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

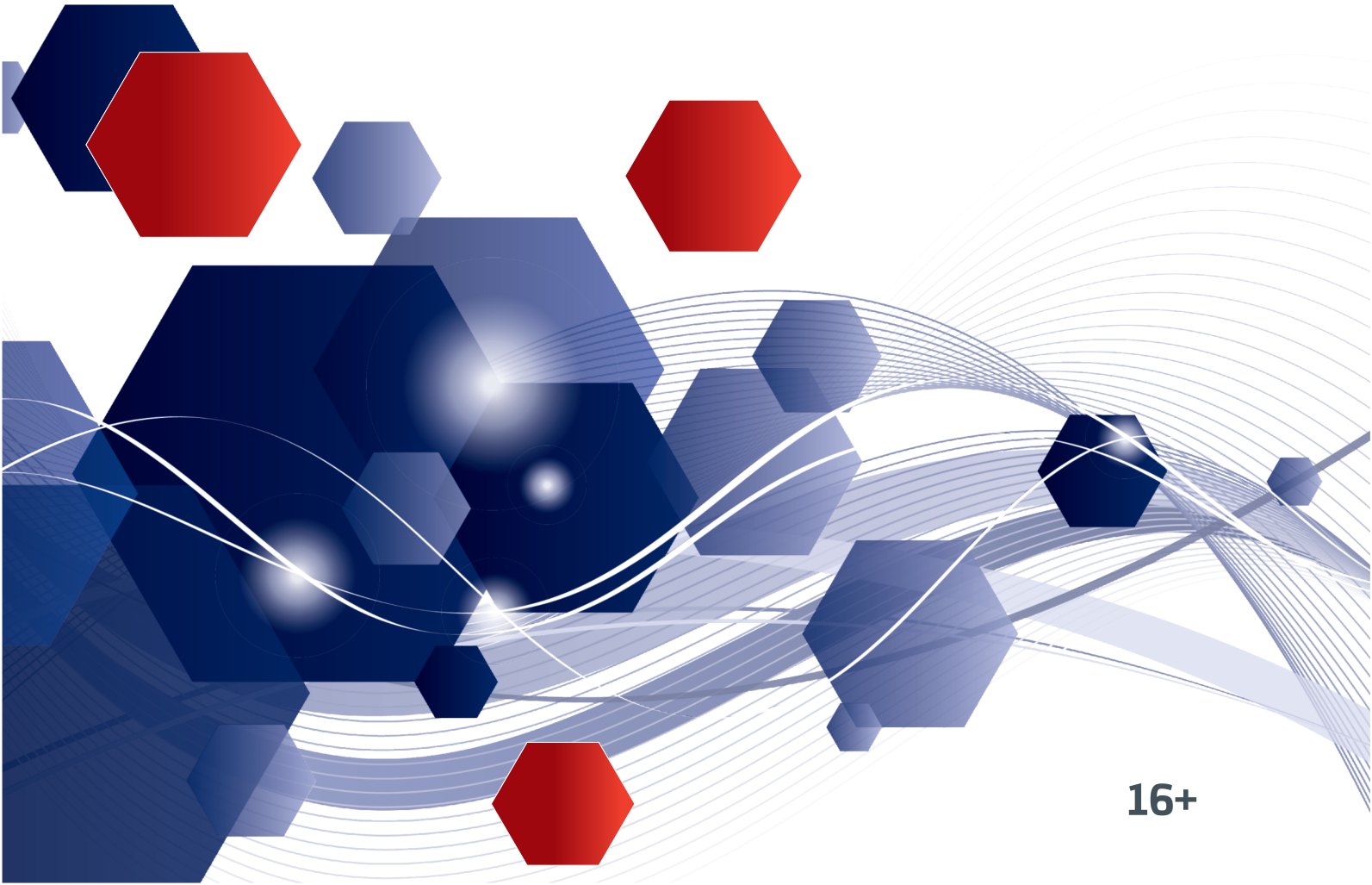
FCM®

FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2021 | ТОМ 6, № 2 | VOL. 6, № 2

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



16+

DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-2

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. Ворошилова, 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 28.06.2021 г.
Дата выхода в свет 30.06.2021 г.

Печать офсетная.
Тираж 950 шт.
Заказ № 1110.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Фундаментальная и клиническая медицина» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим 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 физиология (медицинские науки).
Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс П3593 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; ФБУН «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
- **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 10.23946/2500-0764-2021-6-2

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, Sibirskaya 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 2021/06/28
Published on 2021/06/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 1110.

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. Artymuk**, 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)
- **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 Tubingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tubingen, (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

Зарва И.Д., Ботвинкин А.Д.
РЕГИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ БЕШЕНСТВА (ЮЖНАЯ СИБИРЬ) (г. Иркутск, Россия) с. 8

Блох А.И. , Пеньевская Н. А., Рудаков Н. В., Михайлова О. А., Федоров А. С., Санников А. В., Никитин С. В.
ГЕОИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ИЗУЧЕНИЯ НЕРАВНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ COVID-19 В ГОРОДСКИХ УСЛОВИЯХ (г. Омск, Россия) с. 16

Леванова Л. А., Марковская А. А., Отдушкина Л. Ю., Захарова Ю. В.
РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ (г. Кемерово, Россия) с. 24

Лебедева Е.И., Яворская С.Д., Момот А.П., Фадеева Н.И.
УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОФИБРИНОЛИЗА НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОК, ИМЕЮЩИХ РАННИЕ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ (г. Барнаул, Россия) с. 31

Кравченко Е.Н., Гончарова А.А.
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И TORCH-ИНФЕКЦИЕЙ (г. Омск, Россия) с. 41

Фролова Н.И. , Белокриницкая Т.Е., Колмакова К.А.
ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДИКЦИИ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН НИЗКОЙ СТЕПЕНИ РИСКА (г. Чита, Россия) с. 51

Петрич Л.Н., Новикова О.Н.
ДИСКООРДИНАЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ: ФАКТОРЫ РИСКА (г. Кемерово, Россия) с. 59

Тарасова И. В., Никитенко М. С., Трубникова О. А., Кухарева И. Н., Куприянова Д. С., Соснина А. С., Барбараш О. Л.
АПРОБАЦИЯ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОПЕРАТОРА ПРИ ВИРТУАЛИЗАЦИИ РАБОЧЕГО ИНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА (г. Кемерово, Россия) с. 66

Волков А.Н., Цуркан Е.В.
ИЗУЧЕНИЕ ПОЛОВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЖИЛЬБЕРА (г. Кемерово, Россия) с. 75

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Кутихин А.Г.
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (г. Кемерово, Россия) с. 82

Олесин А.И., Константинова И.В.
ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ПОТЕНЦИАЛЬНО МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ (г. Санкт-Петербург, Россия) с. 103

Кира Е.Ф., Политова А.К., Вершинина Ю.А., Александрова А.Д.
РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА (г. Москва, Россия) с. 116

Литвинова Н.А., Лесникова А.И., Толочко Т.А., Шмелева А.А.
ЭНДОГЕННЫЕ И ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МУЖСКУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ (г. Кемерово, Россия) с. 124

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Смердина Л.Н., Тё Е.А., Смердина Ю.Г.
СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТКИ С МИКРОСТОМИЕЙ (г. Кемерово, Россия) с. 136

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL p. 7

ORIGINAL RESEARCH

Ivan D. Zarva, Alexander D. Botvinkin
PREVENTION OF RABIES IN SOUTHERN SIBERIA (Irkutsk, Russian Federation) p. 8

Aleksey I. Blokh, Natalia A. Penyevskaya, Nikolay V. Rudakov, Olga A. Mikhaylova, Alexander S. Fedorov, Alexey V. Sannikov, Sergey V. Nikitin
GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEMS AS A PART OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE FOR COVID-19 IN URBAN AREAS (Omsk, Russian Federation) p. 16

Lyudmila A. Levanova, Alina A. Markovskaya, Larisa Yu. Otdushkina, Yuliya V. Zakharova
GUT MICROBIOTA AND URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN (Kemerovo, Russian Federation) p. 24

Ekaterina I. Lebedeva, Svetlana D. Yavorskaya1, Andrey P. Momot, Natalya I. Fadeeva
ULTRASOUND MARKERS INFORMATIVE OF EFFICIENT NON-PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HYPOFIBRINOLYSIS AT PRECONCEPTION PERIOD IN PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS (Barnaul, Russian Federation) p. 31

Elena N. Kravchenko, Anastasia A. Goncharova
GESTATION IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF ANTIPHOSPHOLIPID AND TORCH SYNDROMES (Omsk, Russian Federation) p. 41

Natalia I. Frolova, Tatiana E. Belokrinitskaya, Kristina A. Kolmakova
PREDICTION OF SEVERE PRE-ECLAMPSIA IN LOW-RISK WOMEN (Chita, Russian Federation) p. 51

Lyubov N. Petrich, Oksana N. Novikova
RISK FACTORS OF ABNORMAL UTERINE ACTIVITY(Kemerovo, Russian Federation) p. 59

Irina V. Tarasova, Mikhail S. Nikitenko, Olga A. Trubnikova, Irina N. Kukhareva, Daria S. Kupriyanova, Anastasia S. Sosnina, Olga L. Barbarash
PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHANGES DURING WORKSPACE VIRTUALIZATION (Kemerovo, Russian Federation) p. 66

Alexey N. Volkov, Elena V. Tsurkan
AGE AND GENDER DISTRIBUTION AMONG THE PATIENTS WITH GILBERT'S SYNDROME (Kemerovo, Russian Federation) p. 75

REVIEW ARTICLES

Anton G. Kutikhin
PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF MINERAL HOMEOSTASIS DISORDERS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE (Kemerovo, Russian Federation) p. 82

Alexander I. Olesin, Irina V. Konstantinova
PRIMARY PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: CORRECTION OF MODIFIABLE RISK FACTORS (St. Petersburg, Russian Federation) p. 103

Evgeniy F. Kira, Alla K. Politova, Yuliya A. Vershinina, Anastasia D. Alexandrova
MOLECULAR BIOMARKERS OF ENDOMETRIOSIS (Moscow, Russian Federation) p. 116

Nadezhda A. Litvinova, Anton I. Lesnikov, Tatiana A. Tolochko, Alexey A. Shmelev
FACTORS AFFECTING MALE FERTILITY: A REVIEW (Kemerovo, Russian Federation) p. 124

CASE REPORTS

Lidiya N. Smerdina, Elena A. Tyo, Yuliya G. Smerdina
ORAL REHABILITATION OF MICROSTOMIA (Kemerovo, Russian Federation) p. 136

Уважаемые коллеги!

Последние годы ознаменовались интенсивным развитием и применением в медицине цифровых технологий. Один из таких инструментов – геоинформационные технологии, позволяющие анализировать территорию в комплексе с состоянием здоровья человека, причинами болезней с целью принятия решений в области управления здравоохранением. В этом номере журнала авторы рассматривают с этих позиций региональный подход к профилактике таких актуальных инфекций, как бешенство и COVID-19.

Исследования сердечно-сосудистых заболеваний представлены анализом потенциальных предикторов развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: авторы изучили влияние абдоминального ожирения и избыточного индекса массы тела, артериальной гипертензии, гипергликемии и гиперлипидемии, роль воспаления перикардиальной жировой ткани, влияние обструктивного апноэ во время сна, злоупотребления алкоголем, кофе, энергетическими напитками, табакокурением. Обсуждаются электрофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом, риск развития фибрилляции предсердий, а также основные направления первичной профилактики этой аритмии. В журнале представлен исчерпывающий обзор патофизиологической и клинической значимости нарушений минерального гомеостаза в контексте развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Невынашивание беременности по-прежнему является одной из нерешенных проблем репродуктологии. Продолжается поиск новых подходов оздоровления и подготовки к новой беременности пациенток с повторными эпизодами гестационных потерь. Авторы анализируют ультразвуковые маркеры эффективности немедикаментозной коррекции гипофибринолиза в фазу «имплантационного окна» на этапе прегравидарной подготовки пациенток с невынашиванием беременности, приводят результаты изучения особенностей течения гестации у женщин с антифосфолипидным синдромом и TORCH-инфекцией в зависимости от проведенной терапии на прегравидарном этапе.

Персонализированный и риск-ориентированный подход являются основными направлениями современной медицины, что ставит в разряд приоритетных задач поиск предикторов индивидуального прогнозирования осложнений беременности с целью предупреждения репродуктивных потерь и ликвидации случаев предотвратимой материнской смертности. Авторы изучают предикторы тяжелой преэклампсии у женщин, не имеющих известных факторов риска, факторы риска дискоординированной родовой деятельности, систематизируют результаты исследований частоты и этиологии репродуктивных нарушений у мужчин. Редакция журнала уверена, что наши читатели найдут полезные материалы на страницах этого номера.

Главный редактор
доктор медицинских наук, профессор
Е.Б. Брусина

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-8-15

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ БЕШЕНСТВА (ЮЖНАЯ СИБИРЬ)

ЗАРВА И.Д.*, БОТВИНКИН А.Д.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, Россия

Резюме

Цель. Обоснование необходимости координации мероприятий по профилактике бешенства на сопредельных территориях со сходными условиями для распространения этой инфекции.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное описание пространственно-временной динамики заболеваемости бешенством за 1950–2020 гг. по материалам семи субъектов Российской Федерации (Республики Алтай, Тыва, Хакасия, Бурятия, Красноярский край, Забайкальский край и Иркутская область). Дополнительно включены заболевания людей в Кемеровской области и Алтайском крае. Картографирование случаев бешенства людей (n=124) и животных (n=1648) выполнено с помощью программ QGIS 3.16.3, ArcMap 10.8.1, ArcScene 10.8.1 и открытых электронных ландшафтно-географических карт мира «Natural Earth», «Open street map».

Результаты. Выявлено два периода интенсивного распространения бешенства в Южной Сибири: с 1950 по 1983 гг. и с 2002 г. по настоящее время. Заболевания людей регистрировались только в первом периоде. Дискретность проявлений бешенства во времени характерна для всех административных территорий данного региона: межэпизоотические периоды продолжаются от 10 до 40 лет и более. Установлена мозаичность локализации и относительная изолированность друг от друга неблагополучных по бешенству участков территории. После 2002 г. прослеживается связь случаев бешенства с землями сельскохозяйственного назначения и последовательное продвижение эпизоотии с запада на восток и северо-восток во все административные территории региона, кроме Иркутской области. Выявленные региональные особенности пространственного распространения бешенства обусловлены горным рельефом и связью отдельных лесостепных участков с аналогичными ландшафтами сопредельных стран.

Заключение. Для Южной Сибири характерны продолжительные периоды отсутствия заболеваемости бешенством и формирование изолированных в пространстве очагов в результате периодических заносов вируса с сопредельных территорий. Эти особенности определяют общие для региона подходы к организации профилактических мероприятий и позволяют рассчитывать на более высокую эффективность борьбы с бешенством благодаря наличию естественных барьеров и возможности концентрировать ресурсы на небольших по площади участках. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности регионального подхода к борьбе с бешенством.

Ключевые слова: бешенство, профилактика, региональный подход, картографирование, Южная Сибирь.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ, проект 19-315-90004/19.

Для цитирования:

Зарва И.Д., Ботвинкин А.Д. Региональный подход к профилактике бешенства (Южная Сибирь). *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021; 6(2): 8-15. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-8-15

Корреспонденцию адресовать:

Зарва Иван Дмитриевич, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ivan_zarva@mail.ru

© Зарва И.Д. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PREVENTION OF RABIES IN SOUTHERN SIBERIA

IVAN D. ZARVA** , ALEXANDER D. BOTVINKIN

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Abstract

◀ English

Aim. To substantiate the need for coordinating measures to prevent rabies in adjacent territories with similar conditions for the spread of this infection.

Materials and Methods. We retrospectively analyzed spatiotemporal trends in rabies spread during 1950-2020 by studying available statistics from nine Siberian territories (Altai Republic, Altai Region, Tyva Republic, Khakassia, Buryatia, Krasnoyarsk Region, Transbaikal Region, Irkutsk Region and Kemerovo Region). Mapping of rabies cases in humans (n = 124) and animals (n = 1648) was carried out using QGIS 3.16.3, ArcMap 10.8.1 and ArcScene 10.8.1 software and open electronic landscape maps Natural Earth and OpenStreetMap.

Results. We revealed two periods of intensive rabies spread in southern Siberia: 1) from 1950 to 1983; 2) from 2002 to the present time. However, human rabies was recorded only during the first period. In all studied territories, inter-epizootic periods lasted from 10 to > 40 years. Geographical analysis identified a mosaic localization pattern and a relative isolation of the affected areas. After 2002, there has been a connection between location of animal rabies cases with agricultural lands and a consistent advance of epizootics from west to east and north-east in all territories, excepting Irkutsk Region. The identified regional features of the spatial distribution of rabies were due to a mountainous terrain and a connection of some forest-steppe areas with similar landscapes of neighboring countries.

Conclusions. Southern Siberia is characterized by long rabies-free periods and by the infection foci isolated from other areas as a result of periodic viral invasions from adjacent territories. These features determine the common approaches to the organization of preventive measures across the territories, suggesting their increased efficiency due to the numerous natural barriers and the possibility to concentrate the resources within the small areas. Our results indicate the feasibility of a regional approach to rabies control.

Keywords: rabies, prevention, regional approach, mapping, South Siberia.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project 19-315-90004/19.

For citation:

Ivan D. Zarva, Alexander D. Botvinkin. Prevention of rabies in Southern Siberia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(2): 8-15. (In Russ.). https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-8-15

***Corresponding author:**

Dr. Ivan D. Zarva, 1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation, e-mail: ivan_zarva@mail.ru

© Dr. Ivan D. Zarva et al.

Введение

Бешенство − одна из немногих инфекционных болезней, практически всегда заканчивающаяся смертельным исходом. В мире ежегодно умирают от этой болезни 50−60 тысяч человек, огромный ущерб наносится животноводству и охотничьему хозяйству. Из-за абсолютной летальности и глобального распространения бешенство входит в число экономически наиболее значимых зоонозов [1]. Всемирной организацией здравоохранения поставлена задача глобальной ликвидации к 2030 г. заболеваний людей бешенством после укусов собаками [2], и Российская Федерация (РФ) принимает участие в этой программе. В начале XXI века в РФ ежегодно регистрировалось от 2 до 22 заболеваний людей и тысячи случаев бешенства у животных; после контактов с подозрительными на бешенство животными вынуждены получать прививки около 300 тыс. человек [3]. Бешенство широко распространено среди диких животных, и для борьбы с ним используется вакцинация лисиц в сочетании с мероприятиями по

регулированию численности хищных млекопитающих. Таким образом, профилактика бешенства — это актуальная межведомственная проблема.

Площади энзоотичных по бешенству территорий в РФ огромны, и условия для распространения бешенства значительно различаются в разных регионах страны [4]. Мероприятия по борьбе с бешенством в РФ, как правило, планируются, финансируются и реализуются в рамках административного деления территории на основе комплексных планов. Однако распространение природно-очаговых инфекций не может соответствовать административно-территориальным единицам [5]. Поэтому более рациональным представляется региональный подход с учетом общности как природных, так и социально-экономических особенностей нескольких соседних территорий. В данной статье рассматриваются возможности такого подхода на примере Южной Сибири.

Южная Сибирь — это горный регион, протянувшийся широкой полосой (от 200 до 800 км) с запада на восток более чем на 3000 км: от Алтая и Салаирского кряжа до Забайкалья включительно. Южную границу региона проводят по государственной границе России [6]. Основные особенности Южной Сибири, имеющие отношение к профилактике бешенства: горный рельеф, протяженная граница со странами, эндемичными по бешенству (Монголия, Китай, Казахстан), значительная доля животноводства в структуре сельскохозяйственного производства и мозаичное расположение земель сельскохозяйственного назначения.

Цель исследования

Обоснование необходимости координации мероприятий по профилактике бешенства на сопредельных административных территориях со сходными условиями для распространения этой инфекции.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование глубиной от 20 до 70 лет по материалам семи субъектов Российской Федерации (Республики Алтай, Тыва, Хакасия, Бурятия, Красноярский край, Забайкальский край и Иркутская область). Для анализа использовано 4142 случаев бешенства у животных и 115 случаев у людей, зарегистрированных на этой территории с 1950 по 2020 гг. Дополнительно при картографировании использованы сведения о заболевании людей по сопредельным территориям − Кемеровской области и югу Алтайского края (n=9). Пространственно-временная динамика проявлений бешенства представлена в виде диаграмм. Картографирование распространения бешенства выполнено с помощью программ QGIS 3.16.3, ArcMap 10.8.1, ArcScene 10.8.1, открытых электронных ландшафтно-географических карт мира «Natural Earth», «Open street map», разработанных с использованием данных глобальной космической фотосъемки [6]. Контуры земель сельскохозяйственного назначения на территории России приведены по данным дистанционного зондирования Земли [7]. Картограммы с точками регистрации случаев заболевания людей бешенством составлены по географическим координатам места заражения. При картографировании бешенства у животных точки привязаны к месту обнаружения случая (n=1648). В качестве исходной информации преимущественно использованы обработанные данные, представленные в публикациях по отдельным административным территориям региона [9−16]. Перенос точек регистрации бешенства с ранее опубликованных карт производили путем привязки растров к электронным картам (тип трансформации – тонкостенный сплайн, метод интерполяции − Nearest-neighbor). Для уточнения локализации случаев бешенства использовали также архивные и оперативные данные, полученные от специалистов санитарно-эпидемиологической службы. В результате синтеза этой информации подготовлены картограммы, характеризующие ситуацию в регионе в целом.

Результаты

Для всех административных территорий Южной Сибири характерны продолжительные перерывы в регистрации бешенства. За последние 70 лет в Южной Сибири наблюдалось два периода интенсивного распространения бешенства с многолетним промежутком между ними, в течение которого заболевания не регистрировались. С середины 1980-х годов и до начала текущего столетия спорадические случаи бешенства у животных отмечались только в Республике Тыва. В Красноярском крае бешенство животных в этот период регистрировалось только на Крайнем Севере. С 2002 по 2014 гг. бешенство «вернулось» во все субъекты РФ, кроме Иркутской области (**рисунок 1**).

В семи субъектах РФ Южной Сибири в 1950−1983 гг. зарегистрировано 115 случаев

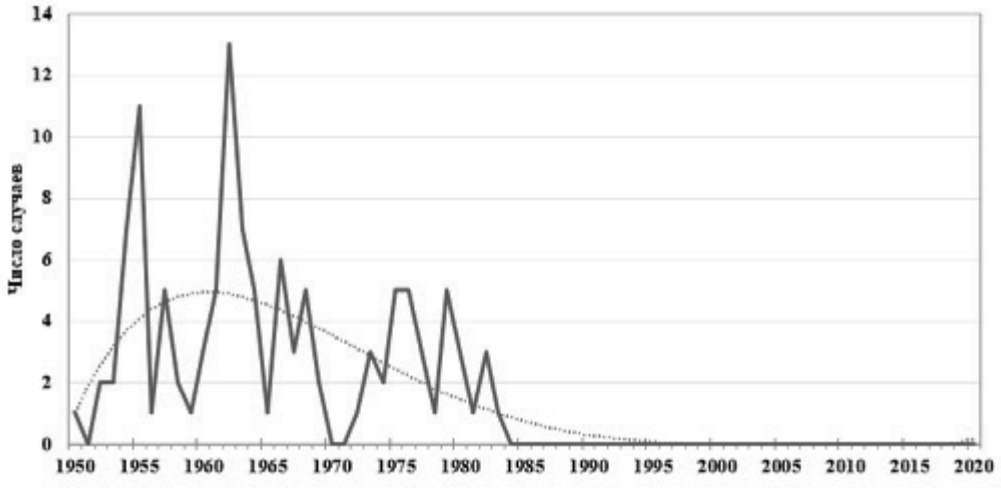


Рисунок 1.

