis before and after the treatment

M – molecular weight marker (ladder), K+ – positive control, д – before treatment, п – after treatment (from [12])



имость анализа, трудо- и времязатраты существенно увеличиваются. Наконец, бактериологический метод неприменим к вирусам и к ряду бактерий, являющимся облигатными внутриклеточными паразитами или перешедшими в некультивируемое состояние.

Мультиплексное ПЦР-исследование в ряде случаев позволяет одновременно решить все перечисленные проблемы. Особенность данной модификации метода заключается в использовании в составе ПЦР-смеси нескольких пар праймеров, специфичных к уникальным участкам геномов различных патогенных объектов [10, 11]. Примером такого исследования может служить единовременное выявление пяти пародонтопатогенных микроорганизмов в одном клиническом образце [12].

Анаэробные бактерии *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus* и *Prevotella intermedia* являются частой причиной поражения тканей пародонта. Их идентификация затруднена в связи со сложностями культивирования *in vitro*. Использование мультипраймерной ПЦР для диагностики показывает высокую вероятность сочетанной инфекции с наличием более одного микроорганизма у многих пациентов (рисунок 1).

Такое развернутое заключение имеет важное клиническое значение, так как позволяет лечащему врачу подобрать необходимое сочетание антибиотиков с максимальным терапевтическим эффектом в каждом отдельном случае. Более того, высокая скорость выполнения ПЦР-диагно-

стики и низкая себестоимость анализа позволяют многократно повторять исследование для мониторинга течения инфекции [12].

Анализ электрофореграмм, полученных при генодиагностике микроорганизмов, демонстрирует не только широкий спектр возможных возбудителей, но и варьирующую концентрацию каждого из них [10, 12]. Возникает необходимость в количественной оценке результатов ПЦР-исследования для более точного дозирования антибиотиков в динамике инфекционного процесса и определения эффективности самого лечения.

Количественная ПЦР-диагностика возбудителей инфекционных заболеваний человека

Определение абсолютного или относительного содержания возбудителя в биологическом образце в ряде случаев важно для принятия решения о необходимости начала терапии. Так, при бактериальном вагинозе спектр микроорганизмов, заселяющих урогенитальный тракт женщин, может не меняться по отношению к нормальным показателям, изменяется лишь количественное содержание и соотношение отдельных представителей. Такого дисбаланса бывает достаточно для начала клинических проявлений и свидетельствует о необходимости медицинского вмешательства. В этом случае ПЦР-диагностика может дать исчерпывающее описание условно-патогенной и нормальной микрофлоры [13, 14].

Электрофоретическая детекция результата ПЦР дает приблизительное представление о со-