Многолетняя динамика заболеваемости людей бешенством в Южной Сибири за 1950–2020 гг. (число случаев).

Figure 1.

Long-term trends of human rabies incidence in Southern Siberia during 1950–2020 (total number of cases).

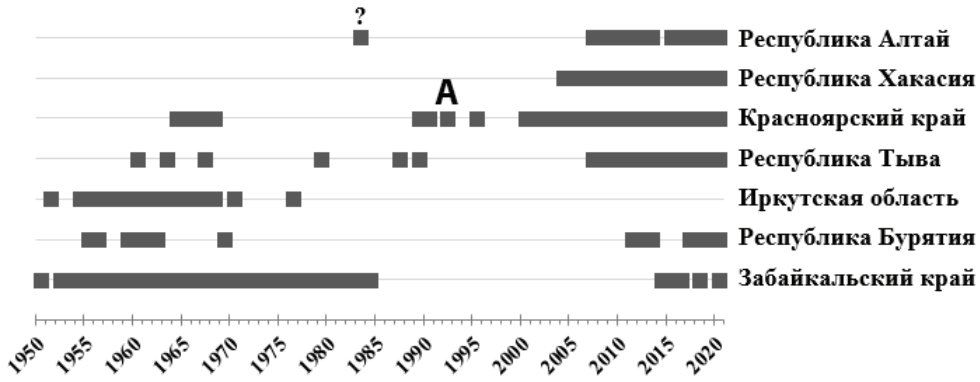


Рисунок 2.

Прерывистый характер многолетней динамики заболеваемости животных бешенством по административным территориям Южной Сибири за 1950–2020 гг. (? – лабораторно неподтвержденные данные; А – случаи только в зоне распространения арктического бешенства).

Figure 2.

The intermittent long-term trend of animal rabies in the regions of Southern Siberia during 1950–2020 (? – unverified data; A – cases of Arctic rabies).

смерти людей от бешенства, но после 2002 г. заболеваний людей не отмечено несмотря на ухудшение эпизоотической ситуации (**рисунок 2**). Собаки были основным источником заражения людей (более 90% всех случаев); изредка регистрировались заболевания после волчьих укусов. Единичные заболевания людей после контактов с лисицами отмечены только в Алтайском крае.

Картографический анализ заболеваний людей, свидетельствует, что в первый период в большей степени были поражены территории на востоке региона с концентрацией случаев в городах и районах интенсивного хозяйственного освоения. Бешенство регистрировалось не только в лесостепных районах, но и в таежной зоне (**рисунок 3**).

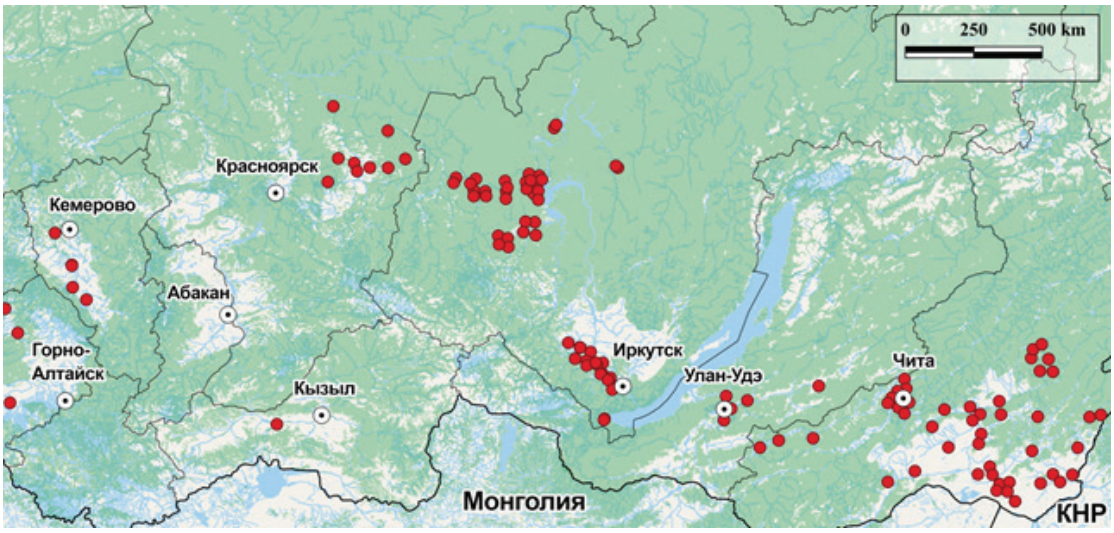


Рисунок 3.

Пространственное распространение случаев бешенства у людей в Южной Сибири в 1950–2020 гг. Случаи в Алтайском крае показаны частично.

Figure 3.

The spread of human rabies in Southern Siberia during 1950–2020. Cases in Altai Region are partially indicated.

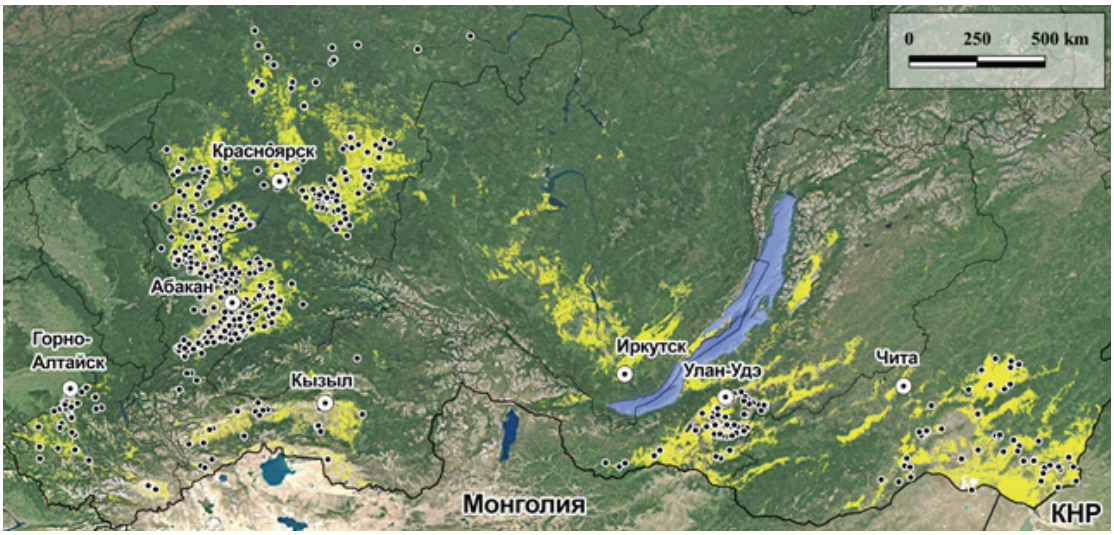


Рисунок 4.

Пространственное распространение бешенства животных в Южной Сибири в 2000–2020 гг. Легенда: ландшафтная основа приведена по снимку из космоса, желтым выделены земли сельскохозяйственного назначения.

Figure 4.

The spread of animal rabies in Southern Siberia in 2000–2020. The landscape is shown according to the image from space, agricultural lands are highlighted in yellow.

Такое пространственное распределение характерно для эпизоотий городского типа. Данные для картографирования бешенства животных за этот период сохранились фрагментарно (только по Забайкалью) и в данной статье не представлены.

При картографировании на основе ГИС-технологий данных по заболеваемости животных с 2000 по 2020 гг. установлено, что эпизоотии бешенства приурочены к межгорным котловинам и землям сельскохозяйственного назначения (**рисунок 4**).

В современный период проявления бешенства в горных районах Южной Сибири ограничены небольшими по площади и относительно изолированными друг от друга участками территории. Картограмма наглядно демонстрирует барьерную роль горных хребтов и таежных массивов. В частности, значение этих естественных барьеров подтверждается отсутствием эпизоотий «лисьего» бешенства в лесостепных районах Иркутской области, которые не имеют прямой связи с другими аналогичными ландшафтами (**рисунок 4**). Долины крупных рек связывают межгорные котловины между собой и способствуют распространению бешенства на ранее свободные территории, в том числе в таежную зону. Расположение точек регистрации бешенства в долинах Енисея и Ангары севернее г. Красноярск особенно отчетливо демонстрирует эту особенность. Для уточнения деталей подготовлена серия картограмм с нанесением слоев с различными элементами естественного и антропогенного ландшафта (гидрографическая сеть, покрытые лесом и безлесные территории, населенные пункты).

Обсуждение

В результате объединения многолетних данных, накопленных в отдельных субъектах РФ, выявлены две важные особенности, характерные для региона: 1) дискретность проявлений бешенства во времени; 2) мозаичность и относительная изолированность друг от друга неблагополучных по бешенству участков территории. Эти особенности существенно отличают горные районы Южной Сибири от европейской части Российской Федерации и Западной Сибири, где бешенство регистрируется ежегодно с середины прошлого века и природные очаги «лисьего» бешенства занимают обширные относительно ровные лесостепные пространства [3].

Анализ ранее опубликованных работ подтверждает региональные особенности эпидемиологии бешенства. Ухудшение ситуации по бешенству в горных районах Южной Сибири после продолжительного межэпизоотического периода связано с заносом нового варианта вируса и последующим распространением инфекции среди лисиц (*Vulpes vulpes*) на участках, благоприятных для ее обитания. Наиболее ранние вирусологические доказательства этого процесса получены в Республике Тыва (1987 г.) [9], на юге Красноярского края и Хакасии (2002–2003 гг.) [17], а затем в Республике Бурятия (2011 г.) и Забайкальском крае (2014 г.) [10,12]. После 2002 г. продвижение бешенства из соседних стационарно неблагополучных районов происходило последовательно с запада на восток и северо-восток [12,18]. Филогенетический анализ изолятов вируса из Южной Сибири свидетельствует об их принадлежности к одной генетической линии и значительном сходстве

с изолятами из Западной Сибири, Казахстана, Монголии и северных провинций Китая [18]. Показано также, что трансграничный занос вируса бешенства дикими животными играл ключевую роль в возобновлении эпизоотий в горных районах на юге Сибири [10,12,18]. С позиций зоогеографии и учения о природной очаговости болезней межгорные лесостепные котловины Южной Сибири рассматриваются как периферийные участки обширной очаговой территории, связанной с зональными степями центральной и северной Азии [11,12,18]. Пространственная неравномерность распространения природных очагов бешенства связана с более высокой численностью лисицы в лесостепных котловинах. В тайге и высокогорьях лисица встречается редко. В Южной Сибири численность поголовья и плотность населения лисицы существенно ниже, чем в лесостепи Западной Сибири и, тем более, в европейской части страны [13,14].

Нерегулярный характер проявлений бешенства на периферии энзоотичной территории и формирование очагов в относительно изолированных межгорных котловинах определяют принципиальную возможность обеспечить благополучие по бешенству обширной территории на юге Сибири. Имеется возможность концентрировать ресурсы на сравнительно небольших по площади участках и поэтапно решать задачи по оздоровлению пораженных территорий и предупреждению дальнейшего распространения бешенства. Принципиальное значение имеет согласованность действий соседних административных территорий.

Предлагается разработка скоординированной региональной программы борьбы с бешенством. Основная цель программы – поэтапное оздоровление территории внутри страны и предотвращение заноса и распространения вируса бешенства в приграничных районах на основе межгосударственных соглашений. В качестве основной тактики предлагается проведение барьерной оральной вакцинации в сочетании с сокращением численности лисицы и концентрацией усилий на участках наиболее вероятного распространения бешенства между отдельными лесостепными котловинами. Основной смысл заключается в усилении степени изоляции и снижении численности восприимчивой части популяции лисицы на разобщенных участках до критического предела, при котором циркуляция вируса бешенства прекращается. Кроме того, программа должна предусматривать согласованные мероприятия по усилению надзора за перевозками домашних животных, иммунопрофилактике заболеваний людей и оперативному информированию населения об изменении эпизоотической ситуации. Подобный подход успешно используется в восточной Европе, в том числе с участием Российской Федерации [19,20].

Заслуживают особого внимания многолетние изменения показателей заболеваемости населения в регионе. Одной из причин отсутствия заболеваний людей на фоне распространения эпизоотий «лисьего» бешенства является смена генетического варианта возбудителя и, как следствие, уменьшение частоты контактов населения с бешеными животными в сравнении с периодом, когда основным источником инфекции были собаки [12]. В середине прошлого века эпизоотии, связанные с собаками, распространялись с востока на запад [21]. До настоящего времени отмечаются различия в заболеваемости людей бешенством в Западной Сибири и на юге Дальнего Востока, где распространены разные варианты вируса бешенства [22]. В Китае в непосредственной близости от границы циркулируют варианты вируса бешенства, способные эффективно распространяться среди собак [23]. Указанные обстоятельства подчеркивают актуальность мероприятий по санитарной охране территории в приграничных районах Южной Сибири.

Заключение

Для Южной Сибири характерны продолжительные периоды отсутствия заболеваемости бешенством. Формирование изолированных в пространстве очагов различной степени устойчивости происходит в результате периодических заносов вируса с сопредельных территорий. Эти особенности определяют общие для региона подходы к организации профилактических мероприятий и позволяют рассчитывать на более высокую эффективность борьбы с бешенством благодаря наличию естественных барьеров и возможности концентрировать ресурсы на небольших по площади участках. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности регионального подхода к борьбе с бешенством.

Литература :

1. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M, Barrat J, Blanton JD, Briggs DJ, Cleaveland S, Costa P, Freuling CM, Hiby E, Knopf L, Leanes F, Meslin FX, Metlin A, Miranda ME, Müller T, Nel LH, Recuenco S, Rupprecht CE, Schumacher C, Taylor L, Vigilato MA, Zinsstag J, Dushoff J; Global Alliance for Rabies Control Partners for Rabies Prevention. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003709. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003709
2. Minghui R, Stone M, Semedo MH, Nel L. New global strategic plan to eliminate dog-mediated rabies by 2030. *Lancet Glob Health.* 2018;6(8):e828-e829. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30302-4
3. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н. Анализ особенностей эпизоотолого-эпидемической ситуации и риск заражения бешенством в Российской Федерации в начале XXI века. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(4):16-25. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-16-25
4. Shulpin MI, Nazarov NA, Chupin SA, Korennoy FI, Metlin AY, Mischenko AV. Rabies surveillance in the Russian Federation. *Rev Sci Tech*. 2018;37(2):483-495. https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2817
5. Коренберг Э.И., Литвин В.Ю. Природная очаговость болезней: к 70-летию теории. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2010;1(50):5-9.
6. *Южной Сибири горы.* Большая Российская энциклопедия. Москва: 2017;35. Ссылка активна на 15.05.2021. https://bigenc.ru/geography/text/4931774
7. OpenStreetMap Data Extracts. Accessed May 15, 2021. http://www.geofabrik.de/en/data/
8. Аналитический центр Минсельхоза Российской Федерации. *Визуализация векторных контуров земель сельскохозяйственного назначения*. Ссылка активна на 15.05.2021: http://mcxac.ru/monitoring-zemel/kontura-poley
9. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Сарыглар Л.К. Саая А.М., Монгуш А.О., Монгуш Р.М. *Профилактика бешенства в условиях отгонно-пастбищного животноводства (на примере Республики Тыва): методические рекомендации*. Омск : Полиграфический центр, 2016.
10. Adelshin RV, Melnikova OV, Trushina YN, Botvinkin AD, Borisova TI, Andaev EI, Verzhutsky DB, Khangazhinov AS, Balakhonov SV. A new outbreak of fox rabies at the Russian-Mongolian border. *Virol Sin.* 2015;30(4):313-315. https://doi.org/10.1007/s12250-015-3609-0
11. Зарва И.Д., Ботвинкин А.Д., Горяев Д.В., Демчин П.М., Дмитриева Г.М., Зайкова Т.А., Луценко Г.В., Романова Т.Г., Русин М.В., Сорокина О.В., Сутурина Ю.Э., Шалгинова Е.Ю., Шматова Л.В. Анализ распространения бешенства в островных лесостепях Восточной Сибири на основе ГИС-технологий. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019;4 (2):48-57. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-48-57
12. Ботвинкин А.Д., Зарва И.Д., Яковчиц Н.В., Адельшин Р.В., Мельникова О.В., Андаев Е.И., Шульпин М.И., Чупин С.А., Метлин А.Е., Балахонов С.В., Ханхареев С.С., Лапа С.Э., Истомина Т.Ф., Короткова И.А., Шобоева Р.С., Калугин Д.В., Бахлина Н.В., Зверева О.А., Степина В.С., Аблов А.М., Коплик М.Е., Школьникова Е.Н., Щепин С.Г. Эпидемиологический анализ вспышек бешенства в Забайкалье после трансграничного заноса инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2019;9(3):15-24. https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.3.15-24
13. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Нашатырева Д.Н., Градобоева Е.А., Пакскина Н.Д., Попова И.В. *Бешенство в Российской Федерации.* Информационно-аналитический бюллетень. Омск: Издательский центр КАН; 2019.
14. Мельцов И.В., Аблов А.М., Школьникова Е.Н., Коплик М.Е., Минченко П.А., Десятова Т.В., Зарва И.Д., Ботвинкин А.Д., Метлин А.Е. Опыт мероприятий по предупреждению заноса и распространения бешенства на длительно благополучной территории (по материалам Иркутской области). *Ветеринария сегодня.* 2020;3(34):154-161. https://doi.org/10.29326/2304-196x-2020-3-34-154-161
15. Зарва И.Д., Щучинова Л.Д., Чалчиков Ш.А., Ботвинкин А.Д. Особенности пространственного распространения бешенства в условиях горного рельефа Южной Сибири (Алтай). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(2):18-27. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-18-27
16. Сарыглар Л.К. Распространение бешенства животных в Республике Тыва. Вестник КРАСГАУ. *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. 2020;(2):93-97. https://doi.org/10.36718/1819-4036-2020-2-93-97.
17. Сидорова Д.Г., Сидоров Г.Н., Полещук Е.М., Колычев Н.М. Бешенство в Восточной Сибири в XX начале XXI веков. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2007;3S(55):168-172.
18. Yakovchits NV, Adelshin RV, Zarva ID, Chupin SA, Melnikova OV, Andaev EI, Shulpin MI, Metlin AE, Botvinkin AD. Fox rabies outbreaks in the republic of Buryatia: Connections with neighbouring areas of Russia, Mongolia and China. *Transbound Emerg Dis.* 2021;68(2):427-434. https://doi.org/10.1111/tbed.13692
19. Müller FT, Freuling CM. Rabies control in Europe: an overview of past, current and future strategies. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics).* 2018;37(2):409-419. https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2811
20. Лозовой Д.А., Метлин А.Е., Рахманов А.М., Чвала И.А. Результаты и перспективы совместных действий ветеринарных служб стран СНГ в области диагностики и контроля инфекционных болезней животных. *Международный сельскохозяйственный журнал*. 2019;(2):48-50. https://doi.org/10.24411/2587-6740-2019-12027
21. Odontsetseg N, Uuganbayar D, Tserendorj Sh, Adiyasuren Z. Animal and human rabies in Mongolia. *Rev Sci Tech.* 2009;28(3):995-1003. https://doi.org/10.20506/rst.28.3.1942
22. Ботвинкин А. Д., Сидоров Г. Н., Полещук Е.М., Зарва И.Д., Нашатырева Д.Н., Яковчиц Н.В., Андаев Е.И., Балахонов С.В., Рудаков Н.В. Ретроспективная оценка реализации долгосрочного прогноза пространственного распространения бешенства в азиатской части России. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(2):13-21. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-13-21
23. Tao XY, Guo ZY, Li H, Jiao WT, Shen XX, Zhu WY, Rayner S, Tang Q. Rabies Cases in the West of China Have Two Distinct Origins. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Oct 20;9(10):e0004140. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004140

References:

1. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M, Barrat J, Blanton JD, Briggs DJ, Cleaveland S, Costa P, Freuling CM, Hiby E, Knopf L, Leanes F, Meslin FX, Metlin A, Miranda ME, Müller T, Nel LH, Recuenco S, Rupprecht CE, Schumacher C, Taylor L, Vigilato MA, Zinsstag J, Dushoff J; Global Alliance for Rabies Control Partners for Rabies Prevention. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003709. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003709
2. Minghui R, Stone M, Semedo MH, Nel L. New global strategic plan to eliminate dog-mediated rabies by 2030. *Lancet Glob Health.* 2018;6(8):e828-e829. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30302-4
3. Poleshchuk EM, Sidorov GN. Comparative Analysis of Features of Epizootiological and Epidemic Situation and Risk of Rabies Infection in the Russian Federation in Early XXI Century. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii.* 2020;4:16-25. (In Russ.). https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-16-25
4. Shulpin MI, Nazarov NA, Chupin SA, Korennoy FI, Metlin AY, Mischenko AV. Rabies surveillance in the Russian Federation. *Rev Sci Tech*. 2018;37(2):483-495. https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2817
5. Korenberg EI, Litvin VYu. Natural Focality of Diseases: to the 70th Anniversary of the Theory. *Epidemiology and vaccinal prevention.* 2010;1(50):5-9. (In Russ.).
6. *Yuzhnoy Sibiri gory.* Bol'shaya rossiyskaya entsiklopediya. Moscow: 2017;35. (In Russ.).] Available at: https://bigenc.ru/geography/text/4931774. Accessed: May 24, 2020.
7. OpenStreetMap Data Extracts. Accessed May 15, 2021. http://www.geofabrik.de/en/data/

8. Analytical Center of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation. *Visualization of vector outlines of agricultural lands*]. Available at: http://mcxac.ru/monitoring-zemel/kontura-poley. Accessed: May 24, 2021.
9. Poleshhuk EM, Sidorov GN, Saryglar LK, Mongush AO, Mongush RM. *Profilaktika beshenstva v uslovijah otgonno-pastbishhnogo zhivotnovodstva* (na primere Respubliki Tyva). Omsk : Poligraficheskij centr; 2016 (In Russ.).
10. Adelshin RV, Melnikova OV, Trushina YN, Botvinkin AD, Borisova TI, Andaev EI, Verzhutsky DB, Khangazhinov AS, Balakhonov SV. A new outbreak of fox rabies at the Russian-Mongolian border. *Virol Sin.* 2015;30(4):313-315. https://doi.org/10.1007/s12250-015-3609-0
11. Zarva ID, Botvinkin AD, Goryaev DV, Demchin PM, Dmitrieva GM, Zaykova TA, Lutsenko GV, Romanova TG, Rusin MV, Sorokina OV, Suturina YE, Shalginova EY, Shmatova LV. Geographic information system analysis of rabies spread in island forest-steppe of East Siberia. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2019;4(2):48-57. (In Russ.). https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-48-57
12. Botvinkin AD, Zarva ID, Yakovchits NV, Adelshin RV, Melnikova OV, Andaev EI, Shulpin MI, Chupin SA, Metlin RE, Balakhonov SV, Khankhareev SS, Lapa SE, Istomina TF, Korotkova IA, Shoboeva RS, Kalugin DV, Bakhlina NV, Zvereva OA, Stepina VS, Ablov AM, Koplik ME, Shkolnikova EN, Shchepin SG. Epidemiological analysis of rabies outbreaks in the Trans-Baikal region after transboundary drift of infection. *Epidemiology and infectious diseases. current items*. 2019; 9(3):15-24. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.3.15-24
13. Poleshhuk EM, Sidorov GN, Nashatyreva DN, Gradoboeva EA, Pakskina ND, Popova IV. *Beshenstvo v Rossijskoj Federacii.* Informacionno-analiticheskij bjulleten'. Omsk: Izdatel'skij centr KAN; 2019. (In Russ.).
14. Meltsov IV, Ablov AM, Shkolnikova EN, Koplik ME, Minchenko PA, Desyatova TV, Zarva ID, Botvinkin AD, Metlin AY. Lessons learnt from measures taken to prevent rabies introduction and spread into a long rabies free territory (case study of the Irkutsk Oblast). *Veterinary Science Today.* 2020;3(34):154-161. (In Russ.). https://doi.org/10.29326/2304-196x-2020-3-34-154-161.
15. Zarva ID, Shchuchinova LD, Chalchikov SA, Botvinkin AD. Features of the Spatial Spread of Rabies in the Conditions of Mountain RELIEFS of South Siberia (Republic of Altai). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(2):18-27. (In Russ.). https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-18-27.
16. Saryglar LK. Animal rabies spreading in the Republic of Tyva. *Bulletin of KSAU*. 2020;(2):93-97. (In Russ.). https://doi.org/10.36718/1819-4036-2020-2-93-97.
17. Sidorova DG, Sidorov GN, Poleschuk EM, Kolychev NM. Rabies in East Siberia in XX – beginning XXI. *Bjulleten' vostochno-sibirskogo nauchnogo centra sibirskogo otdelenija rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2007;3S(55):168-172. (In Russ.).
18. Yakovchits NV, Adelshin RV, Zarva ID, Chupin SA, Melnikova OV, Andaev EI, Shulpin MI, Metlin AE, Botvinkin AD. Fox rabies outbreaks in the republic of Buryatia: Connections with neighbouring areas of Russia, Mongolia and China. *Transbound Emerg Dis.* 2021;68(2):427-434. https://doi.org/10.1111/tbed.13692
19. Müller FT, Freuling CM. Rabies control in Europe: an overview of past, current and future strategies. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics).* 2018;37(2):409-419. https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2811
20. Lozovoy DA, Metlin AE, Rakhmanov AM, Chvala IA. Results and prospects of joint actions taken by CIS veterinary services in animal infectious disease diagnostics and control. *Mezhdunarodnyy sel'skokhozyaystvennyy zhurnal.* 2019;(2):48-50. (In Russ.). https://doi.org/10.24411/2587-6740-2019-12027.
21. Odontsetseg N, Uuganbayar D, Tserendorj Sh, Adiyasuren Z. Animal and human rabies in Mongolia. *Rev Sci Tech.* 2009;28(3):995-1003. https://doi.org/10.20506/rst.28.3.1942.
22. Botvinkin AD, Sidorov GN, Poleshchuk EM, Zarva LD, Nashatyreva DN, Yakovchits NV, Andaev EI, Balakhonov SV, Rudakov NV. Retrospective evaluation of implementation of long-term Forecast on spatial spread of rabies in the Asian part of Russia. Problems of particularly dangerous infections. 2020;2:13-21. (In Russ.). https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-13-21.
23. Tao XY, Guo ZY, Li H, Jiao WT, Shen XX, Zhu WY, Rayner S, Tang Q. Rabies Cases in the West of China Have Two Distinct Origins. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Oct 20;9(10):e0004140. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004140

Сведения об авторах

***Зарва Иван Дмитриевич**, ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).*
***Вклад в статью:** сбор данных, картографическая обработка данных, написание статьи.*
***ORCID:** 0000-0002-4225-5998*

***Ботвинкин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).*
***Вклад в статью:** идея исследования, написание статьи.*
***ORCID:** 0000-0002-0920-1330*

Authors

***Dr. Ivan D. Zarva**, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)ю*
***Contribution:** collected and processed the data; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0002-4225-5998*

***Prof. Aleksandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor, Head of Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).*
***Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0002-0920-1330*

Статья поступила:17.05.2021г.
Принята в печать:29.05.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 17.05.2021
Accepted: 29.05.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-16-23

ГЕОИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ИЗУЧЕНИЯ НЕРАВНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ COVID-19 В ГОРОДСКИХ УСЛОВИЯХ

БЛОХ А.И.[1,2],* ПЕНЬЕВСКАЯ Н. А.[1,2], РУДАКОВ Н. В.[1,2], МИХАЙЛОВА О. А.[3], ФЕДОРОВ А. С.[3], САННИКОВ А. В.[2], НИКИТИН С. В.[3]

[1]ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, г. Омск, Россия

[2]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Омск, Россия

[3]ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области», г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Выявление областей пространственной кластеризации случаев COVID-19 в течение первых трех месяцев от начала эпидемии на территории крупного города с населением более 1 млн человек (на примере г. Омск).

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные эпидемиологических расследований случаев COVID-19, подтверждённых методом полимеразной цепной реакции ПЦР на территории г. Омск за период с начала регистрации заболевания по состоянию на 1 июля 2020 года. Для визуализации пространственного распределения создавали теплокарты с Епанечниковым ядром. Для выявления статистически значимых областей кластеризации мест проживания заболевших COVID-19 рассчитывали общий индекс Гетиса-Орда (Gi*). Анализ геоданных проводили в приложении QGIS 3.14 Pi (qgis.org) с использованием плагина Visualist.

Результаты. Визуальное исследование пространственного распределения мест проживания заболевших COVID-19 на конец анализируемого периода позволяет выделить нескольких зон с повышенной концентрацией, во всех этих зонах отмечена статистически значимая кластеризация. В первую очередь распространение COVID-19 охватывало Советский, Центральный и Кировский районы, а вовлечение Ленинского и Октябрьского административного районов произошло спустя короткое время. Пристальное рассмотрение эволюции выявленных статистически значимых зон пространственной кластеризации мест проживания заболевших COVID-19 на протяжении периода наблюдения позволило выявить приоритетные зоны, эволюция которых шла быстрее других.

Заключение. Установлено неравномерное пространственно-временное распределение случаев новой коронавирусной инфекции по территории Омска: выявлено тринадцать статистически значимых кластеров во всех административных районах города. Оперативная оценка пространственного распределения случаев COVID-19 с помощью геоинформационных систем, позволяющих создавать карты плотности ядра, имеет огромный потенциал в планировании противоэпидемических мероприятий и может быть выполнена в реальном времени.

Ключевые слова: COVID-19, геоинформационные системы, эпидемиология, SARS-CoV-2.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Блох А.И., Пеньевская Н. А, Рудаков Н. В., Михайлова О. А., Федоров А. С., Санников А. В., Никитин С. В. Геоинформационные системы как инструмент изучения неравномерности распределения случаев COVID-19 в городских условиях. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 16-23. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-16-23

Корреспонденцию адресовать:

Блох Алексей Игоревич, 644080, г. Омск, ул. Мира, 7, e-mail: spy_spirit@mail.ru

© Блох А.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEMS AS A PART OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE FOR COVID-19 IN URBAN AREAS

Aleksey I. Blokh[1, 2] **, Natalia A. Penyevskaya[1,2], Nikolay V. Rudakov[1,2], Olga A. Mikhaylova[3], Alexander S. Fedorov[3], Alexey V. Sannikov[2], Sergey V. Nikitin[3]

[1]*Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation*
[2]*Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation*
[3]*Center for Hygiene and Epidemiology in the Omsk Region, Omsk, Russian Federation*

Abstract

◀ English

Aim. To identify clustering areas of COVID-19 cases during the first 3 months of pandemic in a million city.

Materials and Methods. We collected the data on polymerase chain reaction verified cases of novel coronavirus infection (COVID-19) in Omsk for the period from April, 15 until July 1, 2020. We have drawn heat maps using Epanechnikov kernel and calculated Getis-Ord general G statistic (Gi*). Analysis of geographic information was carried out in QGIS 3.14 Pi (qgis.org) software using the Visualist plugin.

Results. Having inspected spatial distribution of COVID-19 cases, we identified certain clustering areas. The spread of COVID-19 involved Sovietskiy, Central and Kirovskiy districts, and also Leninskiy and Oktyabrskiy districts a short time later. We found uneven spatiotemporal distribution of COVID-19 cases infection across Omsk, as 13 separate clusters were documented in all administrative districts of the city.

Conclusions. Rapid assessment of spatial distribution of the infection employing geographic information systems enables design of kernel density maps and harbors a considerable potential for real-time planning of preventive measures.

Keywords: COVID-19, geographic information systems, epidemiology, SARS-CoV-2.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Aleksey I. Blokh, Natalia A. Penyevskaya, Nikolay V. Rudakov, Olga A. Mikhaylova, Alexander S. Fedorov, Alexey V. Sannikov, Sergey V. Nikitin. Geographic information systems as a part of epidemiological surveillance for COVID-19 in urban areas. *Fundamental and Clinical Medicine.* (In Russ.).2021;6(2): 16-23. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-16-23

Corresponding author:

Dr. Aleksey I. Blokh, 7, Mira Street, Omsk, 644080, Russian Federation, E-mail: spy_spirit@mail.ru

© Dr. Aleksey I. Blokh et al.

Введение

Появление и стремительное распространение COVID-19 стало серьёзным испытанием для систем здравоохранения всех стран, принимавших различные модели реагирования на угрозу. Как отмечал Кутырев В.В. с соавт. (2020), в нашей стране с самого начала был взят курс на реализацию стратегии «опережающего реагирования» [1], тем не менее полностью избежать вовлечения всех регионов в эпидемический процесс не удалось. К 1 июля 2020 г. количество выявленных случаев новой коронавирусной инфекции в России составляло 654405, а в мире – 10357662 [2]. Пандемии прошлого в значительной мере отличались от современной ситуации, в том числе из-за стремительных процессов урбанизации в XX веке, агрегировавших большую часть населения в городах. В этой связи необходимо адаптировать современные системы эпидемиологического надзора и реагирования на угрозы биологической безопасности населения к городским условиям [3]. Развитие вычислительной техники и средств связи сегодня позволяет накапливать и обрабатывать огромные массивы эпидемиологических данных, недоступных в прошлом. Одной из разновидностей таких данных являются геоданные, содержащие сведения о положении со-

бытий и явлений на земной поверхности. Обработка данных геоинформационными системами, реализованными в виде компьютерных приложений, позволяет визуализировать пространственное расположение эпидемиологически значимых событий, сигнализируя о необходимости оперативного реагирования.

Цель исследования

Выявление областей пространственной кластеризации случаев COVID-19 в течение первых трех месяцев от начала эпидемии на территории крупного города с населением более 1 млн человек (на примере г. Омск).

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные эпидемиологических расследований случаев COVID-19, подтверждённых методом полимеразной цепной реакции, на территории г. Омск за период с начала регистрации заболевания до 1 июля 2020 года. Геокодирование проводили в системе координат World Geodetic System 1984 (WGS-84) на основе предварительно обезличенных сведений об адресах проживания заразившихся. Дополнительно по каждому случаю анализировали дату его регистрации (для отслеживания динамики распространения), демографические характеристики, а также эпидемиологический анамнез. По этическим соображениям точное положение очагов COVID-19 не представлено.

Омск был основан в 1716 году, а сегодня это крупный промышленный, научный и культурный центр Западной Сибири с населением 1154507 человек на 1 января 2020 года [4]. Через город проходит Транссибирская железнодорожная магистраль, автодороги федерального значения. Территория города, составляющая 556,9 км^2, разделена протекающей с юга на север рекой Иртыш: на правом берегу расположены четыре административных округа: Советский, Центральный, Октябрьский, Ленинский, а на левом берегу лишь один – Кировский [4]. Правый и левый берега соединены двумя автодорожными мостами. В Кировском административном округе расположен международный аэропорт имени Дмитрия Карбышева «Омск-центральный». В городе развита система общественного транспорта, представленная автобусами, троллейбусами и трамваями, при этом метро отсутствует [4]. Для изучения нами выбрана территория города без охвата населенных пунктов Омского муниципального района, расположенных вблизи города.

Анализ геоданных проводили в приложении QGIS 3.14 Pi (qgis.org) с использованием плагина Visualist [5]. Для первичной визуальной оценки распределения случаев COVID-19 создавали теплокарты с Епанечниковым ядром радиусом, определённым по Silverman B.W. (1986) [6]. Мы использовали «статичную» теплокарту по состоянию на конец изученного периода, а также «динамическую» панель теплокарт, построенных по состоянию на 15 апреля, 30 апреля, 15 мая, 31 мая, 15 июня и 30 июня соответственно и отражающих распределение плотности ядра того же радиуса, что был принят для построения «статической» теплокарты. В качестве основного метода для выявления областей повышенной («горячие» пятна) и пониженной («холодные» пятна) плотности расположения очагов COVID-19 применяли общий индекс Гетиса-Орда (Gi*) с соседством по смежности по правилу ферзя на условных решётках с размером ячеек в 0,25 км^2 (0,5х0,5 км) и 0,01 км^2 (0,1х0,1 км) в пределах административных границ г. Омск. Условную решётку формировали в проекционной системе координат ESRI:102025, поскольку эта система координат позволяет сохранить площади объектов неискажёнными. Поскольку общий индекс Гетиса-Орда учитывает соседство, то кластеризация как высокой, так и низкой плотности означает, что не только целевая ячейка решётки характеризуется высокой или низкой плотностью расположения случаев, но и соседние с ней ячейки имеют сходные характеристики. Для наглядности результат анализа представлен в виде нормализованных Z-оценок, которые могут быть легко интерпретированы в следующем контексте: абсолютные значения Z-оценки, превышающие 1,64, соответствуют 90% доверительной вероятности; превышающие 1,96 – 95% доверительной вероятности, а превышающие 2,58 – 99% доверительной вероятности соответственно. В свою очередь положительные значения Z-оценки отмечают кластеризацию высокой плотности, а отрицательные – низкой плотности.

Выходные фоновые картограммы представлены в проекционной системе координат EPSG:4326, которая чаще всего используется в неспециализированных целях и более привычна для восприятия. В качестве карты-подложки использованы данные спутниковой карты Google Maps.

Результаты

Динамика распространения новой коронавирусной инфекции в Омской области в анализируемый период описана нами ранее [7]. По данным официальной регистрации, к 1 июля 2020 г. на территории Омской области было выявлено 3780 заболевших COVID-19, из которых 78,0% (2949/3780) проживали в Омске и 22,0% (831/3780) − на территории области.

Поскольку анализ был ограничен случаями COVID-19 в пределах административных границ города Омска, то из общего числа заболевших жителей областного центра (2949) был исключен 71 пациент в связи с отсутствием или неполными данными о месте проживания, что не позволяло геокодировать данные. Значимых отличий между исключёнными и включенными случаями по возрастно-половым характеристикам не выявлено. Таким образом, в анализ вошли 2878 случаев COVID-19, в том числе 1603 − у женщин и 1263 − у мужчин, не был указан пол – у 12 инфицированных.

Случаи новой коронавирусной инфекции за изученный период были выявлены во всех административных районах Омска. Визуальное исследование пространственного распределения случаев COVID-19 на конец анализируемого периода позволяет установить, что плотность ядра в целом соответствует местам расселения жителей, но также выделяется несколько зон с повышенной плотностью ядра. Для облегчения идентификации в последующем зоны повышенной плотности ядра были пронумерованы от одного до тринадцати по часовой стрелке (**рисунок 1А**). В шести зонах (3, 4, 7, 8, 12, 13) отмечено уплотнение ядра. Одиннадцать зон (кроме 2 и 3) визуально совпадают с местами расположения медицинских организаций, как специализированных для обслуживания пациентов с COVID-19, так и неспециализированных (**рисунок 1В**). Зоны №2 и №3 с высокой плотностью ядра, выявленные в северо-восточной части Омска, не были расположены в непосредственной близости от какой-либо медицинской организации: предположительно случаи могут быть связаны общими маршрутами следования к ближайшей остановке общественного транспорта или торговой точке. Необходимо отметить, что плотность ядра не позволяет делать выводы о наличии причинно-следственных связей, поскольку является в большей степени описательной техникой, нежели аналитической.

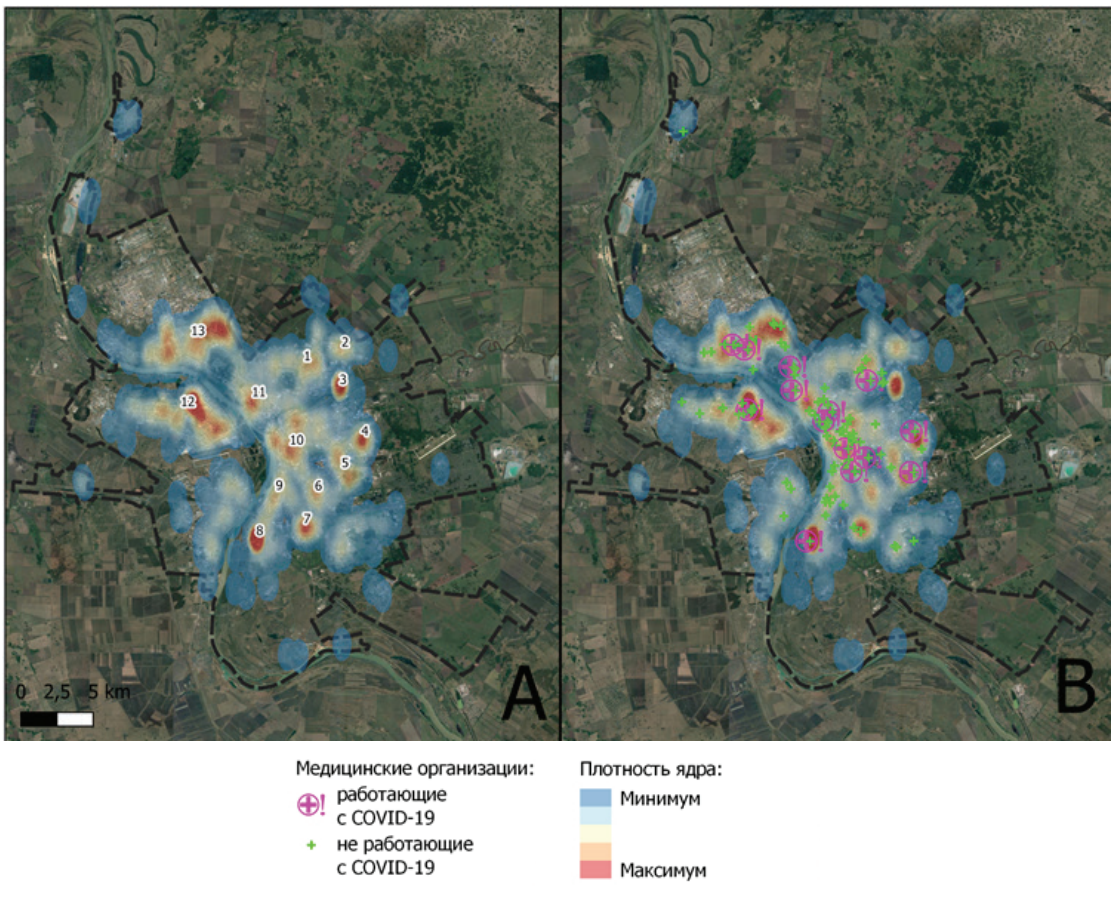


Рисунок 1.

Тепловая карта распределения случаев COVID-19, выявленных до 1 июля в Омске (А), и медицинские организации, не работающие и работающие с инфицированными SARS-CoV-2 (В).

Figure 1.

Heatmap illustrating spatial distribution of COVID-19 cases prior to July, 1 in Omsk (A) along with healthcare facilities, both involved and uninvolved in providing healthcare for patients with SARS-CoV-2 (B).

В дальнейшем было установлено, что во всех выявленных зонах высокой плотности ядра количество случаев COVID-19 статистически значимо выше, чем в целом по изученной территории – были идентифицированы так называемые «горячие» пятна во всех тринадцати зонах повышенной плотности ядра (**рисунок 2**).

Как использование крупной решётки (**рисунок 2B**), так и использование мелкой решётки (**рисунок 2A**) для вычисления общего индекса Гетиса-Орда позволило выявить статистически значимые кластеры в тех местах, где визуально отмечена повышенная плотность ядра. В то же время на «мелкой» решётке (**рисунок 2A**) кластеризация имеет характер точечной, что может свидетельствовать о повышенном риске заражения в местах, где уже проживают заболевшие, вследствие прямого контакта с источниками возбудителя инфекции до их выявления, например, на латентной стадии или при бессимптомном течении.

Динамические изменения плотности ядра позволили установить, что в первую очередь распространение COVID-19 охватывало Советский, Центральный и Кировский районы. Вовлечение Ленинского и Октябрьского административного районов произошло спустя короткое время, что может быть связано с тесными логистическими связями между районами: миграция населения между «спальными» и «промышленными» районами в достаточной мере согласуется с картиной распространения COVID-19 по территории города. Кроме того, во всех зонах, кроме восьмой, распространение COVID-19 происходило постепенно, вовлекалось всё больше населения – будущие зоны формировались на протяжении длительного времени и присутствуют на всех панелях **рисунка 3**. Необходимо отметить, что формирование некоторых зон имело прогрессирующий характер (например, зона 8 и восточная часть зоны 12), а в зонах 3, 13 и западной части зоны 12 происходил регресс, отражающий более медленное распространение новой коронавирусной инфекции. Формирование зоны №8 произошло стремительно: на панелях A-D плотность ядра в зоне достаточно низкая, лишь к 15 июня появляются некоторые признаки уплотнения (**рисунок 3E**), а к 30 июня плотность ядра в зоне резко увеличивается (**рисунок 3F**).