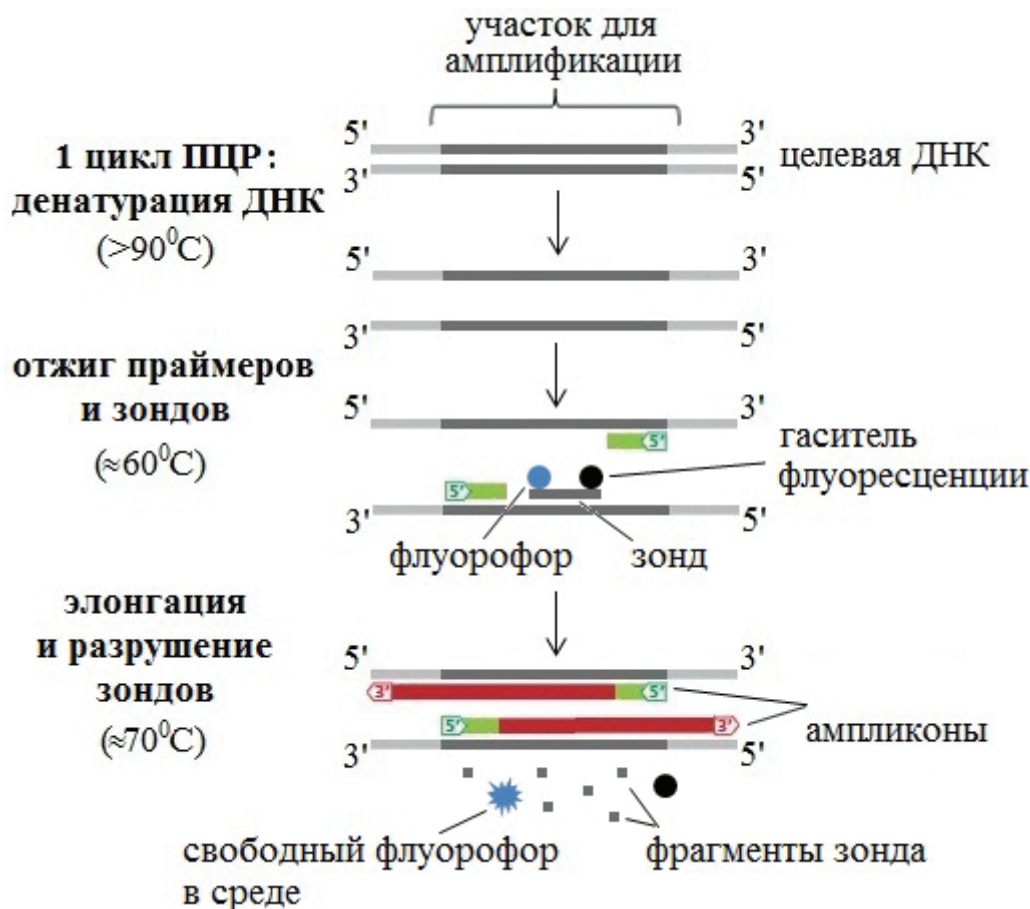


Рисунок 2.

Этапы ПЦР с детекцией «в реальном времени»

Figure 2.

Stages of real-time PCR

держании НК возбудителя в исходном материале [12]. Точный количественный учет возможен лишь при сопоставлении продукта амплификации с большим количеством стандартных образцов с известной концентрацией ДНК, что сильно усложняет процедуру и едва ли выполнимо при мультиплексном анализе. На практике обычно используют другой подход, основанный на изучении кинетики ПЦР в ходе процесса амплификации НК.

Для осуществления ПЦР с детекцией «в реальном времени» (син. real-time PCR, qPCR) применяют два технологических новшества. Во-первых, в реакционную смесь добавляют небольшой олигонуклеотидный зонд, комплементарный внутреннему участку изучаемого фрагмента ДНК (рисунок 2). Во-вторых, предусматривают возможность регистрации флуоресценции смеси прямо через оптически прозрачные крышки ПЦР-пробирок с помощью оптического модуля в составе амплификатора. Сам режим ПЦР при этом не изменяется.

На этапе отжига праймеров к ДНК-матрице и ампликонам присоединяется зонд, который содержит в своем составе флуорофор и гаситель флуоресценции. Интактный зонд не дол-

жен флуоресцировать за счет взаимодействия этих элементов. На стадии элонгации происходит разрушение зондов. Это осуществляется ДНК-полимеразой, которая способна не только наращивать праймер с 3'-конца, но и устранять со своего пути по мере движения любые полинуклеотидные структуры (5'-экзонуклеазная активность). Зонд, оказавшийся на пути ДНК-полимеразы, фрагментируется и вытесняется с ДНК-матрицы. Его компоненты оказываются в реакционной смеси. При этом флуорофор перестает взаимодействовать с гасителем флуоресценции и при возбуждении УФ-светом начинает флуоресцировать [15, 16].

Очевидно суммарная флуоресценция ПЦР-смеси будет пропорциональна количеству разрушенных зондов. В свою очередь, это количество пропорционально числу образовавшихся ампликонов (и числу рабочих циклов ДНК-полимеразы). Регистрация уровня флуоресценции осуществляется после каждого цикла ПЦР и выводится аппаратно-программным комплексом на экран «в реальном времени» (рисунок 3).