Обсуждение

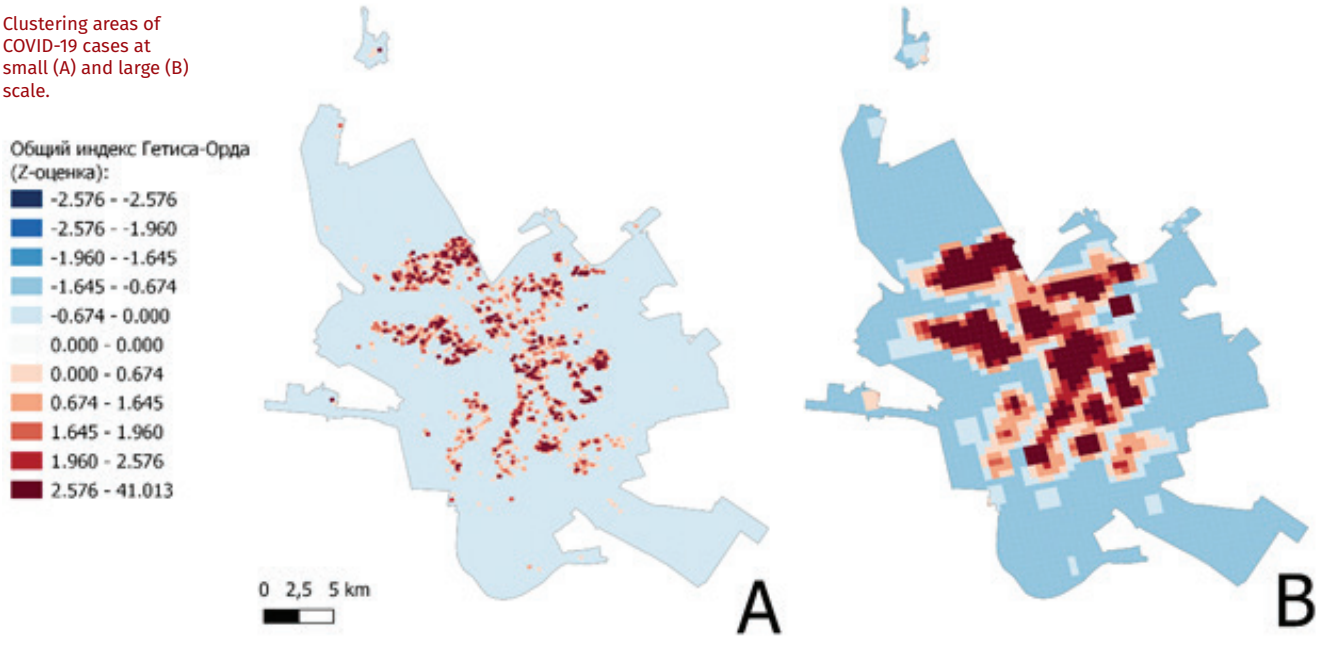
В отечественной литературе в достаточной степени представлены различные исследования территориального распределения случаев COVID-19 на региональным или районном уровне, и лишь в одном [9] описывается точное положение случаев в пространстве. Нами предпринята попытка применения ГИС-технологий (теплокарт) для более пристального изучения пространственно-временной неравномерности распределения случаев новой коронавирусной инфекции на территории крупного города.

Рисунок 2.

Зоны повышенной плотности расположения случаев COVID-19 на мелкой (A) и крупной (B) решётке.

Figure 2.

Clustering areas of COVID-19 cases at small (A) and large (B) scale.



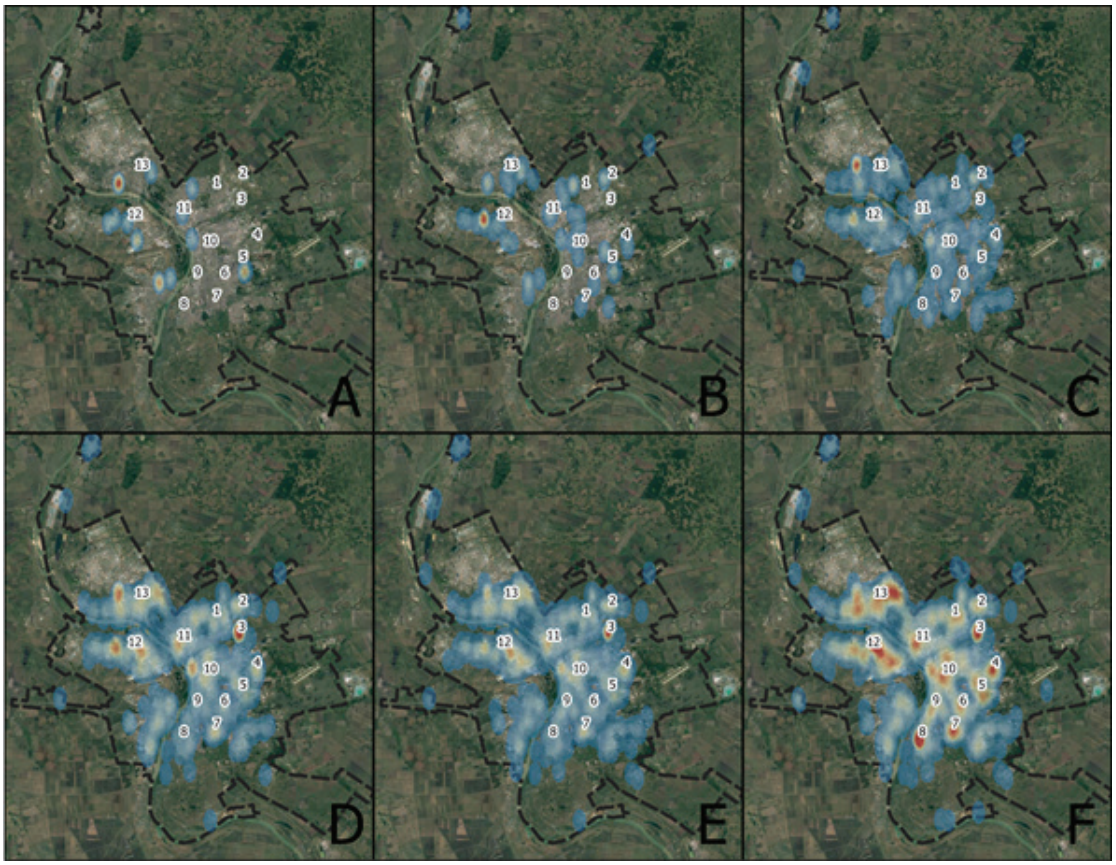


Рисунок 3.

Тепловая карта динамики распределения случаев COVID-19, выявленных до 1 июля 2020 г., в Омске по состоянию на 15 апреля (A), 30 апреля (B), 15 мая (C), 31 мая (D), 15 июня (E) и 30 июня (F).

Figure 3.

Heatmap showing a temporal distribution of COVID-19 cases prior to July, 1 in Omsk as on April, 15 (A), April, 30 (B), May, 15 (C), May, 31 (D), June, 15 (E), and June, 30 (F).

Следует отметить некоторые методологические ограничения настоящего исследования, в первую очередь, использование адресов проживания заражённых вместо мест заражения, однако такова сложившаяся практика с середины 19 века и по сей день [3, 9, 10, 11]. Учёт случаев заболеваний происходит по месту выявления (проживания пациента), а не по месту заражения: первое строго определено, в то время как второе установить не всегда возможно.

Плотность ядра, как методика оценки пространственного распространения случаев COVID-19, является описательной техникой, предназначенной для визуализации данных, и не позволяет в полной мере делать выводы о наличии причинно-следственных связей. Нужно отметить и некоторую субъективность метода, поскольку на сегодняшний день достоверные данные об обычном радиусе перемещения жителей города отсутствуют.

Вместе с тем, выявление пространственной неравномерности распространения случаев COVID-19 позволяет территориально обозначить зоны наибольшего эпидемиологического неблагополучия. Установление причин и условий формирования кластеров требует дополнительных исследований, включающих анализ плотности населения, расположения всех социально-значимых объектов (а не только медицинских организаций), данных эпиданамнеза каждого заболевшего о возможных местах и источниках заражения и др. Поскольку учет случаев осуществляется по месту проживания заболевших, а не по месту заражения, совпадение центров кластеризации с расположением медицинских организаций может быть объяснено, в том числе, соблюдением принципов территориальной доступности и обеспеченности при выборе места расположения этих объектов в ходе градостроительного проектирования. Иными словами, местоположение медицинских учреждений в определенной мере отражает плотность расселения жителей города, обеспечивая территориально равную доступность медицинской помощи для максимально большого числа пациентов. Более точный ответ на вопрос о наличии связей между теми или иными пространственными объектами и изучаемым процессом позволило бы дать использование географически взвешенной регрессии [3], применение которой, однако, осложнено отсутствием в свободном доступе необходимых исходных данных.

Заключение

Таким образом, статистически значимая кластеризация случаев COVID-19 с помощью геоинформационного картирования позволяет выявлять районы города с наиболее неблагополучной ситуацией по распространению новой коронавирусной инфекции, требующие первоочередного внимания специалистов, осуществляющих эпидемиологический надзор. Оперативная оценка пространственного распределения случаев инфекции при наличии отлаженных механизмов обмена данными между заинтересованными министерствами и ведомствами имеет огромный потенциал в планировании противоэпидемических мероприятий и может быть выполнена в реальном времени.

Литература :

1. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А., Карнаухов И.Г., Иванова А.В., Щербакова С.А. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(1):6-13. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 163. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200701-covid-19-sitrep-163.pdf?sfvrsn=c202f05b_2. Accessed: 27 April, 2021.
3. Li X, Zhou L, Jia T, Peng R, Fu X, Zou Y. Associating COVID-19 Severity with Urban Factors: A Case Study of Wuhan. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 7(18):6712. https://doi.org/10.3390/ijerph17186712
4. Омск – город будущего! Ссылка активна на 01.01.2021. https://admomsk.ru/web/guest/city. Accessed January 1, 2021.
5. Rossy Q. Visualist: a spatial analysis plugin for crime analysts. *Ecole des sciences criminelles*, Lausanne. – 2019. – Available at: https://plugins.qgis.org/plugins/visualist/ Accessed: 27 April, 2021.
6. 6. Silverman BW. Density Estimation for Statistics and Data Analysis. London : Chapman & Hall/CRC; 1986.
7. 7. Блох А.И., Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Лазарев И.И. Эпидемический потенциал COVID-19 в Омской области и оценка возможного влияния противоэпидемических мероприятий. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(3):8-17. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-8-17
8. 8. Wang JF, Meng B, Zheng XY, Liu J, Han W, Wu J, Liu X, Li X, Song X. Analysis on the multi-distribution and the major influencing factors on severe acute respiratory syndrome in Beijing. *Chinese J Epidemiol.* 2005;26(3):164-168.
9. 9. Побединский Г.Г., Сарсков С.А., Вьюшков М.В. Прототип раздела эпидемиологического атласа «Мониторинг заболеваемости COVID-19». В сб. : *Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения*. Материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием. Пермь ; 2020:394-402. Ссылка активна на 10.05.2021. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44160533_12048623.pdf. Accessed: 27 April, 2021.
10. Brody H, Rip MR, Vinten-Johansen P, Paneth N, Rachman S. Map-making and myth-making in Broad Street: the London cholera epidemic, 1854. *Lancet.* 2000;356(9223):64-68. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02442-9
11. Murad A, Khashoggi BF. Using GIS for Disease Mapping and Clustering in Jeddah, Saudi Arabia. *ISPRS International Journal of Geo-Information.* 2020;9(5):328. https://doi.org/10.3390/ijgi9050328

References:

1. Kutyrev VV, Popova AYu, Smolensky VYu, Ezhlova EB, Demina YuV, Safronov VA, Karnaukhov IG, Ivanova AV, Shcherbakova SA. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;(1):6-13. (In Russ.).https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 163. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200701-covid-19-sitrep-163.pdf?sfvrsn=c202f05b_2. Accessed: 27 April, 2021.
3. Li X, Zhou L, Jia T, Peng R, Fu X, Zou Y. Associating COVID-19 Severity with Urban Factors: A Case Study of Wuhan. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 7(18):6712. https://doi.org/10.3390/ijerph17186712
4. Omsk – gorod budushhego! (In Russ.). Available at: https://admomsk.ru/web/guest/city. Accessed January 1, 2021.
5. Rossy Q. Visualist: a spatial analysis plugin for crime analysts. *Ecole des sciences criminelles*, Lausanne. – 2019. – Available at: https://plugins.qgis.org/plugins/visualist/ Accessed: 27 April, 2021.
6. 6. Silverman BW. Density Estimation for Statistics and Data Analysis. London : Chapman & Hall/CRC; 1986.
7. 7. Blokh AI, Penievskaya NA, Rudakov NV, Lazarev II. Epidemic potential of COVID-19 in Omsk region and assessment of the anti-epidemic measures. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(3):8-17. (In Russ.). https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-8-17
8. 8. Wang JF, Meng B, Zheng XY, Liu J, Han W, Wu J, Liu X, Li X, Song X. Analysis on the multi-distribution and the major influencing factors on severe acute respiratory syndrome in Beijing. *Chinese J Epidemiol.* 2005;26(3):164-168.
9. 9. Pobedinskiy GG, Sarskov SA, V'yushkov MV. Prototip razdela epidemiologicheskogo atlasa «Monitoring zabolevaemosti COVID-19». V sb : *Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'yu naseleniya.* Materialy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy internet-konferentsii molodykh uchenykh i spetsialistov Rospotrebnadzora s mezhdunarodnym uchastiem. Perm ; 2020:394-402. (In Rus.). Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44160533_12048623.pdf. Accessed: 27 April, 2021.
10. Brody H, Rip MR, Vinten-Johansen P, Paneth N, Rachman S. Map-making and myth-making in Broad Street: the London cholera epidemic, 1854. *Lancet.* 2000;356(9223):64-68. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02442-9
11. Murad A, Khashoggi BF. Using GIS for Disease Mapping and Clustering in Jeddah, Saudi Arabia. *ISPRS International Journal of Geo-Information.* 2020;9(5):328. https://doi.org/10.3390/ijgi9050328

Сведения об авторах

Блох Алексей Игоревич, *младший научный сотрудник ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (Россия, 644080, г. Омск, ул. Мира, 7), ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).*
Вклад в статью: *дизайн исследования, анализ данных, написание рукописи.*
ORCID: *0000-0002-0756-2271*

Пеньевская Наталья Александровна, *доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (Россия, 644080, г. Омск, ул. Мира, 7), профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).*
Вклад в статью: *дизайн исследования, написание рукописи.*
ORCID: *0000-0002-7220-4366*

Рудаков Николай Викторович, *доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (Россия, 644080, г. Омск, ул. Мира, 7), заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).*
Вклад в статью: *анализ данных, написание рукописи.*
ORCID: *ORCID 0000-0001-9566-9214*

Михайлова Ольга Анатольевна, *заведующая отделом обеспечения эпидемиологического надзора ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области» (Россия, 644116, г. Омск, ул. 27-я Северная, 42а).*
Вклад в статью: *сбор данных, написание рукописи.*
ORCID: *0000-0001-6091-3424*

Федоров Александр Сергеевич, *заведующий отделением статистического наблюдения и учета инфекционных заболеваний ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области» (Россия, 644116, г. Омск, ул. 27-я Северная, 42а).*
Вклад в статью: *сбор данных, написание рукописи.*
ORCID: *0000-0002-9099-1287*

Санников Алексей Владимирович, *младший научный сотрудник ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (Россия, 644080, г. Омск, ул. Мира, 7).*
Вклад в статью: *сбор данных, анализ данных.*
ORCID: *0000-0003-3377-5374*

Никитин Сергей Владимирович, *главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области» (Россия, 644116, г. Омск, ул. 27-я Северная, 42а)*
Вклад в статью: *сбор данных, написание рукописи.*
ORCID: *0000-0003-4272-4421*

Authors

Dr. Aleksey I. Blokh, *MD, Junior Researcher, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Street, Omsk, 644080, Russian Federation), assistant of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation)/*
Contribution: *conceived and designed the study; performed a data analysis; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0002-0756-2271*

Prof. Natalia A. Penyevskaya, *MD, DSc, Chief Scientific Officer, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Street, Omsk, 644080, Russian Federation); Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).*
Contribution: *conceived and designed the study; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0002-7220-4366*

Prof. Nikolay V. Rudakov, *MD, DSc, Professor, Chief Executive Officer, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Street, Omsk, 644080, Russian Federation), Head of Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).*
Contribution: *performed the data analysis; wrote the manuscript.*
ORCID: *ORCID 0000-0001-9566-9214*

Dr. Olga A. Mikhaylova, *MD, Head of the Department of Epidemiological Surveillance, Center for Hygiene and Epidemiology in the Omsk Region (42a, 27th Severnaya Street, Omsk, 644116, Russian Federation).*
Contribution: *collected the data; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0001-6091-3424*

Dr. Alexander S. Fedorov, *MD, Head of the Department of Statistics and Registration of Infectious Diseases, Center for Hygiene and Epidemiology in the Omsk Region (42a, 27th Severnaya Street, Omsk, 644116, Russian Federation).*
Contribution: *collected the data; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0002-9099-1287*

Dr. Alexey V. Sannikov, *MD, Junior Researcher, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Street, Omsk, 644080, Russian Federation).*
Contribution: *collected the data; performed the data analysis.*
ORCID: *0000-0003-3377-5374*

Dr. Sergey V. Nikitin, *MD, Head of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Omsk Region (42a, 27th Severnaya Street, Omsk, 644116, Russian Federation).*
Contribution: *collected the data; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0003-4272-4421*

Статья поступила: 06.04.2021г.
Принята в печать: 29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 06.04.2021
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-24-30

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

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

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

Резюме

Цель. Оценка роли нарушений кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей у детей в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы. Проведено бактериологическое исследование 2694 проб мочи на стерильность у детей первых трех лет жизни, находящихся на стационарном лечении многопрофильного стационара г. Кемерово. Посевы мочи проводили 4-секторным методом. Параллельно бактериологическим методом исследовали состав кишечной микробиоты. Идентичность штаммов из мочи и кишечника изучали по резистенс-типу.

Результаты. Частота обнаружения проб со значимыми титрами возбудителей в отделениях различного профиля отличалась (χ^2=17,9, df=4, p=0,02). Наибольшее число положительных проб выявлено в отделении патологии новорожденных, отделении реанимации новорожденных (по 43,8%), а также в урологическом отделении (37,9%). В структуре возбудителей доминировали представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*.

В кишечном микробиоме у всех детей регистрировали микроэкологические нарушения. Титры *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* были снижены до 6 (5,0; 8,0) и 5 (4,0; 6,0) lg КОЕ/г соответственно. У 89,2% детей были повышены до 9-10 lg КОЕ/г уровни *E.coli lac+*. У 18,9% детей из кишечника изолировали *E.coli lac-* в высоких титрах 8 (6,0; 9,0), у 24,3% − *E.coli* hly+ с количественным уровнем 5 (4,5; 6,0) lg. Установлена высокая частота и плотность колонизации слизистой кишечника микроорганизмами рода *Klebsiella* - 44,6% и 8,1 (7,0; 8,5) lg соответственно. У 10,8% детей в состав кишечного микробиома входили *Enterobacter spp.* и *Proteus spp.*, их количественный уровень достигал 7 (5,0; 8,0) КОЕ/г. Идентичность резистенс-типов штаммов установлена в 63%.

Заключение. У 76% детей с инфекциями мочевыводящих путей в кишечном микробиоме выявлены микроэкологические нарушения III степени тяжести. Преобладал энтеробактериальный тип микробиоценоза, который характеризовался высокой частотой и титрами представителей семейства *Enterobacteriaceae – Escherichia coli lac+, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp.* Идентичность уроштаммов и копроизолятов энтеробактерий по резистенс-типу свидетельствует о том, что кишечный микробиом является основным источником возбудителей данной патологии и об эндогенном инфицировании детей.

Ключевые слова: инфекции, мочевыводящие пути, дети, кишечный микробиом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источника финансирования.

Для цитирования:

Леванова Л. А., Марковская А. А., Отдушкина Л. Ю., Захарова Ю. В. Роль кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей у детей. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 24-30. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-24-30

Корреспонденцию адресовать:

Леванова Людмила Александровна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: micro@kemsma.ru

© Леванова Л.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

GUT MICROBIOTA AND URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

Lyudmila A. Levanova, ** Alina A. Markovskaya, Larisa Yu. Otdushkina, Yuliya V. Zakharova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

◀ English

Aim. To evaluate the role of intestinal dysbiosis in the development of urinary tract infections in children admitted to a multidisciplinary hospital.

Materials and Methods. We performed a bacteriological analysis of 2,694 urine samples collected from ≤ 3-years-old children who have been admitted to a multidisciplinary hospital (Kemerovo, Russian Federation). Urine specimens were inoculated by the 4-sector technique. Concurrently, we quantified the intestinal microbiota and its antimicrobial resistance in 100 children with urinary tract infections.

Results. Titers of pathogenic microbes significantly differed in patients from distinct units (p = 0.02). The highest number of positive samples was detected in the neonatal pathology and neonatal intensive care units (43.8% each) as well as urology unit (37.9%). The most frequent pathogens belonged to Enterobacteriaceae family, in particular *Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.,* and *Proteus spp.* All studied children (100/100) suffered from intestinal dysbiosis. Titers of *Bifidobacterium spp.* and *Lactobacillus spp.* were reduced to 6 (5.0; 8.0) and 5 (4.0; 6.0) lg CFU/g, respectively. In 89.2% children, *Escherichia coli lac+* levels were elevated to 9-10 lg CFU/g. Of note, 18.9% children had high *Escherichia coli lac-* titers [8 (6.0; 9.0) lg] and 24.3% had high *Escherichia coli hly+* titers [5 (4.5; 6.0) lg] in the intestine. We have also found a high frequency (44.6%) and density [8.1 (7.0; 8.5) lg] of *Klebsiella spp.*, in the intestinal mucosa of such patients. Notably, *Enterobacter spp.* and *Proteus spp.* were abundant [7 (5.0; 8.0) CFU/g] in the intestinal microbiota of 10.8% children. The prevalence of resistance strains in the studied setting reached 63%.

Conclusions. More than 75% children with urinary tract infections suffer from intestinal dysbiosis. The microbiome of these patients was predominantly composed of *Enterobacteriaceae* and was characterized by high titers of *Escherichia coli lac+*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacte spp.*, and *Proteus spp.* Similar profile of antimicrobial resistance in urinary and intestinal isolates of enterobacteria suggests intestinal microbiome as the main source of pathogens causing urinary tract infections in children.

Keywords: infections, urinary tract infections, children, intestinal microbiome.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Lyudmila A. Levanova, Alina A. Markovskaya, Larisa Yu. Otdushkina, Yuliya V. Zakharova. Gut microbiota and urinary tract infections in children. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2021;6(2): 24-30. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-24-30

***Corresponding author:**

Dr. Lyudmila A. Levanova. 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: micro@kemsma.ru

© Dr. Lyudmila A. Levanova et al.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) в детском возрасте являются важной социальной и медицинской проблемой. Распространенность ИМП в России достигает 1000 на 100 000 населения, а среди детей составляет от 18 до 40 случаев на 1000 детского населения [1]. В период новорожденности на ИМП приходится до 3,5−4 %, что связывают с внедрением новых медицинских технологий по выхаживанию недоношенных детей, увеличением числа детей с различной врожденной патологией, интенсификацией использования инвазивных процедур на органах мочевыделительной системы [2, 3]. Среди эндогенных факторов, предрасполагающих к развитию уроинфекций, большую зна-

чимость имеет состояние кишечного микробиома [4]. Это связано не только с анатомическим «соседством» урогенитальной системы и дистальных отделов кишечника, которое обусловливает возможность механического переноса микробов, но и с накоплением новых данных о составе, свойствах кишечной микробиоты, о ее значимости в поддержании мукозального иммунитета и общей иммунологической реактивности макроорганизма [4, 5]. Роль кишечного микробиома в целом и отдельных его представителей в возникновении ИМП активно изучается [2, 3]. Показано, что нарушение симбиотических связей в системе «хозяин − микробиом» может привести как к системному воспалительному ответу, обусловленному попаданием в кровь продуктов распада бактерий и их метаболитов, так и к транслокации микроорганизмов через стенку кишечника [4, 6]. Активно изучаются генетические детерминанты патогенности, антибиотикорезистентность возбудителей ИМВ [7]. Вместе с тем актуальным является исследование возбудителей ИМП в отделениях различного профиля, отличающихся интенсивностью использования инвазивных технологий, внутрибольничным пейзажем микробиоты, спектром используемых антибактериальных средств и оценка вклада микроэкологических нарушений кишечного микробиома в развитии ИМВ у детей соответствующих отделений.