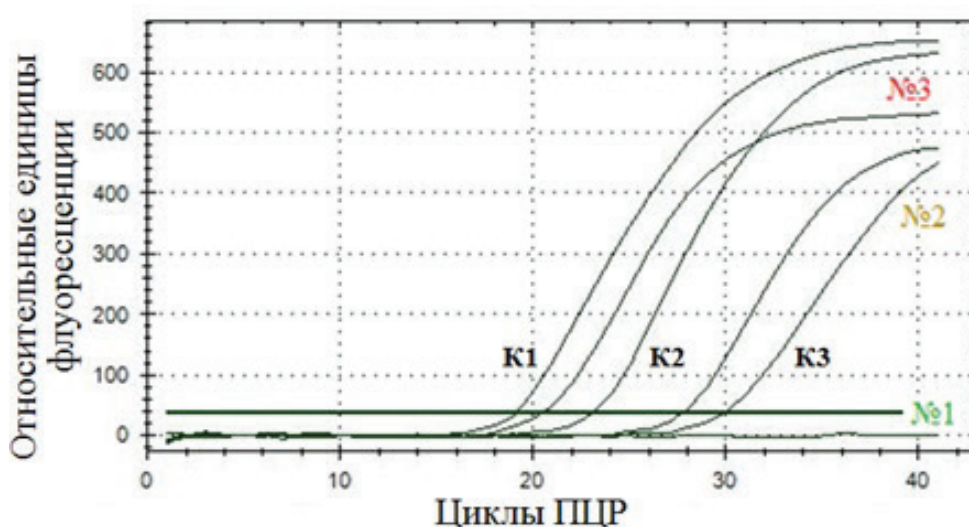
График накопления флуоресценции при анализе клинического образца легко может быть

Рисунок 3.

Количественный ПЦР-анализ ВПЧ филогенетической группы А9 в трех клинических образцах (№1, №2, №3) в сопоставлении с ДНК-калибраторами (K1, K2, K3).

Figure 3.

Quantitative PCR analysis of HPV phylogenetic group A9 in three clinical samples (№1, №2, №3) in comparison with DNA calibrators (K1, K2, K3).



сопоставлен с эталонными кривыми, полученными при амплификации ДНК-стандартов с известной концентрацией [1, 2, 15]. В ряде случаев программное обеспечение в состоянии автоматически определить исходную концентрацию НК возбудителя в исследуемом образце на основании такого сравнения.

Стоит добавить, что для маркировки зондов для ПЦР могут использоваться несколько десятков известных флуорофоров, каждый из которых имеет свой диапазон излучения. Это позволяет выполнять в одной реакционной пробирке одновременно несколько ПЦР-реакций с участием различных зондов, несущих различные флуорофоры и комплементарных различным ДНК-мишеням. Оптические системы современных амплификаторов могут одновременно использовать до 6 каналов детекции флуоресценции, что определяет максимальное число объектов исследования в ходе мультиплексной ПЦР.

Используя такой алгоритм, удастся существенно повысить информативность и надежность ПЦР-анализа. Он становится незаменимым при осуществлении скрининга некоторых инфекционных заболеваний. Так, согласно принятому в России регламенту обследования при проведении скрининга рака шейки матки (ГОСТ Р 57005-2016), если при цитологическом исследовании цервикальных соскобов обследуемых женщин выявляются патологические изменения, эти образцы также необходимо исследовать на наличие ДНК онкогенных вирусов папилломы человека (ВПЧ). В зависимости от наличия и концентрации обнаруженного возбудителя принимаются дальнейшие профилактические и терапевтические меры [17].

Существует более 100 типов ВПЧ, около 30 из которых регулярно обнаруживаются в пораженных тканях урогенитального тракта. На долю 10–15 наиболее распространенных ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) приходится более 90% случаев злокачественного перерождения тканей. Максимальной частотой как среди здоровых носительниц, так и среди онкобольных характеризуются ВПЧ 16, 18, 33 и 45 типов, считающиеся маркерами повышенного онкологического риска [18]. Таким образом, задача ПЦР-диагностики будет сводиться к выявлению в клиническом образце, по крайней мере, десяти наиболее клинически значимых типов ВПЧ с количественной оценкой их присутствия. Уточним, что в рамках скрининговых программ нежелательно (а иногда и невозможно) проведение многочисленных повторных анализов одного биологического образца. В идеале – одномоментное выявление максимального числа мишеней.