Цель исследования

Оценка роли нарушений кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей у детей в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Проведено бактериологическое исследование 2694 проб мочи на стерильность у детей первых трех лет жизни, находящихся на стационарном лечении по поводу различной соматической патологии в центральной городской клинической детской больнице города Кемерово. Из отделения патологии новорожденных (ОПН) было получено 516 проб мочи, из родильного дома (РД) – 898 проб, из отделения реанимации новорожденных (ОРН) – 53, из неврологического отделения (НО) – 309, из урологического отделения (УРО) – 918 проб.

Осуществляли сбор средней порции мочи утром в стерильные одноразовые контейнеры. Посевы проводили 4-секторным методом на кровяной мясопептонный агар и на среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск). Для идентификации микроорганизмов использовали коммерческие тест-системы ПБДС (НПО «Диагностические системы») для стафилококков и ПБДЭ (НПО «Диагностические системы») для энтеробактерий. Неферментирующие грамотрицательные палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) идентифицировали на основе культуральных свойств, оксидазного и ДНКазного тестов. Интерпретацию количественного содержания бактерий в 1 мл мочи проводили согласно Клиническим рекомендациям «Бактериологический анализ мочи» (Москва, 2014).

Изучение состава кишечной микробиоты проводили количественным бактериологическим методом на селективных и дифференциально-диагностических питательных средах у 100 детей с ИМП. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью коммерческих биохимических тестов: STAPHYtest 16 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), STREPTOtest 16, ENTEROtest 24 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), АНАЭРО-TEST 23 (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), AUXOCOLOR (BioRad, Франция). Степень микроэкологических нарушений кишечного микробиома устанавливали согласно критериям, изложенным в ОСТ-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом на среде Мюллера−Хинтона (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) по МУК 4.2. 1890 - 04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». В перечень антибактериальных препаратов, к которым тестировали изучаемые штаммы и определяли резистенс-тип, входили ампициллин, амоксициллин/клавуланат, норфлоксацин, офлоксацин, цефуроксим, цефтриаксон, гентамицин, амикацин.

Описательная статистика представлена абсолютными и относительными показателями. Для обработки материала использовали непараметрические методы статистики (критерия U – Манна-Уитни, критерия χ^2), так как данные, согласно графическому методу, имели не соответствующее нормальному распределение. Средние значения титров микробиоты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом – Me (25-й и 75-й квартили). Различия считали значимыми при достижении уровня достоверности $p<0,05$.

Результаты исследования

По результатам определения количества бактерий в моче установлено, что частота обнаружения проб с этиологически значимыми титрами возбудителей в отделениях различного профиля значимо отличалась (χ^2 =17,9, df=4, p=0,02). В ОПН и ОРН количество проб мочи с диагностическими титрами было наибольшим и составило по 43,8%, в УРО − 37,9%, в НО – 35%, в РД – показатель был наименьшим и составил 14,4%. В среднем титр бактерий в моче по всем отделениям достигал 6 (5; 8) КОЕ/мл.

В структуре уропейзажа у детей с инфекциями мочевыводящей путей доминирующее положение занимали бактерии, относящиеся к первичным (группа I) и вторичным (группа II) возбудителям инфекций мочевыводящих путей, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae* (67,7%). На долю первичных возбудителей − *Escherichia coli*, т.е. микроорганизмов, способных самостоятельно вызывать воспалительный процесс приходилось 36,6%. Вторичные уропатогенные микроорганизмы, вызывающие патологический процесс при снижении иммунологической реактивности и после инвазивных диагностических и лечебных процедур, были представлены *Klebsiella spp*. (15,5%), *Enterobacter spp*. (7,2%) и микроорганизмами рода *Proteus* (4,9%). При этом среди клебсиелл доминировали *Klebsiella pneumoniae* - их было 67,0%, а на *Klebsiella oxytoca* приходилось 33,0% от числа представителей данного рода. Видовая структура *Enterobacter spp*. была представлена *Enterobacter cloaceae* (62,6%), *Enterobacter. aerogenes* (23,1%) и *Enterobacter agglomerans* (14,3%). Микроорганизмы рода *Proteus*, выделенные из мочи больных детей, были в 54% случаев идентифицированы как *Proteus mirabilis*, в 27% как *Proteus vulgaris* и в 19 % были отнесены к недифференцированным видам.

Второе место занимала грамположительная кокковая микробиота (16%), представленная микроорганизмами рода *Enterococcus* (10,7%) и *Staphylococcus* (5,3%). Доминирующее положение по частоте обнаружения среди кокковых бактерий занимали *Enterococcus faecalis* (9,7%), на *Staphylococcus epidermidis* приходилось 2,9% и *Staphylococcus aureus* 1,1%. Несмотря на то, что *Staphylococcus saprophyticus* относится к первичным возбудителям ИМП, частота его изоляции из образцов мочи не превышала 1,3%. *Streptococcus pyogenes* выделяли из мочи в 1% случаев.

Третья позиция в структуре возбудителей ИМП детей до трех лет принадлежала неферментирующим грамотрицательным палочкам, в частности, в 7,5% случаев из мочи выделяли *Pseudomonas aeruginosa*. Грибы рода *Candida* были возбудителями уроинфекций в 2,1% случаев. У 10,4% детей из мочи были выделены ассоциации микроорганизмов: у 8,4% детей ИМП была связана с ассоциацией *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*, в 2% случаях *Klebsiella pneumoniae* была изолирована либо совместно с *Escherichia cloaceae*, либо с *Pseudomonas aeruginosa*.

При оценке состояния кишечного микробиома у всех обследованных детей были выявлены микроэкологические нарушения. Данные изменения были интерпретированы как дисбиоз кишечника различной степени тяжести. У 76% детей регистрировали дисбиоз III степени тяжести, у 24% были дисбиотические нарушения II степени.

Микроэкологические нарушения II степени характеризовались снижением у 91,7% детей уровня бифидобактерий до 7,1 (6,0; 7,5) lg КОЕ/г, у 83,3% лактобацилл до 5 (4; 6) lg КОЕ/г. Титр типичных кишечных палочек у 87,5% детей наоборот увеличивался до 9 (8; 10) lg КОЕ/г. Параллельно также повышалось содержание кишечных палочек с измененными биологическими свойствами. Уровень лактозоотрицательных *Escherichia coli* достигал 7 (5; 8) lg КОЕ/г. В состав кишечной микробиоты 20,8% детей с ИМП входили гемолизинпродуцирующие *E.coli*, их количественный уровень был в среднем 5 (3; 6) lg КОЕ/г. Идентификация представителей семейства *Enterobacteriaceae* позволила установить, что у 37,5% детей обнаруживали представителей рода *Klebsiella*, у 8,3% рода *Enterobacter*. Количественные уровни данных микросимбионтов были высокими и составляли 7 (5; 8) и 6,5 (6,0; 7) lg соответственно. Микроорганизмы рода *Proteus* колонизировали слизистую кишечника 8,3 % детей, а их титр был в среднем 6,0 (5,0; 7,0) lg КОЕ/г. Установлено, что у 50% детей с уроинфекциями в кишечном биотопе вегетировали *Staphylococcus epidermidis* с титрами 6 (5,0; 7,0) КОЕ/г. *Staphylococcus aureus* обнаруживали у 54,2% обследованных детей со средним количественным уровнем 5 (4,0; 6,0) lg КОЕ/г. С высокими титрами равными 4 (2,0; 6,0) КОЕ/г у 37,5% детей обнаруживали грибы рода *Candida*.

У детей с III степенью микроэкологических нарушений регистрировали низкую колонизационную резистентность слизистой кишечни-

ка, вследствие дефицита облигатной микробиоты. Средний титр бифидобактерий был 6 (5,0; 8,0) и лактобацилл 5 (4,0; 6,0) lg КОЕ/г, хотя частота колонизации этими микросимбионтами была высокой и составляла 86,5% и 78,4% соответственно. У 89,2% детей из кишечника выделяли *Escherichia coli lac+*, но их количественный уровень был очень высоким и достигал 10 (9,0; 11,0) lg КОЕ/г, что также является показателем выраженных микроэкологических нарушений. В 18,9% случаев из кишечного содержимого изолировали *Escherichia coli lac-*, средний титр которых достигал 8 (6,0; 9,0), у 24,3% детей - *Escherichia coli* hly+ с количественным уровнем 5 (4,5; 6,0) lg. Установлена высокая частота и плотность колонизации слизистой кишечника микроорганизмами рода *Klebsiella* - 44,6% и 8,1 (7,0; 8,5) lg соответственно. Только у 10,8% детей с ИМП в состав кишечного микробиома входили микроорганизмы рода *Enterobacter*, однако их количественный уровень достигал 7,0 (5,0; 8,0) КОЕ/г. С такой же частотой и титрами выделяли бактерий рода *Proteus*.

Изучение кокковой микробиоты позволило выявить более чем у половины обследованных детей с ИМП в их кишечном содержимом повышенное содержание коагулазопозитивных и коагулазонегативных стафилококков. Так, частота обнаружения *Staphylococcus epidermidis* составила 60,8%. *Staphylococcus aureus* 63,5%. Количественный уровень стафилококков был высоким и достигал 6 (5,0; 7,0) и 6,5 (4,0; 7,0) lg КОЕ/г соответственно. У 40,8% детей в кишечном микробиоме регистрировали грибы рода *Candida* в титрах, превышающие диагностические – 6,0 (4,0; 7,5) lg КОЕ/г.

Для определения идентичности штаммов было выбрано определение резистенс-типа штаммов, так как определение чувствительности к антибиотикам является унифицированной методикой, выполняемой любой бактериологической лабораторией. Проведено сравнительное изучение резистенс-типов 100 штаммов энтеробактерий у пациентов с ИМП, изолированных из кишечника и из мочи. Исследования показали, что в 63% случаях уро- и копроизоляты имели один резистенс-тип, что указывает на то, что кишечный микробиом является резервуаром и источником уроштаммов.

Обсуждение

Состояние микробиома является основополагающим для поддержания здоровья и качества жизни макроорганизма, поэтому любые изменения как внутри самого сообщества микроорганизмов, так и характера взаимодействия с макроорганизмом приводят к увеличению рисков развития различных заболеваний [6, 7, 8, 9]. Особенно важна своевременная профилактика эндогенных воспалительных заболеваний у детей, в частности ИМП.

Показано, что частота ИМП в отделениях различного профиля многопрофильного стационара значимо отличается и обусловлена разной интенсивностью протекания эпидемического процесса в отделениях с разным характером медицинских технологий. По числу положительных проб мочи лидировали ОПН и ОРН, а также УРО, где довольно часто проводят инвазивные процедуры на мочевыводящих путях и, риски реализации контактно-инструментального пути передачи инфекции высоки [10].

В структуре возбудителей ИМП в многопрофильном стационаре доминировали представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, что согласуется с общероссийскими и общемировыми данными об их этиологической роли как первичных, так и вторичных возбудителей уроинфекций [11, 12, 13]. Однако у детей довольно часто также выделяли из мочи микроорганизмы, относящиеся к сомнительным возбудителям ИМП (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida spp.*). Они относятся к сомнительным, так как редко вызывают клинически выраженные заболевания и характеризуются отсутствием патогенетически значимых факторов вирулентности. Однако у детей до 3 лет с соматической патологией, несформированной иммунной системой, находящихся в критическом периоде ее развития, данные микроорганизмы вполне могут быть этиологическими инфекционным агентами, что необходимо учитывать при интерпретации результатов бактериологических исследований у данной когорты пациентов.

У всех детей с ИМП регистрировали микроэкологические нарушения кишечного микробиома с доминированием дисбиоза III степени. Установлены нарушения колонизационной резистентности слизистой кишечника, что характеризуется снижением у них плотности колонизации слизистой облигатными анаэробными бактериями – бифидобактериями и лактобациллами. Компенсаторно увеличиваются титры *Escherichia coli lac+* до 9-10 lg КОЕ/г, восполняя дефицит постоянных

представителей. Кроме того, в результате устранения регуляторного влияния доминантной микробиоты на факультативные микроорганизмы, у детей отмечается значительное увеличение содержания условно-патогенных представителей семейства *Enterobacteriaceae – Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp.*, которые и являются доминирующими возбудителями ИМП [14]. Определение резистенс-типов позволило установить фенотипическую идентичность штаммов, что свидетельствует об участии кишечного биотопа макроорганизма в формировании эндогенного резервуара инфекции. Условно-патогенная кишечная микробиота способная проникать в органы мочевыводящей системы хозяина, колонизировать их и вызывать патологический процесс. ИМП у детей, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, свидетельствуют об их экзогенном инфицировании, так как это сапрофитические микроорганизмы окружающей среды, колонизирующие слизистую оболочку мочевыводящей системы ребенка во время лечебных манипуляций.

Заключение

У 76% детей с ИМП в кишечном микробиоме выявлены микроэкологические нарушения III степени тяжести, которые характеризуются снижением колонизации слизистой бифидобактериями и лактобациллами и высокими титрами условно-патогенных микроорганизмов.

Особенностью кишечного микробиома детей с ИМП является энтеробактериальный тип микробиоценоза, который характеризуется высокой частотой и титрами представителей семейства *Enterobacteriaceae – Escherichia coli lac+, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp.*.

Фенотипическая идентичность уроштаммов и копроизолятов энтеробактерий свидетельствует о том, что кишечный микробиом является основным источником возбудителей данной патологии и об эндогенном инфицировании детей, поэтому для снижения рисков развития ИМП у детей до 3 лет целесообразно проводить коррекцию кишечной микробиоты.

Литература :

1. Вялкова А.А, Гриценко В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. *Нефрология*. 2018;22(3):72-87. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87
2. Кушнарева М.В., Дементьева Г.М., Шабельникова Е.И., Балашова Е.Д., Герасимов А.Ю., Мархулия Х.М. Инфекции мочевыводящих путей у недоношенных новорожденных. *Практика педиатра*. 2020;(4):28-31.
3. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet.* 2020;395(10237):1659-1668. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0
4. Кульчавеня Е.В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. *Урология*. 2020;(5):99-105. https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.99-105
5. Иллек Я.Ю., Разин М.П., Ваганова Е.А. Состояние иммунологической реактивности у детей с острым пиелонефритом в разные периоды заболевания. *Вятский медицинский вестник*. 2005;(3-4):8-11.
6. Бухарин О. В., Перунова Н. Б. Роль микробиоты в регуляции гомеостаза организма человека при инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020;5(97):456-467. https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-8
7. Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Kowalczyk A, Huttner BD, Lammens C, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Harbarth S; SATURN WP1 Study Group; SATURN WP3 Study Group. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):972-979. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.026
8. Xu JY, Liu MT, Tao T, Zhu X, Fei FQ. The role of gut microbiota in tumorigenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111444. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111444
9. Wang L, Zhou W, Guo M, Hua Y, Zhou B, Li X, Zhang X, Dong J, Yang X, Wang Y, Wu Y, She J, Mu J. The gut microbiota is associated with clinical response to statin treatment in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2021;325:16-23. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.007
10. Кузьменко С.А., Брусина Е.Б. Медицинские технологии, влияющие на инфицирование детей бактериями рода Klebsiella, профилактика инфицирования. *Chronos*. 2020;8(46):39-43.
11. Котелевец Е.П. Мониторинг видового состава и антибиотикорезистентности возбудителей уроинфекций. *Университетская клиника*. 2020;2(35):20-24. https://doi.org/10.26435/UC.V0I2(35).451
12. Омарова С.М., Маллаева А.М. Роль условно-патогенных бактерий в развитии внутрибольничных инфекций мочевыводящих путей. *Евразийский союз ученых.* 2014;6-4(6):49-50.
13. Ohnishi T, Mishima Y, Matsuda N, Sato D, Umino D, Yonezawa R, Kinoshita K, Tamura K, Mimura S, Ariji S, Maeda N, Ozaki K, Fukushima H, Arakuma T, Tsuchida S, Nishimoto H, Araki Y, Yoshida M, Tamame T, Suzuki S, Sekijima T, Kowase T, Takahashi K, Kamimaki I. Clinical characteristics of pediatric febrile urinary tract infection in Japan. *Int J Infect Dis*. 2021;104:97-101. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.066
14. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96 Suppl 1:65-79. https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.006

References:

1. Vyalkova AA, Gritsenko VA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of renal disease in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2018;22(3):72-87. (In Russ.). https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87
2. Kushnareva MV, Dement'eva GM, Shabel'nikova EI, Balashova ED, Gerasimov AYu, Markhuliya KhM. Infektsii mochevyvodyashchikh putey u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Praktika pediatra.* 2020;(4):28-31. (In Russ.).
3. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet.* 2020;395(10237):1659-1668. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0
4. Kulchavenya EV. A new approach to understanding the pathogenesis

and treatment of infectious and inflammatory diseases of the urogenital tract. *Urologiia*. 2020;(5):99-105. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.99-105
5. Illek YY, Razin MP, Vaganova EA. The state of immunological reactivity of children with acute pyelonephritis in different periods of disease. *Medical newsletter of Vyatka*. 2005;(3-4):8-11. (In Russ.).
6. Bukharin OV, Perunova NB. The role of microbiota in the regulation of homeostasis in the human body during infection. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology.* 2020;5(97):456-46. (In Russ.). https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-8
7. Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Kowalczyk A, Huttner BD, Lammens C, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Harbarth S; SATURN WP1 Study Group; SATURN WP3 Study Group. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):972-979. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.026
8. Xu JY, Liu MT, Tao T, Zhu X, Fei FQ. The role of gut microbiota in tumorigenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111444. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111444
9. Wang L, Zhou W, Guo M, Hua Y, Zhou B, Li X, Zhang X, Dong J, Yang X, Wang Y, Wu Y, She J, Mu J. The gut microbiota is associated with clinical response to statin treatment in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2021;325:16-23. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.007
10. Kuz'menko SA, Brusina EB. Meditsinskie tekhnologii, vliyayushchie na infitsirovanie detey bakteriyami roda Klebsiella, profilaktika infitsirovaniya. *Chronos.* 2020;8(46):39-43. (In Russ.).
11. Kotelevetc EP. Monitoring of species composition and antibiotic resistance of uroinfection pathogens. *Universitetskaya klinika.* 2020;2(35):20-24. (In Russ.). https://doi.org/10.26435/UC.V0I2(35).451
12. Omarova SM, Mallaeva AM. Rol' uslovno-patogennykh bakteriy v razvitii vnutribol'nichnykh infektsiy mochevyvodyashchikh putey. *Evraziyskiy soyuz uchenykh*. 2014;6-4(6):49-50.
13. Ohnishi T, Mishima Y, Matsuda N, Sato D, Umino D, Yonezawa R, Kinoshita K, Tamura K, Mimura S, Ariji S, Maeda N, Ozaki K, Fukushima H, Arakuma T, Tsuchida S, Nishimoto H, Araki Y, Yoshida M, Tamame T, Suzuki S, Sekijima T, Kowase T, Takahashi K, Kamimaki I. Clinical characteristics of pediatric febrile urinary tract infection in Japan. *Int J Infect Dis*. 2021;104:97-101. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.066
14. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96 Suppl 1:65-79. https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.006

Сведения об авторах

***Леванова Людмила Александровна**, доктор медицинских наук, заведующий 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:** выполнение практической части исследования, утверждение окончательной версии и техническое оформление статьи.*
***ORCID:** 0000-00025977-9149*

***Марковская Алина Анатольевна**, ассистент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).*
***Вклад в статью:** участие в переработке и анализе полученной информации.*
***ORCID:** 0000-0002-5001-7068*

***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, статистическая обработка материалов.*
***ORCID:** 0000-0003-4126-4312*

***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:** формулирование концепции и написание первичного варианта статьи.*
***ORCID:** 0000-0002-3475-9125*

Authors

***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:** performed a bacteriological investigation; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0002-5977-9149*

***Dr. Alina A. Markovskaya**, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Skin Disorders and Sexually Transmitted Diseases, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).*
***Contribution:** collected and processed the data.*
***ORCID:** 0000-0002-5001-7068*

***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:** performed literature search and analysis; performed the data analysis.*
***ORCID:** 0000-0003-4126-4312*

***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 and designed the study; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0002-3475-9125*

Статья поступила: 21.04.2021г.
Принята в печать:29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 21.04.2021
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-31-40

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОФИБРИНОЛИЗА НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОК, ИМЕЮЩИХ РАННИЕ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

ЛЕБЕДЕВА Е.И.**, ЯВОРСКАЯ С.Д.[1], МОМОТ А.П.[2], ФАДЕЕВА Н.И.[1]

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия
[2]ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Резюме

Невынашивание беременности по-прежнему является одной из нерешенных проблем репродуктологии. Продолжается поиск новых подходов оздоровления и подготовки к новой беременности пациенток с повторными эпизодами гестационных потерь.

Цель. Выявление ультразвуковых маркеров эффективности немедикаментозной коррекции гипофибринолиза в фазу «имплантационного окна» на этапе прегравидарной подготовки пациенток с невынашиванием беременности.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование пациенток с невынашиванием беременности и гипофибринолизом (n=120), которые на этапе прегравидарной подготовки получали коррекцию гипофибринолиза методом перемежающей пневматической компрессии (ППК). В зависимости от исхода наступившей беременности данная когорта была разделена на две группы: группа А (n=97), где беременность закончилась срочными родами, группа В (n=23) – репродуктивными потерями. Выполнена оценка клинико-анамнестических и лабораторных данных, комплексное 3D ультразвуковое исследование параметров эндометрия и желтого тела в режиме VOCAL. Для обработки данных использовали ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC) и сравнение ROC-кривых.

Результаты. Показана высокая значимость васкуляризационно-потокового индекса (VFI) перфузии эндометрия (AUC 0,566) и VFI желтого тела (AUC 0,639), что позволяет использовать данные критерии для стратификации пациенток с гипофибринолизом в группу высокого риска по невынашиванию беременности ранних сроков.

Заключение. Адекватная внутриэндометриальная перфузия и перфузия желтого тела в фазу «имплантационного окна» по данным допплерометрии, прежде всего VFI эндометрия и желтого тела, может косвенно свидетельствовать о полноценности инвазии трофобласта и минимизировать риск невынашивания беременности ранних сроков.

Ключевые слова: гипофибринолиз, невынашивание беременности, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), перфузия эндометрия, перемежающая пневмокомпрессия.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:
Лебедева Е.И., Яворская С.Д., Момот А.П., Фадеева Н.И. Ультразвуковые маркеры эффективности немедикаментозной коррекции гипофибринолиза на прегравидарном этапе в группе пациенток, имеющих ранние потери беременности в анамнезе. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2):31-40. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-31-40

Корреспонденцию адресовать:
Лебедева Екатерина Игоревна. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, 9, e-mail: mory-ekaterina@yandex.ru.
© Лебедева Е.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

ULTRASOUND MARKERS INFORMATIVE OF EFFICIENT NON-PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HYPOFIBRINOLYSIS AT PRECONCEPTION PERIOD IN PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

EKATERINA I. LEBEDEVA[1]** , SVETLANA D. YAVORSKAYA[1], ANDREY P. MOMOT[2], NATALYA I. FADEEVA[1]

[1]*Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation*
[2]*National Research Center for Hematology, Barnaul, Russian Federation*

English ▶

Abstract

Aim. To find reliable ultrasound markers of efficient non-pharmacological correction of hypofibrinolysis at preconception period in patients with recurrent pregnancy loss.

Materials and Methods. We conducted a single-center, prospective, non-randomized study in patients with recurrent pregnancy loss and hypofibrinolysis (n = 120), who received intermittent pneumatic compression during preconception care. During the pregnancy, we performed a comprehensive 3D ultrasound examination of the endometrium and corpus luteum in the VOCAL mode. Then, we compared patients with (n = 97) and without (n = 23) favorable outcome. Predictive power of the ultrasound parameters was evaluated by a calculation of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) and ROC curve comparison.