Для решения поставленной задачи разработчики тест-систем учитывают филогенетическое сходство различных ВПЧ. В простейшем случае можно идентифицировать участок ДНК, присущий всем ВПЧ ВКР, что, однако, не позволит установить тип выявленных вирусов. Наоборот, можно провести ПЦР-диагностику с индивидуальной идентификацией наиболее распространенных и значимых типов ВПЧ (например, 16, 18, 33 и 45), а прочие выявлять на основании общих нуклеотидных последовательностей. Компромиссный вариант предполагает выявлять ВПЧ с точностью до филогенетической группы. В этом случае ВПЧ 16 и 33 типов выявляется среди прочих в составе филогенетической группы А9. ВПЧ 18

и 45 генотипируются как члены филогенетической группы А7. Оставшиеся каналы детекции флуоресценции могут регистрировать индивидуальные или групповые генотипы прочих ВПЧ.

При проведении количественной ПЦР одновременно с клиническими образцами необходимо осуществить амплификацию ДНК-калибраторов. Они содержат ДНК возбудителя в различных разведениях, соответствующие нескольким уровням инфекционной нагрузки. Образцы, свободные от ДНК патогенных микроорганизмов, сохраняют исходный уровень фоновой флуоресценции на протяжении всего времени (образец №1, **рисунок 3**). Инфицированные пробы демонстрируют накопление флуоресценции в последовательных циклах ПЦР (образцы № 2, 3, **рисунок 3**). При этом чем больше концентрация инфекционной ДНК в образце, тем раньше кривая пересекает установленную пороговую линию фоновой флуоресценции. Эта точка, известная как «пороговый цикл» (C_t), сопоставляется с C_t калибраторов и используется для расчета концентрации возбудителя в исходных образцах.

Выявление РНК-содержащих патогенных вирусов молекулярно-генетическими методами

Одной из сложных задач лабораторной медицины является выявление вирусов в клинических образцах. Для этого применяются иммунохимические исследования, распознающие

специфические белковые антигены вируса, или молекулярно-генетические методы для идентификации вирусных НК. Многие эпидемиологически значимые вирусы человека в качестве основного носителя генетической информации содержат РНК. Таковы вирусы, вызывающие грипп, гепатит С, клещевой энцефалит, COVID-19 и др. Для идентификации РНК вирусов могут использоваться уже упомянутые методы на основе амплификации нуклеиновых кислот NASBA и LAMP [4, 5], но в большинстве случаев предпочтение отдается ПЦР-диагностике [1, 2].

Одним из ключевых принципов ПЦР, определяющих цепной характер реакции, является использование двунитевой ДНК-матрицы. Это, на первый взгляд, делает невозможным применение ПЦР-диагностики для выявления однонитевой РНК. Решению проблемы способствовало открытие процесса обратной транскрипции. Установлено, что ряд РНК-содержащих вирусов способен синтезировать ДНК, комплементарную собственной РНК, используя последнюю как матрицу. Важнейший участник этого процесса – РНК-зависимая ДНК-полимераза или обратная транскриптаза обнаружена у ВИЧ и прочих ретро-вирусов [19].

Для амплификации РНК *in vitro* в реакционную пробирку, помимо прочего, добавляют данный фермент и на предварительном этапе при температуре около 37°C проводят обратную транскрипцию (**рисунок 4**).