Results. Vascularization flow index of endometrial perfusion (AUC = 0.566) and corpus luteum (AUC = 0.639) was identified as a potential marker of efficient intermittent pneumatic compression at preconception period.

Conclusions. Adequate perfusion of endometrium and corpus luteum, reflected by vascularization flow index, may indirectly indicate successful trophoblast invasion and minimize the risk of recurrent pregnancy loss.

Keywords: hypofibrinolysis, recurrent pregnancy loss, luteal phase deficiency, endometrial perfusion, intermittent pneumatic compression.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Ekaterina I. Lebedeva, Svetlana D. Yavorskaya, Andrey P. Momot, Natalya I. Fadeeva. Ultrasound markers informative of efficient non-pharmacological correction of hypofibrinolysis at preconception period in patients with recurrent pregnancy loss. *Fundamental and Clinical Medicine* (In Russ.).2021;6(2):31-40. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-31-40

***Corresponding author:**

Dr. Ekaterina I. Lebedeva, 40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation, e-mail: mory-ekaterina@yandex.ru.

© Dr. Ekaterina I. Lebedeva et al.

Введение

Считается, что вопросы охраны репродуктивного здоровья женщины и ее потомства, являются наиболее значимыми для профессиональной медицинской практики. Одной из важных и до конца не решенных проблем современного акушерства является прогнозирование и профилактика досрочной потери беременности. Многие исследователи считают, что ранние репродуктивные потери - это, прежде всего, результат естественного отбора и некачественного «генетического сброса», опираясь на то, что по данным научных исследований прошлого века хромосомные аномалии эмбрионов (абортусов) имеют место в 60-80% случаев [1]. Однако невынашивание беременности ранних сроков гестации имеет полиэтиологичный характер [2]. Основным патогенетическим звеном является недостаточная инвазия цитотрофобласта и повышенное отложение фибрина [3]. Большая роль в успешной инвазии трофобласта отводится состоянию местного (локального) гемостаза, состоятельность которого определяется рав-

новесием фибринолитических и прокоагуляционных реакций [4]. По литературным данным, угнетение фибринолитической активности (гипофибринолиз) встречается у 75-88% пациенток с привычным невынашиванием беременности [5] и ассоциируется с развитием плацента-ассоциированных осложнений беременности (преэклампсия, плацентарная дисфункция, синдром задержки роста плода) и родов (преждевременный разрыв плодных оболочек, аномалии родовой деятельности) [3,6].

Разработка методов коррекции гипофибринолиза, как вероятного фактора высокой тромбогенности крови и возможного риска ранних репродуктивных потерь, представляет большой практический интерес. В этом ключе наше внимание было привлечено к такому известному методу стимуляции фибринолитических реакций за счет наружного механического воздействия на кровеносные сосуды, как перемежающая (интермиттирующая) пневматическая компрессия – ППК (IPC - intermittent pneumatic compression) [7,8].

Пневмокомпрессия усиливает фибринолиз за счет укорочения времени лизиса сгустка (XIIa-зависимый фибринолиз), угнетает коагулянтную активность крови, а также оказывает вазодилатационный и антиагрегантный эффекты [7]. Следовательно, применение данного метода на этапе прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом потери плода, теоретически может способствовать формированию адекватного «имплантационного окна» и полноценного внедрения ворсин хориона в спиральные артериолы матки.

Привычный характер репродуктивных потерь и неблагоприятные исходы последующих беременностей обусловлены, в том числе, структурной и функциональной неполноценностью эндометрия из-за наличия поствоспалительных изменений в органах малого таза, нарушений гормонального гомеостаза, травмы базального слоя эндометрия, как последствие внутриматочных манипуляций [9]. В последнее десятилетие укрепляется правило «комплексной оценки состояния эндометрия» методом ультрасонографии, проведенного в фазу «имплантационного окна» (21-23 день цикла), исследования кровотока в маточных сосудах с помощью допплерометрии, изучения иммуногистохимических и иммунологических характеристик эндометрия, а также маркеров имплантации [10]. Многие из этих методов диагностики времязатратны, инвазивны, что небезопасно для пациентки, и экономически не выгодны. Эхография является доступным, неинвазивным, но достаточно информативным методом диагностики, достоверно отражает морфологию эндометрия и яичников.

Показатели васкуляризации сосудов матки и яичника являются одними из наиболее объективных критериев рецептивности эндометрия [10]. В последние годы появился ряд исследований, результаты которых доказали тесную связь между нарушениями процессов ангиогенеза и женской репродуктивной дисфункцией [11,12]. Установлена статистически значимая зависимость между обеднением васкуляризации decidua и потерями беременности ранних сроков, особенно по типу неразвивающейся беременности, наряду с которыми снижается экспрессия факторов, стимулирующих ангиогенез, и протеаз в децидуальной ткани [11]. В своих исследованиях Chen X. et al. в 2016 г. выявили усиление образования HIF1a (индуцируемый гипоксией фактор 1a), номинального количества и объема составляющих сосудистого русла в периимплантационном эндометрии у пациенток с привычным выкидышем в сравнении с фертильно здоровыми женщинами (p=0,008) [12]. Адекватное кровоснабжение эндометрия сегодня рассматривается как одно из главных условий для успешной нидации и развития плодного яйца [13].

Ультрасонографическая оценка состоятельности желтого тела яичника является обязательной при обследовании пациенток с синдромом потери беременности в анамнезе. Доля НЛФ в структуре причин невынашивания беременности ранних сроков, по данным исследователей, может достигать 46% среди пациенток с повторными репродуктивными потерями [2]. Причинами недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) могут быть: гипосекреция фолликулостимулирующего гормона и гипоэстрогения, гиперсекреция лютеинизирующего гормона и гиперандрогения, а также посттравматическая поломка рецепторного аппарата эндометрия [2,11]. Вошедшие в нашу жизнь достижения молекулярной биологии позволили определить дополнительные факторы, нарушающие адекватную работу желтого тела: гипоксическое пораже-

ние клеток, оксидативный стресс с активацией перекисного окисления липидов и экспрессией свободных радикалов, формирование ацидоза, анионно-катионный и энергетический дисбаланс в клетках. Как правило, все эти нарушения обусловлены различными нарушениями кровоснабжения на микроциркуляторном уровне [14]. Согласно данным, представленным в клинических рекомендациях по прегравидарной подготовке МАРС, доказательных методов диагностики НЛФ на сегодняшний период времени не существует [15]. Однако многие эксперты считают, что определение васкуляризации желтого тела на прегравидарном этапе, в фертильном цикле в группе пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, имеет высокую прогностическую значимость [2,14].

В последние годы предпочтение отдается трехмерному ультразвуковому сканированию с количественной и качественной оценкой данных, полученных с помощью прикладной программы VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis), с автоматическим расчетом объема зоны интереса и индексов кровотока: васкуляризационного (VI), потокового (FI) и васкуляризационно-потокового или индекса перфузии (VFI), отражающих соотношение цветовых локусов зоны интереса и общего количества локусов, из которых состоит трехмерная эхограмма [16,17], что показывает «насыщенность» объекта сосудами [18]. Преимущества данной 3D технологии заключаются в получении объемного изображения в различных плоскостях с расчетом индексов перфузии с минимальной погрешностью, поскольку не требуется получение четкого спектра кровотока и устранения акустических помех, как при использовании 2D-режима [18].

Таким образом, применение трехмерной ультразвуковой методики в группе пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе и гипофибринолизом может быть использовано с целью оценки полноценности лютеиновой фазы и прогнозирования исходов последующей беременности.

Цель исследования

Установить ультразвуковые маркеры эффективности немедикаментозной коррекции гипофибринолиза в фазу «имплантационного окна» у пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе на прегравидарном этапе.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового проспективного нерандомизированного исследования были обследованы 120 пациенток с невынашиванием беременности и гипофибринолизом, которые, согласно общепринятым рекомендациям, на прегравидарном этапе получали 400 мкг фолиевой кислоты и коррекцию гипофибринолиза методом перемежающейся пневматической компрессии (ППК). Ретроспективно, по исходу наступившей беременности данная когорта пациенток была разделена на две группы сравнения: группа А включала 97 пациенток (80,8%), беременность которых закончилась срочными родами, группу В составили 23 пациентки с ранними репродуктивными потерями (19,2%).

Все пациентки были обследованы согласно нормативным документам (Приказ №572н Минздрава России от 01.11.2012 г.), дополнительно проведена оценка состояния фибринолитического звена гемостаза [19].

Критерии включения: возраст от 19 до 35 лет, две и более репродуктивные потери в анамнезе, наличие двухфазного менструального цикла, фертильная сперма мужа. Критерии исключения: врожденные аномалии развития органов малого таза, образования яичников и матки, требующие оперативного лечения, любые формы бесплодия, тяжелая соматическая патология, онкологические заболевания в анамнезе или на момент исследования.

Исследование проведено после одобрения Локального этического комитета Алтайского государственного медицинского университета (протокол №6 от 3.05.2016 г.), все пациенты подписали информированное согласие.

С целью коррекции фибринолитических реакций была использована ППК по ранее запатентованной методике, предложенной Момотом А.П. при подготовке пациенток с бесплодием к циклам ЭКО [5]. В режиме волновой компрессии на область плеча накладывалась семикамерная компрессионная манжета аппарата Пневмомассажер ПМ-01 (Россия). Компрессионное воздействие проводилось с наложением манжеты аппарата на верхнюю конечность 2 раза в неделю по 30 минут, курс терапии - 8 сеансов. Основанием для нача-

ла терапии было установление факта наличия гипофибринолиза (удлинение времени XIIa-зависимого лизиса сгустка фибрина - XIIa-ЗВЛСФ более 12 мин).

Для оценки полноценности лютеиновой фазы до и после применения ППК, у пациенток основной группы во вторую фазу менструального цикла (период «окна имплантации») проводилась оценка состоятельности фибринолитической системы (XIIa-ЗВЛСФ), уровня прогестерона, комплексная ультразвуковая оценка состояния эндометрия и желтого тела в 3D режиме (перистальтика, измерение толщины и объема эндометрия, желтого тела яичника, толщина его стенки, оценка структуры и эхогенности, а также измерение индексов перфузии эндометрия и желтого тела). У пациенток группы сравнения оценка системы фибринолиза, уровня прогестерона и 3D УЗИ проводилась на период расцвета желтого тела яичника (21-23 день цикла) перед началом и через один месяц после реализации программы прегравидарной подготовки. Клиническая эффективность применения ППК оценивалась по числу ранних репродуктивных потерь.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате экспертного класса Accuvix V10 компании Samsung Medison в режиме объемного изображения с энергетическим допплеровским картированием в прикладной программе VOCAL™ с определением перфузионных индексов эндометрия: VI, FI и VFI. Для корректного получения перечисленных индексов цветовое окно располагалось на всю матку от области внутреннего зева до дна, захватывая серозную оболочку передней и задней стенок. Для оценки васкуляризации эндометрия проводили путем обводки эндометрия по границе базального слоя. [18].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы MedCalc statistical software 16.4.3. Проверка на нормальность распределения проводилась по методу Шапиро-Уилка (W-test). Значения непрерывных величин представлены в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентиля, качественных признаков – в виде наблюдаемых частот, а также в процентах, сравнение которых произведено с помощью методов непараметрической статистики (критерий $\chi 2$ Пирсона, критерии Мак-Немара и Уилкоксона). Для обработки данных также использован ROC-анализ с определением площади под кривой и сравнение ROC-кривых. В основу взят постулат, согласно которому чем выше значение площади под ROC-кривой, тем лучше качество модели: 0,8-0,9 — отличное; 0,7-0,8 — очень хорошее; 0,6-0,7 — хорошее; 0,5-0,6 — среднее; менее 0,5 — неудовлетворительное. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациентки групп сравнения были репрезентативны по возрасту и гинекологическому анамнезу - $p>0,05$ (**таблица 1**). Пациентки с повторными репродуктивными потерями в сравнении с группой пациенток с благополучных завершением настоящей беременности, значимо чаще имели статус служащих ($p=0,025$) и наследственную отягощенность по артериальной гипертензии ($p=0,027$), клинические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани ($p=0,014$), а также гинекологическую патологию: хронический эндометрит ($p=0,017$), который часто сочетался с анамнестическим фактом наличия повторных вмешательств на полости матки после предыдущих репродуктивных потерь (остатки плодного яйца или плацентарный полип) ($p=0,002$) и НЛФ ($p=0,013$).

В **таблице 2** приведены данные обследования пациенток групп сравнения до и после курса прегравидарной подготовки.

При сравнении указанных параметров в сравниваемых группах статистически значимых различий в ультразвуковых параметрах перед началом проведения прегравидарной подготовки выявлено не было (таблица 2). Однако после прегравидарной подготовки в группах наблюдения статистически значимыми критериями оказались: перистальтика эндометрия, как маркер его функциональной активности ($p=0,027$), васкуляризационно-потоковый индекс перфузии эндометрия ($p=0,021$), индекс васкуляризации ($p=0,041$) и васкуляризационно-потоковый индекс перфузии желтого тела ($p=0,011$).

При определении зависимости концентрации уровня прогестерона от перфузии желтого тела была выявлена слабая корреляционная связь ($r=0,184$, $p=0,026$), что, вероятно, указывает на сомнительное влияние метода ППК на продукцию прогестерона посредством усиления перфузии желтого тела.

Таблица 1.

Клинико-анамнестическая характеристика групп сравнения.

Table 1.

Clinicopathological features of patients who underwent intermittent pneumatic compression during the preconception care for the prevention of recurrent pregnancy loss.

	Favorable outcome (n = 97)	Adverse outcome (n = 23)	p
Возраст / Age	**25,2 [21,3-30,6]**	**27,1 [23,5-32,7]**	**0,843**
Социально-экономическое положение / Socioeconomic status			
Домохозяйки / Housewives	34 (35,0%)	3 (13,0%)	0,030
Служащие / Employees	24 (26,8%)	11 (47,8%)	0,025
Рабочие / Workers	28 (27,8%)	6 (26,2%)	0,993
Учащиеся / Students	11 (12,4%)	3 (13,0%)	0,528
Наследственная отягощенность / Family history			
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	21 (21,6%)	11 (47,8%)	0,027
Онкологические заболевания / Cancer	29 (29,8%)	6 (26,1%)	0,466
Тромбозы / Thrombosis	16 (16,5%)	7 (30,4%)	0,162
Эндокринная патология / Endocrine disorders	23 (23,7%)	3 (13,0%)	0,205
Экстрагенитальная патология / Extragenital disease			
Клинические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани * / Undifferentiated connective tissue disease *	18 (18,5%)	10 (39,1%)	0,014
Хронические заболевания ЖКТ / Gastrointestinal diseases	30 (30,9%)	9 (39,1%)	0,301
Хронические очаги инфекции** / Chronic infections**	25 (25,8%)	7 (30,4%)	0,530
Синдром артериальной гипертензии / Arterial hypertension	15 (15,4%)	5 (21,7%)	0,326
Гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита / Autoimmune hypothyroidism	9 (9,3%)	3 (13,0%)	0,413
Варикозное расширение вен нижних конечностей / Varicose veins	9 (9,3%)	2 (8,6%)	0,646
Индекс массы тела более 25 кг/м^2/ Overweight or obesity	8 (8,2%)	3 (13,0%)	0,353
Гинекологический анамнез / Gynecological history			
Менархе / Age of menarche	12,5 [11,6-14,2]	12,2 [10,8-13,8]	0,926
Половой дебют / Age of sexual debut	16,8 [15,8-18,6]	17,5 [16,1-18,9]	0,621
Гинекологическая патология / Gynecological disease			
Хронический эндометрит, подтвержденный морфологическим методом / Chronic endometritis	11 (11,3%)	8 (34,8%)	0,017
Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) / Luteal phase deficiency	21 (21,6%)	10 (43,5%)	0,013
Повторные вмешательства на матке после репродуктивных потерь/ Repeated uterine surgery after pregnancy loss	2 (2,1%)	5 (21,7%)	0,002
Миома матки небольших размеров и внутренний эндометриоз без клинических проявлений / Small uterine fibroids and mild uterine endometriosis	12 (12,3%)	2 (8,7%)	0,471

** согласно шкале клинических критериев выраженности, модифицированной С.Н. Буяновой и Т.Ю. Смольновой в 2003 г.*

*** представлены инфекциями верхних дыхательных путей с частыми обострениями и воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит)*

** according to the Buyanova and Smolnova criteria (2003).*

*** including recurrent upper respiratory tract infections and urinary tract infections*

Далее был проведен ROC-анализ и сравнение ROC-кривых (**рисунок 1**). Таким образом, наиболее прогностически значимыми критериями ранних репродуктивных потерь у пациенток с гипофибринолизом являются VFI желтого тела (AUC 0,639; чувствительность 67,3; специфичность 74,5) и VFI эндометрия (AUC 0,566; чувствительность 63,7; специфичность 68,3).

Таблица 2.

Показатели XIIa-зависимого фибринолиза, концентрации прогестерона в плазме крови и ультразвуковые параметры эндометрия и желтого тела в группах сравнения до- и после прегравидарной подготовки

Table 2.

Indicators of XIIa-depe ndent fibrinolysis, plasma concentrations of progesterone, and ultrasound parameters of the endometrium and corpus luteum before and after preconception care

Показатель (нормативные значения) / Parameter (reference values)	Favorable outcome (n = 58)		Adverse outcome (n = 23)		P
	До / Before (p_1)	После / After (p_2)	До / Before (p_3)	После / After (p_4)	
XIIa-зависимый фибринолиз (6-10 мин) / XIIa-dependent activation of fibrinolysis (6-10 min)	13,2 [11,8-15,6]	10,8 [8,3-12,6]	15,6 [13,4-17,2]	14,1 [12,2-16,4]	p_{1-2}=0,021 p_{1-3}=0,009 p_{3-4}=0,033 p_{2-4}=0,007
Уровень прогестерона (16,2-85,9 нмоль/л) / Plasma level of progesterone (16.2-85.9 nmoL/L)	45,6 [23,6-62,1]	56,8 [36,7-71,3]	26,1 [15,8-45,9]	32,7 [18,6-52,3]	p_{1-2}=0,036 p_{1-3}=0,006 p_{3-4}=0,053 p_{2-4}=0,031
Ультразвуковые параметры эндометрия / Ultrasound endometrial parameters					
Перистальтика (более 3 волн в минуту) / Peristalsis (> 3 waves per minute)	17 (28,2%)	26 (44,8%)	4 (17,4%)	6 (26,1%)	p_{1-2}=0,122 p_{1-3}=0,323 p_{3-4}=0,016 p_{2-4}=0,027
Толщина эндометрия, мм / Endometrial thickness, mm	11,8 [10,0-13,6]	11,5 [9,8-13,3]	10,1 [8,3-12,6]	10,3 [8,7-12,3]	p_{1-2}=0,235 p_{1-3}=0,316 p_{3-4}=0,624 p_{2-4}=0,544
Объем эндометрия, см^3 / Endometrial volume, cm^3	4,7 [3,6-6,3]	4,2 [3,5-5,6]	3,6 [2,8-4,2]	3,7 [2,6-4,5]	p_{1-2}=0,231 p_{1-3}=0,067 p_{3-4}=0,642 p_{2-4}=0,074
Vascularization index (%)	3,4 [2,2-6,8]	3,7 [2,4-7,3]	2,9 [2,1-6,7]	3,2 [1,9-7,0]	p_{1-2}=0,216 p_{1-3}=0,306 p_{3-4}=0,542 p_{2-4}=0,367
Flow index (0-100)	22,3 [20,7-24,6]	22,6 [18,3-26,7]	21,5 [18,6-23,6]	22,1 [20,1-24,3]	p_{1-2}=0,317 p_{1-3}=0,611 p_{3-4}=0,324 p_{2-4}=0,054
Vascularization flow index (0-100)	0,26 [0,07-0,41]	0,37 [0,11-0,45]	0,22 [0,04-0,32]	0,32 [0,09-0,34]	p_{1-2}=0,012 p_{1-3}=0,144 p_{3-4}=0,008 p_{2-4}=0,021
Ультразвуковые параметры желтого тела / Ultrasound corpus luteum parameters					
V желтого тела (см^3) / V яичника (см^3)/ Volume of corpus luteum (cm^3) to ovarian volume (cm^3)	0,31 [0,28-0,33]	0,34 [0,28-0,34]	0,27 [0,23-0,31]	0,26 [0,22-0,30]	p_{1-2}=0,234 p_{1-3}=0,312 p_{3-4}=0,402 p_{2-4}=0,010
Толщина стенки, мм / Wall thickness, mm	2,2 [1,3-3,2]	2,4 [1,3-2,8]	1,8 [1,2-2,4]	1,6 [1,1-2,4]	p_{1-2}=0,214 p_{1-3}=0,118 p_{3-4}=0,124 p_{2-4}=0,008
Vascularization index (%)	42,3 [16,8-62,3]	43,6 [24,3-61,2]	39,6 [22,2-58,3]	45,3 [23,4-63,4]	p_{1-2}=0,318 p_{1-3}=0,252 p_{3-4}=0,004 p_{2-4}=0,041
Flow index (0-100)	52,3 [37,1-60,1]	52,1 [41,3-68,2]	50,6 [42,7-64,5]	51,4 [44,3-67,3]	p_{1-2}=0,712 p_{1-3}=0,633 p_{3-4}=0,315 p_{2-4}=0,637
Vascularization flow index (0-100)	21,8 [7,6-38,5]	23,3 [9,7-36,1]	20,9 [6,9-32,5]	25,6 [7,9-36,1]	p_{1-2}=0,008 p_{1-3}=0,253 p_{3-4}=0,007 p_{2-4}=0,011

Variable	AUC	SE [a]	95% CI [b]
VFI_желтого_тела	0,639	0,0775	0,432 to 0,794
VFI_эндометрия	0,566	0,0796	0,431 to 0,693
VI_желтого_тела	0,509	0,0763	0,377 to 0,640
Перистальтика	0,507	0,0693	0,375 to 0,639

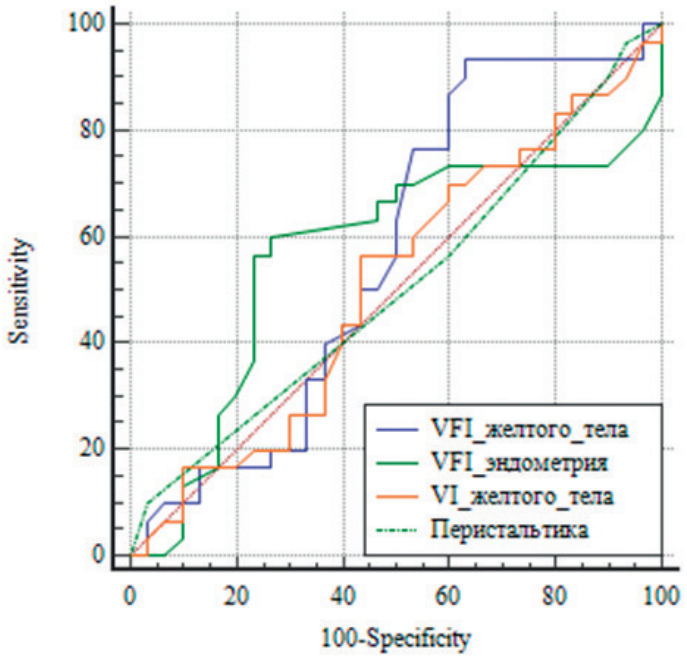


Рисунок 1.

ROC-анализ и сравнение кривых (перистальтика эндометрия, VI желтого тела, VFI желтого тела и эндометрия) в зависимости от наличия ранних репродуктивных потерь.

Figure 1.

Receiver operating characteristic (ROC) analysis and comparison of ROC curves calculated for endometrial peristalsis, corpus luteum vascularization index and vascularization flow index, and endometrial vascularization flow index in patients who received intermittent pneumatic compression, with and without adverse outcome (pregnancy loss).

Заключение

В нашем исследовании показано, что 3D-УЗИ с функцией VOCAL является объективным методом оценки проведения прегравидарной подготовки пациенток с ранними гестационными потерями и гипофибринолизом. Адекватная внутриэндометриальная перфузия и перфузия желтого тела в фазу «имплантационного окна» по данным допплерометрии, прежде всего васкуляризационно-потоковому индексу эндометрия и желтого тела, может косвенно свидетельствовать о полноценности инвазии трофобласта и минимизировать риск невынашивания беременности ранних сроков.

Литература :

1. Yakut S, Toru HS, Çetin Z, Özel D, Şimşek M, Mendilcioğlu İ, Lüleci G. Chromosome abnormalities identified in 457 spontaneous abortions and their histopathological findings. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31(2):111-118. https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01303
2. Сидельникова В.М. *Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием* : методические пособия и клинические протоколы. 3-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2013.
3. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1651. https://doi.org/10.3390/ijms18081651
4. Момот А.П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2017;(2):44-52.
5. Момот А.П., Томилина О.П., Молчанова И.В., Шипулина В.Г., Цывкина Л.П., Сердюк Г.В., Борисова О.Г, Семенова Н.А. Значение терапевтической коррекции нарушений гемостаза и фибринолиза для исходов экстракорпорального оплодотворения и наличия ранних репродуктивных потерь. *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии*. 2014;(1).
6. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009
7. Бояринцев В.В., Аленчева Э.В., Лобастов К.В., Баринов В.Е. Возможности и перспективы применения интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2016;(2):12-19.
8. Christen Y, Wütschert R, Weimer D, de Moerloose P, Kruithof EK, Bounameaux H. Effects of intermittent pneumatic compression on venous haemodynamics and fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997;8(3):185-90. https://doi.org/10.1097/00001721-199704000-00005
9. Carr BR. Endometrium and implantation. *Semin Reprod Med*. 2014;32(5):331-332. https://doi.org/10.1055/s-0034-1381230
10. Tan SY, Hang F, Purvarshi G, Li MQ, Meng DH, Huang LL. Decreased endometrial vascularity and receptivity in unexplained recurrent miscarriage patients during midluteal and early pregnancy phases. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):522-526. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.10.008
11. Lash GE, Innes BA, Drury JA, Robson SC, Quenby S, Bulmer JN. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012;27(1):183-195. https://doi.org/10.1093/humrep/der376
12. Chen X, Jiang L, Wang CC, Huang J, Li TC. Hypoxia inducible factor and microvessels in peri-implantation endometrium of women with recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2016;105(6):1496-1502.e4. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.032
13. Рабаданова А.К., Шалина Р.И., Гугушвили Н.А. Гемодинамика матки и состояние овариального резерва в оценке эффективности экстракорпорального оплодотворения. *Вестник Российского государственного медицинского университета*.2018;(2):49-56. https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.015
14. Check JH. Premature ovarian insufficiency - fertility challenge. *Minerva Ginecol*. 2014;66(2):133-153.
15. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):44-49. https://doi.org/10.4103/2230-8210.107834

16. *Прегравидарная подготовка*: клинический протокол. Москва: StatusPraesens 2016.
17. Saravelos SH, Li TC. Intra- and inter-observer variability of uterine measurements with three-dimensional ultrasound and implications for clinical practice. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(4):557-564. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.024
18. Титченко Ю.П., Зароченцева Н.В., Аршакян А.К. Применение ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(1):55-58.
19. Озерская И.А., Щеглова Е.А., Сиротинкина Е.В., Долгова Е.П., Шульгина С.В. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов. *SonoAce Ultrasound.* 2010;21:40-56.

References:

1. Yakut S, Toru HS, Çetin Z, Özel D, Şimşek M, Mendilcioğlu İ, Lüleci G. Chromosome abnormalities identified in 457 spontaneous abortions and their histopathological findings. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31(2):111-118. https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01303
2. Sidel'nikova VM. *Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem* : metodicheskie posobiya i klinicheskie protokoly. 3nd ed. Moscow: Medpress-inform Publ; 2013. (In Russ.).
3. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1651. https://doi.org/10.3390/ijms18081651
4. Momot AP Physiological pregnancy as a model of incomplete thrombosis. *Obstetrics and gynaecology of St. Petersburg*. 2017;(2):44-52. (In Russ.).
5. Momot A.P., Tomilina O.P., Molchanova I.V., Shipulina V.G., Tsyvkina L.P., Serdyuk G.V., Borisova O.G, Semenova N.A. Znachenie terapevticheskoy korrektsii narusheniy gemostaza i fibrinoliza dlya iskhodov ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya i nalichiya rannikh reproduktivnykh poter'. *Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii*. 2014;(1). (In Russ.).
6. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009
7. Bojarintzev VV, Alencheva EV, Lobastov KV, Barinov VE. The intermitting pneumatic compression as a component of complex prophylactic measures to prevent postoperative venous thromboembolytic complications. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik.* 2016;(2):12-19. (In Russ.).
8. Christen Y, Wütschert R, Weimer D, de Moerloose P, Kruithof EK, Bounameaux H. Effects of intermittent pneumatic compression on venous haemodynamics and fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997;8(3):185-90. https:/a/doi.org/10.1097/00001721-199704000-00005
9. Carr BR. Endometrium and implantation. *Semin Reprod Med*. 2014;32(5):331-332. https://doi.org/10.1055/s-0034-1381230
10. Tan SY, Hang F, Purvarshi G, Li MQ, Meng DH, Huang LL. Decreased endometrial vascularity and receptivity in unexplained recurrent miscarriage patients during midluteal and early pregnancy phases. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):522-526. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.10.008
11. Lash GE, Innes BA, Drury JA, Robson SC, Quenby S, Bulmer JN. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2012;27(1):183-195. https://doi.org/10.1093/humrep/der376
12. Chen X, Jiang L, Wang CC, Huang J, Li TC. Hypoxia inducible factor and microvessels in peri-implantation endometrium of women with recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2016;105(6):1496-1502.e4. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.032
13. Rabadanova A.K., Shalina R.I., Gugushvili N.A. Uterine hemodynamics and ovarian reserve quality in the prediction of in vitro fertilization outcomes. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2018;(2):49-56. https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.015
14. Check JH. Premature ovarian insufficiency - fertility challenge. *Minerva Ginecol.* 2014;66(2):133-153.
15. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):44-49. https://doi.org/10.4103/2230-8210.107834
16. *Pregravidarnaja podgotovka* : klinicheskij protokol. Moscow: StatusPraesens, 2016. (In Russ.).
17. Saravelos SH, Li TC. Intra- and inter-observer variability of uterine measurements with three-dimensional ultrasound and implications for clinical practice. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(4):557-564. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.024
18. Titchenko YuP, Zarochentseva NV, Arshakian AK, Men'shikova NS. Use of ultrasound techniques in the evaluation of the endometrium in patients with chronic endometritis and miscarriage. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist.* 2014;(1):55-58 (In Russ.).
19. Ozerskaya IA, Shcheglova EA, Sirotinkina EV. et al. Physiological hemodynamic changes of the uterus in women of reproductive, perimenopausal and post menopausal periods. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:40-56. (In Russ.).

Сведения об авторах

***Екатерина Игоревна Лебедева**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.).*
***Вклад в статью:** анкетирование и обследование пациентов, анализ полученных данных, написание текста рукописи.*
***ORCID:** 0000-0003-2988-5837*

***Светлана Дмитриевна Яворская**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).*
***Вклад в статью:** формирование общей концепции, разработка методологии и дизайна исследования, интерпретация полученных данных.*
***ORCID:** 0000-0001-6362-5700*

Authors

***Dr. Ekaterina I. Lebedeva**, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).*
***Contribution:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0003-2988-5837*

***Prof. Svetlana D. Yavorskaya**, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).*
***Contribution:** conceived and designed the study, performed the data analysis.*
***ORCID:** 0000-0001-6362-5700*

***Prof. Andrey P. Momot**, MD, DSc, Professor, Chief Executive Officer, National Research Center for Hematology (1, Lyapidevskogo Street, Barnaul, 656024, Russian Federation).*
***Contribution:** conceived and designed the study, performed the data analysis.*
***ORCID:** 0000-0002-8413-5484*

Андрей Павлович Момот, *доктор медицинских наук, профессор; директор, Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656024, Россия, г. Барнаул, Алтайский филиал, ул. Ляпидевского, д. 1).*
Вклад в статью: *формирование общей концепции, разработка методологии и дизайна исследования, интерпретация полученных данных.*
ORCID: *0000-0002-8413-5484*

Наталья Ильинична Фадеева, *доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).*
Вклад в статью: *формирование общей концепции, разработка методологии и дизайна исследования, интерпретация полученных данных.*
ORCID: *0000-0002-9930-2062*

Prof. Natalya I. Fadeeva, *MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation)*
Contribution: *conceived and designed the study, performed the data analysis.*
ORCID: *0000-0002-9930-2062*

Статья поступила:07.12.2019г.
Принята в печать:29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 07.12.2019
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-41-50

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И TORCH-ИНФЕКЦИЕЙ

КРАВЧЕНКО Е.Н.[1]* , ГОНЧАРОВА А.А.[2]

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

[2]БУЗ Омской области «Городской клинический перинатальный центр», г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Изучить особенности течения гестации у женщин с антифосфолипидным синдромом (АФС) и TORCH-инфекцией в зависимости от проведенной терапии на прегравидарном этапе.

Материалы и методы. Проведенное исследование включало анализ 137 карт пациенток, имеющих самопроизвольные выкидыши в прошлом. Женщины были разделены на две группы: пациентки основной группы получали прегравидарную подготовку с включением плазмафереза в комплексном лечении, группа сравнения воздействию плазмафереза не подвергалась, в дальнейшем произведено ранжирование на две подгруппы в зависимости от наличия TORCH-инфекции.

Результаты. Особенности течения гестации у женщин с АФС и наличием TORCH-инфекции в зависимости от проводимой прегравидарной подготовки характеризовались следующим: угрожающий самопроизвольный выкидыш в первом триместре наблюдался в 10 раз чаще, чем в контрольной группе. Без включения эфферентной терапии в схему лечения у пациенток с TORCH-инфекцией на фоне АФС отмечен рост угрожающего самопроизвольного выкидыша до 73%, то есть более чем в два раза больше, чем у пациенток, которые получали комплексное лечение с включением плазмафереза. Плацентарная недостаточность отмечена в 3 раза чаще против группы контроля и в 2 раза чаще против основной группы. В третьем триместре рост возникновения угрозы преждевременных родов наблюдался во всех подгруппах за исключением I_2, которая не отличалась от контроля и была почти в 3 раза меньше, чем в подгруппе сравнения. Гипоксия плода в группе женщин с TORCH-инфекцией и АФС без проведения эфферентных методов терапии развивалась в 3 раза чаще, чем в контрольной группе, и в 2 раза, чем в основной.

Заключение. Прегравидарная подготовка при невынашивании беременности у женщин с АФС, развившемся на фоне TORCH-инфекции, с включением плазмафереза значительно снижает развитие осложнений беременности.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, невынашивание, плазмаферез, TORCH-инфекции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Кравченко Е.Н., Гончарова А.А. Особенности течения гестации у пациенток с антифосфолипидным синдромом и TORCH-инфекцией. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 41-50. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-41-50

Корреспонденцию адресовать:

Кравченко Елена Николаевна, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: kravchenko.en@mail.ru

© Кравченко Е.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

GESTATION IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF ANTIPHOSPHOLIPID AND TORCH SYNDROMES

ELENA N. KRAVCHENKO[1]**, ANASTASIA A. GONCHAROVA[2]

[1] *Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation*
[2] *City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russian Federation*

English ▶

Abstract

Aim. To study the features of gestation in women with a combination of antiphospholipid and TORCH syndromes in relation to preconception care.

Materials and Methods. We analyzed 137 medical records of women with a past medical history of pregnancy loss and antiphospholipid syndrome (APS), focusing on the presence or absence of plasmapheresis in the preconception period, and further ranking the patients into 2 subgroups (with and without TORCH syndrome). As a control group, we included 28 pregnant women without both syndromes.

Results. Gestation in women with combined APS and TORCH syndromes was accompanied by a 10-fold higher risk of threatened abortion in the first trimester and 3-fold higher risk of placental insufficiency as compared to those without both syndromes. Notably, the combination of the syndromes doubled the risk of placental insufficiency in comparison with APS alone. The lack of plasmapheresis in patients with APS and TORCH syndrome was associated with > 2-fold higher risk of threatened abortion. Further, in patients with APS and TORCH syndrome, lack of plasmapheresis increased the likelihood of developing fetal hypoxia by a factor of 2 and 3 in comparison with those diagnosed with APS alone or control patients.

Conclusions. TORCH syndrome is a major risk factor of adverse outcome in pregnant women with APS. Inclusion of plasmapheresis into the preconception care in women with APS and TORCH syndrome significantly reduced the development of pregnancy complications.

Keywords: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, miscarriage, plasmapheresis, TORCH infections.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Elena N. Kravchenko, Anastasia A. Goncharova. Gestation in patients with a combination of antiphospholipid and TORCH syndromes. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2021;6(2): 41-50. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-41-50

***Corresponding author:**

Dr. Elena N. Kravchenko. 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russian Federation, e-mail: kravchenko.en@mail.ru

© Dr. Elena N. Kravchenko et al.

Введение

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) – это гетерогенная группа аутоантител, мишенями которых являются фосфолипиды, фосфолипидсвязывающие протеины плазмы и комплексы с фосфолипидами, факторы свертывания крови и компоненты комплемента [1]. Антитела к Р2-гликопротеину Л (Р2-ГПЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА), циркуляцию которых связывают с тромбозом и акушерскими осложнениями, в том числе с ранним самопроизвольным выкидышем, относятся к критериям постановки диагноза антифосфолипидного синдрома (АФС) [2]. При этом выделяют отдельные формы АФС – акушерский и сосудистый [3]. Дополнительными патогенетическими механизмами акушерской формы АФС считают плацентит, активацию системы комплемента и прямое воздействие антифосфолипидов на развитие и функциональные возможности плаценты [4]. В настоящее время для диагностики, прогноза, контроля за лечением сосудистого и акушерского АФС играет роль определение уровня аФЛ [1,3,4,5].

В патогенезе формирования тромбозов и привычной потери гестации значительную

роль играют нарушение сборки или повреждение защитного аннексинового щита под воздействием антифосфолипидов, направленных против фосфолипидсвязывающих протеинов, и аннексин А5 (Ан А5) [4]. При сочетании ВА с антителами к кардиолипину (КЛ) и Р2-гликопротеидуЛ (Р2-ГПЛ) и ВА выявлен значительный риск привычной потери беременности и сосудистого тромбоза [5]. Некоторыми исследователями доказано сочетание иммуноглобулинов М к фосфатидилэтаноламину (ФЭ) и иммуноглобулинов G к аннексину 5 с привычным невынашиванием беременности [5].

Существуют данные, что фосфатидилсерин/протромбин (ФС/ПТ), а не антитела к протромбину (ПТ) чаще наблюдались при привычном невынашивании. Выявление антител к ФС/ПТ дает возможность определять АФС в наблюдениях, которые невозможно диагностировать АФС рутинными методами [5]. Специфичность антифосфолипидов, их изотипы, титры, авидность и подклассы иммуноглобулинов G определяют степень риска формирования отдельных форм АФС: сосудистых и акушерских [6,7]. Связь антител к аннексину 5 с ранним привычным невынашиванием беременности выявлена результатами исследования Чепанова С.В. и соавт. [8] и коррелирует с результатами исследований других авторов [9], показавших большое значение этих антител при акушерской форме АФС.

В то же время инфекции остаются ведущим фактором, способствующим перинатальным потерям. Клинические симптомы TORCH-инфекций слабо выражены, что приводит к значительным затруднениям в диагностике и терапевтической тактике [10–12]. При этом последствия для эмбриона, плода и новорождённого могут быть самыми разнообразными: инфекция может протекать как бессимптомно, так и проявляться разнообразными клиническими формами вплоть до сепсиса и гибели плода. Поэтому обследование на наличие возбудителей инфекций у женщин с привычной потерей беременности в анамнезе является важным элементом дородового наблюдения [13]. Обследование беременных на TORCH-комплекс является актуальным потому, что сами инфекции могут приводить не только к перинатальным потерям, но и к формированию у плода врожденной патологии, приводящей к функциональным нарушениям органов и систем, в дальнейшем способствующих развитию инвалидности. Первичное инфицирование эмбриона приводит к развитию фетопатий и самопроизвольному выкидышу [14].

Одной из основных экзогенных причин образования антител при АФС является возбудитель инфекции. Основной эндогенной причиной образования антител является нарушенный эндотелиальный гемостаз. Исследователями изучена роль возбудителей в возникновения антифосфолипидных антител [15-17]. Существуют разные теории, объясняющие роль АФА в формировании клинических симптомов АФС. В то же время происхождение самих антител недостаточно изучено. Большое значение уделяется механизмам образования антител на фоне имеющейся инфекции и их роли в формировании АФС и дальнейшего его течения. Взаимосвязь инфекций с образованием антифосфолипидных антител была доказана некоторыми эпидемиологическими и экспериментальными работами [18]. В некоторых наблюдениях было обнаружено несколько возбудителей инфекции. В литературе чаще всего описываются вирусные инфекции как триггер образования АФА [19]. Одним из наиболее известных фактов связи вирусной инфекции с антифосфолипидными антителами является тот, что тромбоэмболические осложнения развиваются у больных, перенесших инфекцию. В то же время установлена взаимосвязь между антифосфолипидными антителами и антителами к β2-гликопротеиду I (β2-GpI), АФС и возбудителями инфекции. В структуре инфекционных болезней, связанных с наличием АТ к β2-GpI, наблюдаются возбудители TORCH-инфекций: некоторые вирусы (парвовирус В19, цитомегаловирус, ВИЧ, вирус ветряной оспы и Эпштейна–Барр, гепатиты В и С, аденовирусы и другие), бактерии (стафилококк золотистый, микоплазмы и другие) и паразиты (боррелла и другие) [16].

И хотя факт формирования тромбозов по причине АФА является полностью не установленным, возникновение подобных совпадений приводит к вопросу: существуют ли патогенетические моменты взаимосвязи и взаимовлияния вирусов с АФА и каково их влияние на особенности течения беременности.

Цель исследования

Изучить особенности течения гестации у пациенток с антифосфолипидным синдромом и TORCH-инфекцией в зависимости от проведенной терапии на прегравидарном этапе.

Материалы и методы

В проспективное исследование было включено 137 женщин с потерей гестации в анамнезе и подтвержденным АФС. Пациентки разделены на 2 группы в зависимости от вида применяемого лечения (в частности от того, была ли включена процедура плазмафереза в комплекс лечения привычного невынашивания беременности до наступления беременности при проведении прегравидарной подготовки). В I группу (основная группа) были включены беременные (73 женщины), которым при проведении прегравидарной подготовки в комплекс лечения включали плазмаферез, в группу II (группа сравнения, составляющая 64 пациентки) вошли женщины, которым методы эфферентной терапии не проводились. Плазмаферез проводили только пациенткам, включенным в основную группу, соблюдая национальные рекомендации по применению данной процедуры при подготовке к беременности с целью удаления из крови (снижения концентрации) аутоантител, а также показания и противопоказания к эфферентной терапии. Плазмаферез осуществляли по прерывистой методике на фоне обязательной стандартизованной премедикации, включавшей в себя антигистаминные и гормональные препараты. Все женщины получали традиционную предперфузионную подготовку, которая была направлена на полное выведение (существенное снижение концентрации) аутоантител, обуславливающих и свидетельствующих о развитии антифосфолипидного синдрома. Сосудистый доступ осуществляли путем пункционного канюлирования локтевой вены или, реже, через подключичный катетер. Среднее количество извлекаемой в течении одной процедуры плазмы составляло 976,5±112,3 мл. В связи с этим предперфузионную подготовку всем женщинам проводили в формате инфузионной терапии в режиме умеренной гемодилюции с коррекцией электролитного и белкового баланса. Операция завершалась постепенным (в течение 30-40 минут) восполнением плазменного дефицита с помощью свежезамороженной донорской плазмы не менее 80% объема эксфузированной плазмы, белковыми кровезаменителями, кристаллоидами.

Кровь эксфузировали в стерильные пластикатные контейнеры с антикоагулянтом типа «Гемакон» и подвергали центрифугированию на центрифуге ОС-6М в течение 20 мин при скорости 1500 оборотов в минуту. После центрифугирования плазму удаляли, а эритроцитарную массу разводили изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1:1,5 при температуре 37° С. Подобное экстракорпоральное «отмывание» эритроцитов проводили трехкратно последовательно друг за другом без временных интервалов. Последняя порция разведенной изотоническим раствором эритроцитарной массы после трехкратного отмывания подвергалась дозированному воздействию лучей гелий-неонового лазера длиной волны 632 нм с помощью аппарата АЛОК-1. Для этого в сегмент системы ПК-11-05, по которой переливали эритроцитарную массу, с помощью моноволоконного световода подавали луч гелий-неонового лазера. При мощности излучения на дистальном конце световода 10 мВт, скорости инфузии 0,2-0,4 мл/с и времени облучения 18-22 мин суммарная доза облучения составляла (3-3,5)×0,1 Дж/мл. Плазма эксфузировалась в объеме 35-40% от объем циркулирующей плазмы. Плазмозамещение проводилось коллоидными растворами, белковыми препаратами, свежезамороженной донорской плазмой в объеме не менее 100% от эксфузии.

Стандартная терапия, в том числе профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, проводилась беременным исследуемых групп в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями. Все женщины, включенные в исследование, подписали информированное согласие. В дальнейшем каждая группа была разделена еще на две подгруппы: в подгруппах 1 каждой из групп по результатам обследования признаков активации TORCH-инфекции не наблюдалось, в подгруппах 2 была обнаружена активность той или иной инфекции. В подгруппах I_2 и II_2 при выявлении активизации инфекции на прегравидарном этапе назначали терапию, направленную на ее деактивацию (в соответствии с верифицированной инфекцией и имеющимися клиническими рекомендациями). После исчезновения симптомов активности инфекции планировали наступление беременности. Женщинам группы I назначался плазмаферез. Исследуемые группы и подгруппы беременных были сопоставимы по наличию прерываний беременности в анамнезе, соматическому и гинекологическому анамнезу. По лабораторным критериям диагностики АФС исследуемые группы и подгруппы были также сопоставимы. В контрольную группу III были включены 28 беременных здоровых жен-

щин с физиологически протекавшей гестацией и не имеющих самопроизвольных выкидышей в анамнезе.