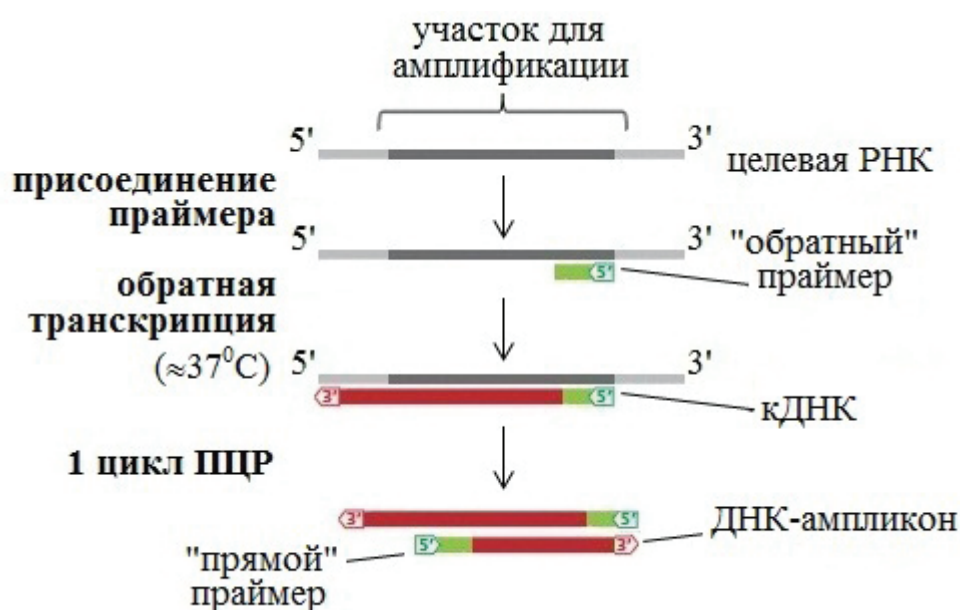


Рисунок 4.

Этапы ПЦР с обратной транскрипцией

Figure 4.

Stages of reverse transcription PCR

Полученная при этом гибридная молекула РНК-ДНК содержит ДНК, комплементарную исходной РНК (кДНК), которая непосредственно используется в ходе дальнейшей ПЦР как ДНК-матрица для работы ДНК-полимеразы. Обсуждаемая модификация ПЦР получила название «ПЦР с обратной транскрипцией» (ОТ-ПЦР). Однако возможности ОТ-ПЦР выходят за рамки выявления РНК-содержащих вирусов. Данная методика оказалась пригодной для изучения любых РНК и стимулировала многочисленные исследования транскриптома (совокупности всех образующихся в клетке РНК) различных биологических объектов, в том числе человека [20].

Завершая обсуждение темы, можно сделать следующее заключение. Методы обнаружения и идентификации патогенных микроорга-

низмов, основанные на ПЦР, оказались полезным дополнением классических лабораторных исследований. Несомненным преимуществом ПЦР-диагностики является высокая диагностическая специфичность и чувствительность метода, при этом отсутствует необходимость в предварительном культивировании потенциально опасных объектов. Для ПЦР-диагностики пригодны даже обеззараженные биологические материалы. Молекулярно-генетическая диагностика дает уникальную возможность выявления НК микроорганизмов, не способных размножаться в лабораторных условиях. Наконец, современные форматы ПЦР позволяют одновременно выявлять несколько возбудителей за один сеанс ПЦР с возможностью установления их количественного содержания.

Литература / References:

1. Waller JV, Kaur P, Tucker A, Lin KK, Diaz MJ, Henry TS, Hope M. Diagnostic tools for Coronavirus disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR viral nucleic acid testing. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(4):834-838. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23418>
2. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, Zeng B, Li Z, Li X, Li H. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol.* 2020;126:108961. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>
3. Волков А.Н., Начева Л.В. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть I: Теоретические основы ПЦР-диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020;5(4):133-140 [Volkov AN, Nacheva LV. Molecular genetic techniques in current biomedical research. Part I: Theoretical basis of PCR-diagnostics. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(4):133-140. (In Russ.).] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-133-140>
4. Pardee K, Green AA, Takahashi MK, Braff D, Lambert G, Lee JW, Ferrante T, Ma D, Donghia N, Fan M, Daringer NM, Bosch I, Dudley DM, O'Connor DH, Gehrke L, Collins JJ. Rapid, Low-Cost Detection of Zika Virus Using Programmable Biomolecular Components. *Cell.* 2016;165(5):1255-1266. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.059>
5. Zhou L, Chandrasekaran AR, Punnoose JA, Bonenfant G, Charles S, Levchenko O, Badu P, Cavaliere C, Pager CT, Halvorsen K. Programmable low-cost DNA-based platform for viral RNA detection. *Sci Adv.* 2020;6(39):eabc6246. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc6246>
6. Wong Y, Othman S, Lau Y, Radu S, Chee H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a versatile technique for detection of micro-organisms. *J Appl Microbiol.* 2018;124(3):626-643. <https://doi.org/10.1111/jam.13647>
7. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, Novak SM, Rowlinson M-C, Salfinger M, Somoskövi A, Warshauer DM, Wilson ML. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):e00038-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00038-17>
8. Mikhecheva NE, Zaychikova MV, Melerzanov AV, Danilenko VN. A nonsynonymous SNP catalog of Mycobacterium tuberculosis virulence genes and its use for detecting new potentially virulent sublineages. *Genome Biol Evol.* 2017;9(4):887-899. <https://doi.org/10.1093/gbe/evx053>
9. Torfs E, Pillar T, Cos P, Cappoen D. Opportunities for overcoming Mycobacterium tuberculosis drug resistance: emerging mycobacterial targets and host-directed therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2868. <https://doi.org/10.3390/ijms20122868>
10. Chae H, Han SJ, Kim S-Y, Ki C-S, Huh HJ, Yong D, Koh W-J, Shin SJ. Development of a one-step multiplex PCR assay for differential detection of major Mycobacterium species. *J Clin Microbiol.* 2017;55(9):2736-2751. <https://doi.org/10.1128/JCM.00549-17>
11. Sea-liang N, Sereemasapun A, Patarakul K, Gaywee J, Rodkvamtook W, Srisawat N, Wacharapulsadee S, Hemachudha T. Development of multiplex PCR for neglected infectious diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(7):e0007440. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007440>
12. Волков А.Н. Аprobация тест-системы для одновременного ПЦР-анализа пяти пародонтопатогенных микроорганизмов в биологическом образце. *Медицина в Кузбассе.* 2014;13(4):14-18 [Volkov AN. Approbation of test system for simultaneous PCR analysis of five parodontopathogenic microorganisms in biological sample. *Medicine in Kuzbass.* 2014;13(4):14-18. (In Russ.).]
13. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):223-238. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>
14. Pacha-Herrera D, Vasco G, Cruz-Betancourt C, Galarza JM, Barragán V, Machado A. Vaginal microbiota evaluation and Lactobacilli quantification by qPCR in pregnant and non-pregnant women: A pilot study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:303. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00303>
15. Kralik P, Ricchi M. A Basic guide to Real Time PCR in microbial diagnostics: definitions, parameters, and everything. *Front Microbiol.* 2017;8:108. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00108>
16. Zhu H, Zhang H, Xu Y, Laššáková S, Korabečná M, Neužil P. PCR past, present and future. *BioTechniques.* 2020;69(4):317-325. <https://doi.org/10.2144/btn-2020-0057>
17. Нарвская О.В. Вирус папилломы человека. Эпидеми-

- ология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2011;1(1):15-22 [Narvskaya OV. Virus of human papilloma. Epidemiology, laboratory diagnostics and prevention of papilloma viral infection. *Infektsiya i immunitet*. (Russian Journal of Infection and Immunity). 2011;1(1):15-22. (In Russ.).]
18. Holl K, Nowakowski AM, Powell N, McCluggage WG, Pirog EC, Collas De Souza S, Tjalma WA, Rosenlund M, Fiander A, Castro Sánchez M, Damaskou V, Joura EA, Kirschner B, Koiss R, O'Leary J, Quint W, Reich O, Torné A, Wells M, Rob L, Kolomiets L, Molijn A, Savicheva A, Shipitsyna E, Rosillon D, Jenkins D. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer*. 2015;137(12):2858-2868. <https://doi.org/10.1002/ijc.29651>
 19. Hu W-S, Hughes SH. HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(10):a006882. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006882>
 20. Casamassimi A, Federico A, Rienzo M, Esposito S, Ciccodicola A. Transcriptome profiling in human diseases: new advances and perspectives. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1652. <https://doi.org/10.3390/ijms18081652>

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии; старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Начева Любовь Васильевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Захарова Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: поиск и анализ литературы, формулирование концепции.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Статья поступила: 03.02.2021 г.

Принята в печать: 27.02.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey N. Volkov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology; Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Prof. Lyubov V. Nacheva, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Dr. Yuliya V. Zakharova, MD, DSc, Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived the lecture; literature search and analysis.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Received: 03.02.2021

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.