Средний возраст пациенток был 26,1±2,7 лет. Больших различий в возрасте между больными исследуемых групп выявлено не было (p>0,05). Для верификации инфекции, оценки течения инфекционного процесса и эффективности проводимой терапии, подтверждении клинического и лабораторного излечения применяли диагностику антител (IgG и IgM), индекса авидности, присутствие антигенов возбудителей инфекции, уровень их титра). Использовали автоматические анализаторы Architect 2000и Immulite 2000. Основные показатели гемостаза определяли с помощью импедансного агрегометра Multiplate, автоматического коагулометра ACL-700. Все, включенные в исследование пациентки, сдавали анализы на наиболее часто встречающиеся полиморфизмы генов гемостаза (мутации V; ген протромбина и др.). Женщины с лабораторным подтверждением вышеуказанных мутаций не были включены в исследование. Диагноз АФС подтверждался выявлением аутоантител: ВА, антител к фосфолипидам (антитела IgG, IgM, IgA к кардиолипину, фосфатидилсерину, гликопротеину, аннексину, протромбину), к β-субъединице ХГЧ с определением антител. Плазмаферез проводили с учетом показаний и противопоказаний по методике, описанной в национальном руководстве.

Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). Для определения формы распределения показателей использовались метод построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении двух связанных выборок. При сравнении качественных признаков применяли χ^2. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

Результаты

По результатам, представленным в **таблице 1**, рвота беременных была более чем в 2 раза чаще у пациенток с АФС вне зависимости от применяемой схемы лечения, есть или отсутствует TORCH-инфекция. Угрожающий самопроизвольный выкидыш в исследуемых группах в первом триместре наблюдался почти в 10 раз чаще, чем в группе контроля. Без включения эфферентной терапии в схему лечения у больных с TORCH-инфекцией на фоне АФС наблюдалось увеличение частоты угрожающего самопроизвольного выкидыша до 73%, что было более чем в два раз больше, чем у пациенток, которые получали комплексное лечение с включением плазмафереза.

Во втором триместре у пациенток всех групп наблюдалось увеличение частоты встречаемости преэклампсии практически в два раза при сравнении с контролем, что не имело достоверных отличий и не зависело от присутствия –TORCH-инфекции и включения плазмафереза в программу подготовки к беременности на прегравидарном этапе. По частоте возникновения угрожающего прерывания беременности получили иной результат: в основной группе наблюдался рост частоты этого осложнения в два раза по отношению к контролю, в то время как отсутствие проводимых эфферентных методов терапии в группе сравнения привело к пятикратному увеличению угрожающего прерывания беременности в сравнении с контролем и двукратному против подгруппы I_1 (где использовался плазмаферез). Наличие TORCH-инфекции лишь усугубило динамику: в подгруппе II_2, где у пациенток с инфекцией не использовали эфферентные методы лечения, угрожающее прерывание беременности диагностировалось в 6 раз чаще против группы контроля и в 3 раза чаще против основной группы. Если в основной группе увеличение диагностирования этого осложнения носило лишь характер тенденции, то в группе сравнения, невзирая на наличие или отсутствие инфекции, плацентарная недостаточность, проявляющаяся гипоксией плода и задержкой его роста, выявлялась в 3 раза чаще, чем в группе контроля, и в 2 раза чаще, чем в основной исследовательской группе.

Таблица 1.

Особенности течения беременности у женщин при сочетании АФС с инфекцией в зависимости от проводимого лечения.

Table 1.

Pregnancy course in women with APS alone or APS combined with TORCH syndrome, with and without plasmapheresis in preconception period

Подгруппа / Параметры Group and parameters		I_1 (n=36)	I_2 (n=37)	II_1 (n=34)	II_2 (n=30)	III (n=28)
I триместр First trimester	Рвота беременных, % Vomiting of pregnancy, %	55,6*	51,4*	52,9*	43,3*	24,0
	Угроза самопроизвольного выкидыша, % Threatened abortion, %	41,7*	27,0*^	38,2*	73,5*	3,6
II триместр Second trimester	Угроза самопроизвольного выкидыша, % Threatened abortion, %	27,8^	16,2^	52,9*	66,7*	10,7
	Преэклампсия, % Pre-eclampsia, %	27,8	21,6	17,6	20,0	14,3
	Плацентарная недостаточность, % Placental insufficiency, %	16,7^	18,9^	32,4*	33,3*	10,7
III триместр Third trimester	Угрожающие преждевременные роды, % Threatened preterm labor, %	44,4*	29,7^	55,9*	86,7*	21,4
	Преэклампсия, % Pre-eclampsia, %	22,2	21,6	23,5	26,7*	10,7
	Плацентарная недостаточность, % Placental insufficiency, %	19,4*	21,6*	14,7*	23,3*	7,1
	Гипоксия плода, % Fetal hypoxia, %	8,3	10,8^	13,3	23,5*	7,1
	Нарушение гемодинамики плода по типу IA, % Hemodynamic alterations (IA), %	11,1^	10,8^	20,6*	38,2*	3,6

*Примечания: ^ – p < 0,05 между идентичными показателями подгруппы сравнения; * – p < 0,05 по отношению к группе контроля*

^ p < 0.05 as compared with patients with APS alone

**p < 0.05 as compared with the control group*

В третьем триместре увеличение угрожающих преждевременных родов наблюдалось во всех подгруппах за исключением I_2, которая не отличалась от группы контроля, и угрожающие преждевременные роды наблюдались в 2,9 раза реже, чем в подгруппе сравнения. Вероятность развития преэклампсии статистически достоверно увеличивалась только при сочетании АФС, инфекции и отсутствии включения эфферентных методов в схеме лечения (подгруппа II_2), в остальных подгруппах увеличение встречаемости преэклампсии носило лишь характер тенденции. Плацентарная недостаточность диагностировалась в 2–3 раза чаще контрольных значений вне зависимости от наличия инфекции, а также дополнительных эфферентных методов лечения, что было определено в отсутствии статистически значимых различий между подгруппами. Гипоксия плода у женщин с АФС, без подтвержденной TORCH-инфекции, не зависела от применяемого лечения (с наличием или отсутствием плазмафереза) и обнаруживалась с такой же частотой, как и в группе контроля. Присутствие TORCH-инфекции у женщин с АФС и лечением с включением плазмафереза способствовало увеличению вероятности развития гипоксического страдания плода более чем на 50%, отсутствие методов эфферентной терапии показало трехкратный рост развития гипоксического состояния плода по отношению к группе контроля и двукратному – по отношению к основной подгруппе. Нарушение гемодинамики плода по типу IA развивалось достоверно выше группы контроля у всех беременных с АФС. При этом если в основной группе вероятность развития данной патологии возрастала по отношению к контролю в 3 раза, то в группе сравнения частота развития нарушения гемодинамики была в 6–10 раз выше. Важно отметить, что отличий между подгруппами в основной группе не наблюдалось, в то время как в группе сравнения нарушение гемодинамики плода по типу IA наблюдалось в 2 раза чаще, чем у пациенток этой же подгруппы, но без инфекционных заболеваний.

Использование эфферентных методов на прегравидарном этапе у больных с АФС, привычной потерей гестации в сочетании с TORCH-инфекцией оказалось намного эффективнее по результатам и данным, представленным в **таблице 2**, в сравнении с группой женщин, получавших эфферентное лечение у TORCH-неинфицированных обследованных и у женщин, не получавших плазмаферез.

Подгруппа / Параметры Group and parameters		I_1 (n=36)	I_2 (n=37)	II_1 (n=34)	II_2 (n=30)	III (n=28)
Триместр I First trimester	Тромбоциты крови, $\times 10^9$ л$^{-1}$ Platelets, $\times 10^9$ / L	220 ± 10	215 ± 9	212 ± 13	205 ± 10	213 ± 7
	Сумма активных форм тромбоцитов, % Activated platelets, %	18,4 ± 0,6^	20,3 ± 0,7	27,0 ± 1,1*	29,2 ± 1,0*	12,0 ± 0,3
	Агрегация тромбоцитов с ристомицином, % Ristocetin-induced platelet aggregation, %	102,7 ± 6,1^	94,3 ± 4,2^	121,6 ± 8,2*	139,6 ± 9,0*	91,4 ± 3,5
	АЧТВ, сек Partial thromboplastin time, sec	40,2 ± 1,6^	43,4 ± 2,0^	55,6 ± 1,1*	52,3 ± 2,2*	33,0 ± 2,5
	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,8 ± 0,1	4,0 ± 0,3	3,2 ± 0,4	4,4 ± 0,6	3,6 ± 0,26
	Фибринолитическая активность крови, % Blood fibrinolytic activity, %	6,2 ± 0,3	5,7 ± 0,1^	5,8 ± 0,3	4,2 ± 0,2*	6,5 ± 0,5
Триместр II Second trimester	Тромбоциты крови, $\times 10^9$ л$^{-1}$ Platelets, $\times 10^9$ / L	241 ± 8	237 ± 10^	208 ± 12	171 ± 9*	295 ± 16
	Сумма активных форм тромбоцитов, % Activated platelets, %	22,1 ± 1,1^*	20,3 ± 1,0^*	32,1 ± 1,2*	37,7 ± 1,7*	13,1 ± 0,6
	Агрегация тромбоцитов с ристомицином, % Ristocetin-induced platelet aggregation, %	115,6 ± 2,3^	120,1 ± 9,5^*	131,2 ± 5,3*	149,6 ± 5,8*	98,5 ± 3,2
	АЧТВ, сек Partial thromboplastin time, sec	42,3 ± 2,2^	44,8 ± 3,0^	54,2 ± 3,3*	62,3 ± 1,8*	37,5 ± 1,6
	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,3 ± 0,2	3,7 ± 0,2^	3,6 ± 0,5	5,1 ± 0,9*	3,9 ± 0,3
	Фибринолитическая активность крови, % Blood fibrinolytic activity, %	6,0 ± 0,5^	5,5 ± 0,5^	4,2 ± 0,3	3,6 ± 0,3*	6,5 ± 0,5
Триместр III Third trimester	Тромбоциты крови, $\times 10^9$ л$^{-1}$ Platelets, $\times 10^9$ / L	271 ± 10	233 ± 12^	239 ± 10	180 ± 15*	262 ± 12
	Сумма активных форм тромбоцитов, % Activated platelets, %	17,8 ± 1,6^	18,3 ± 1,9^*	33,4 ± 2,0*	41,3 ± 1,2*	14,2 ± 0,5
	АЧТВ, сек Partial thromboplastin time, sec	42,2 ± 3,3	47,4 ± 2,8	43,2 ± 3,1	46,3 ± 3,4	45,1 ± 1,6
	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	4,3 ± 0,2	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,9	5,4 ± 1,3*	4,1 ± 0,3

Таблица 2.

Параметры системы гемостаза у женщин с АФС в зависимости от проводимого прегравидарного лечения и присутствия TORCH-инфекции (M±σ).

Table 2.

Hemostasis parameters in women with APS alone or APS combined with TORCH syndrome, with and without plasmapheresis in preconception period (mean and standard deviation of the mean).

*Примечания: ^ – p<0,05 между идентичными показателями подгруппы сравнения; * – p<0,05 по отношению к группе контроля*

^ p < 0.05 as compared with patients with APS alone

**p < 0.05 as compared with the control group*

Одной из основных причин развития таких осложнений гестации, как плацентарная недостаточность и угрожающий самопроизвольный выкидыш, является патологическое изменение показателей системы гемостаза, которое в процессе физиологического роста беременности в соответствии с триместрами отражено в **таблице 2**. В процессе динамического наблюдения за беременными с АФС выявлено повышение тромботической активности крови наряду со снижением способности противосвертывающей системы крови. Наихудшие параметры определены при диагностировании TORCH-инфекций наряду с отсутствием использования эфферентных методов терапии на прегравидарном этапе.

Фибринолитическая активность уменьшалась почти в 2 раза от нормы лишь у больных с АФС в сочетании с TORCH-инфекцией и без применения плазмафереза, в то же время использование плазмафереза в основной группе предотвращало возникновение данных изменений. В этой же подгруппе (II_2) – если к первому триместру возникало устойчивое снижение числа тромбоцитов, носящее лишь характер тенденции, то во втором и третьем триместрах данное уменьшение становилось уже статистически достоверным как к группе контроля, так и к основной подгруппе (I_1). Агрегации тромбоцитов с ристомицином, а также общее количество активных форм тромбоцитов, которые в основном существенно увеличивались у пациенток группы сравнения, особенно на фоне имеющихся инфекций, говорили о наличии тромбофилии у обследуемых.

Обсуждение

Особенности течения гестации у женщин с АФС в зависимости от примененной прегравидарной подготовки и наличия TORCH-инфекции отличались. Угрожающий самопроизвольный выкидыш в исследуемых группах в первом триместре наблюдался в 10 раз выше против группы контроля. У пациенток с имеющейся инфекцией в сочетании с АФС без плазмофереза было увеличение угрожающего самопроизвольного выкидыша до 73%, что более чем в два раз больше, чем у пациенток, в схему терапии которых включались эфферентные методы.

Во втором триместре в основной группе увеличение встречаемости угрожающего прерывания гестации в 2 раза по отношению к контролю имело только характер тенденции, в то же время невыполнение эфферентных методик в группе сравнения привело к увеличению данного осложнения в 5 раз по отношению к контролю и двукратному в сравнении с подгруппой, где использовался плазмаферез. Присутствие инфекций ухудшило наметившуюся динамику, так как в подгруппе пациенток с инфекцией не использовали плазмоферез, угрожающее прерывание гестации развивалось в 6 раз чаще против контрольной группы и в 3 раза чаще против основной группы, плацентарная недостаточность диагностировалась в 3 раза чаще против группы контроля и в 2 раза чаще против основной группы.

В третьем триместре увеличение угрожающих преждевременных родов выявлялось во всех подгруппах за исключением I_2, не отличающейся по показателям от контрольной группы, и было почти в 3 раза меньше, чем в подгруппе сравнения. Гипоксия плода у больных с АФС без сочетания с TORCH комплексом, вне зависимости от примененного вида лечения, развивалась так же часто в группе, как и в группе контроля. У женщин с АФС и диагностированной инфекцией, в комплексной терапии которых были применены эфферентные методы терапии, существовала вероятность формирования плацентарной недостаточности более чем 50% по сравнению с группой контроля. Отсутствие включения плазмафереза в проводимую терапию приводило к росту гипоксии плода в 3 раза по отношению к контролю и в 2 раза по отношению к основной подгруппе.

Заключение

В ходе исследования проведено изучение взаимного влияния АФС, TORCH-инфекции, свертывающей системы крови, количества репродуктивных потерь, а также применение эфферентных методов в комплексной терапии на вероятность профилактики формирования неблагоприятных осложнений беременности и неблагоприятные исходы. Доказано взаимное усиливающее влияние АФА класса IgG, TORCH-инфекции и количества предшествующих перинатальных потерь на возможность возникновения осложнений гестации. Плазмаферез, включенный в комплексную терапию на прегравидарном этапе, показал хорошую эффективность в профилактике привычного невынашивания беременности.

Литература :

1. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Егорова Е.С., Баймурадова С.М., Машкова Т.Я. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(2):39-60.
2. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:S43-S47. https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30066-X
3. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):901-908. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.004
4. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Патофизиологические механизмы развития акушерского антифосфолипидного синдрома. *Акушерство и гинекология.* 2018;1:5-12. https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.5-12
5. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Антифосфолипидные антитела как диагностические маркеры акушерского антифосфолипидного синдрома. *Акушерство и гинекология.* 2019;2:5-12. https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.5-12
6. Fialová L, Petráčková M, Kuchař O. Comparison of different enzyme-linked immunosorbent assay methods for avidity determination of antiphospholipid antibodies. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(6):e22121. https://doi.org/10.1002/jcla.22121
7. McDonnell T, Artim-Esen B, Wincup C, Ripoll VM, Isenberg D, Giles IP, Rahman A, Pericleous C. Antiphospholipid Antibodies to Domain I of Beta-2-Glycoprotein I Show Different Subclass Predominance in Comparison to Antibodies to Whole Beta-2-glycoprotein I. *Front Immunol.* 2018;9:2244. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02244
8. Чепанов С.В., Шляхтенко Т.Н., Зайнулина М.С., Мирашвили М.И., Соколов Д.И., Сельков С.А. Антитела к аннексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология.* 2014;7:29-32.
9. Bećarević M. The IgG and IgM isotypes of anti-annexin A5 antibodies: relevance for primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):552-557. https://doi.org/10.1007/s11239-016-1389-5
10. Адамян Л.В., Кузьмин В.Н., Арсланян К.Н., Казначеева Т.В., Харченко Э.И. Современные подходы к диагностике и лечению внутриутробных инфекций. *Проблемы репродукции.* 2015;5(21):115-119.
11. Кравченко Е.Н., Гончарова А.А. Корреляционные связи между показателями активности свертывающей системы крови и содержанием антифосфолипидных антител у женщин с невынашиванием беременности *Гинекология.* 2019;5(21):53-58. https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190668
12. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017;3(20):32-36.
13. Науменко Н.С., Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Белова А.В. Структура инфекционного скрининга беременных: российская и общемировая практика. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева* 2018;1(5):26-30. https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-26-30
14. Тетруашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнение. Обучение.* 2017;4(18):70-87.
15. Кравченко Е.Н., Гончарова А.А., Кропмаер К.П. Особенности течения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом в зависимости от проводимой терапии и наличия TORCH-инфекции. *Проблемы репродукции.* 2020;26(1):83-89. https://doi.org/10.17116/repro20202601183
16. Мартиросян А.А., Манукян Г.П. Теории происхождения антифосфолипидных антител: роль инфекционных патогенных агентов. *Успехи современной биологии.* 2018;138(2):148-160. https://doi.org/10.7868/S0042132418020047
17. Khizroeva J, Bitsadze V, Makatsariya A. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. Clinical report. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):2091-2094. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1422715
18. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(1):2-6. https://doi.org/10.1136/ard.2005.045443
19. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus.* 2016;25(14):1520-1531. https://doi.org/10.1177/0961203316640912

References:

1. Bitsadze VO, Khizroeva DKh, Makatsariya NA, Egorova ES, Baymuradova SM, Mashkova TYa. Antiphospholipid antibodies, their pathogenetic and diagnostic issues obstetric practice. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya (Obstetrics, Gynecology, and Reproduction).* 2014;8(2):39-60.] (In Russ.).
2. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:S43-S47. https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30066-X
3. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):901-908. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.004
4. Menzhinskaya IV, Van'ko LV. Pathophysiological mechanisms of obstetric antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;1:5-12. (in Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.5-12
5. Menzhinskaya IV, Vanko LV. Antiphospholipid antibodies as diagnostic markers for obstetric antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and gynecology.* 2019;2:5-12. (in Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.5-12
6. Fialová L, Petráčková M, Kuchař O. Comparison of different enzyme-linked immunosorbent assay methods for avidity determination of antiphospholipid antibodies. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(6):e22121. https://doi.org/10.1002/jcla.22121
7. McDonnell T, Artim-Esen B, Wincup C, Ripoll VM, Isenberg D, Giles IP, Rahman A, Pericleous C. Antiphospholipid Antibodies to Domain I of Beta-2-Glycoprotein I Show Different Subclass Predominance in Comparison to Antibodies to Whole Beta-2-glycoprotein I. *Front Immunol.* 2018;9:2244. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02244
8. Chepanov SV, Shlyakhtenko TN, Zainulina MS, Mirashvili MI, Sokolov DI, Selkov SA. Anti-annexin v antibodies in women with recurrent miscarriage. *Obstetrics and Gynecology.* 2014;7:29-32. (In Russ.).]
9. Bećarević M. The IgG and IgM isotypes of anti-annexin A5 antibodies: relevance for primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):552-557. https://doi.org/10.1007/s11239-016-1389-5
10. Adamyan LV, Kuz'min VN, Arslanyan KN, Kaznacheeva TV, Kharchenko EI. Current approaches to diagnosis and treatment of intrauterine infections. *Russian journal of human reproduction.* 2015;21(5):115-119. (In Russ.).
11. Kravchenko EN, Goncharova AA. Correlation between indicators of hemostasis system activity and antiphospholipid antibodies levels in women with miscarriage. *Ginecology.* 2019;5(21):53-58. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190668
12. Kuzmin VN, Adamyan LV. The problem of intrauterine infection in modern obstetrics. *Infectious diseases: news, views, education.* 2017;3(20):32-36. (In Russ.).
13. Naumenko NS, Nikonov AP, Ascaturova OR, Belova AV. Structure of infectious screening of pregnants: russian and overall practice. *VF Snegirev archives of obstetrics and gynecology.* 2018;1(5):26-30. (In Russ.). https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-26-30
14. Tetruashvili NK. Recurrent abortion. *Obstetrics and gynecology. news. views. Education.* 2017;4(18):70-87. (In Russ.).
15. Kravchenko EN, Goncharova AA, Kropmaer KP. Features of the course of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome, depending on the therapy and the presence of torch infection. *Russian journal of human reproduction.* 2020;26(1):83-89]. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20202601183

16. Martirosyan AA, Manukyan GP. Theories of antiphospholipid antibody origin: the role of infectious pathogenic agents. Theories of the originof antiphospholipid antibodies: the role of infectious pathogenic agents. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2018;138(2):148-160. (In Russ.). https://doi.org/10.7868/S0042132418020047
17. Khizroeva J, Bitsadze V, Makatsariya A. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. Clinical report. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(12):2091-2094. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1422715
18. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(1):2-6. https://doi.org/10.1136/ard.2005.045443
19. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus*. 2016;25(14):1520-1531. https://doi.org/10.1177/0961203316640912

Сведения об авторах

***Кравченко Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).*
***Вклад в статью:** замысел исследования, написание статьи, формулирование выводов.*
***ORCID:** 0000-0001-9481-8812*

***Гончарова Анастасия Александровна**, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе БУЗ Омской области «Городской клинический перинатальный центр» (644007, Россия, г. Омск, ул. Герцена, д. 69).*
***Вклад в статью:** сбор материала, статистическая обработка.*
***ORCID:** 0000-0003-3919-8977*

Authors

***Prof. Elena N. Kravchenko**, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology #1, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russian Federation).*
***Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0001-9481-8812*

***Dr. Anastasia A. Goncharova**, MD, Deputy Chief Physician, City Clinical Perinatal Center (69, Herzen Street, Omsk, 644007, Russian Federation).*
***Contribution:** collected the data; performed the data analysis.*
***ORCID:** 0000-0003-3919-8977*

Статья поступила:16.04.2021г.
Принята в печать:29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 16.04.2021
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-51-58

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДИКЦИИ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН НИЗКОЙ СТЕПЕНИ РИСКА

ФРОЛОВА Н.И.*, БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е., КОЛМАКОВА К.А.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

Резюме

Цель. Выявить предикторы тяжелой преэклампсии у женщин, не имеющих известных факторов риска.

Материалы и методы. Исследуемые группы: основная – 100 пациенток с тяжелой преэклампсией; контрольная – 100 женщин с неосложненной беременностью, завершившейся нормальными родами и рождением здорового ребенка. Критерии включения: возраст 18-35 лет, соматически здоровые, спонтанная одноплодная беременность; без известных факторов риска преэклампсии: артериальной гипертензии, аутоиммунных, метаболических заболеваний, болезней почек и сердечно-сосудистой системы, семейного (мать или сестра) или индивидуального анамнеза преэклампсии и тромбоэмболии; индекс массы тела в первом триместре гестации < 35 кг/м^2. Методы исследования: полимеразная цепная реакция для идентификации генетических полиморфизмов; клинико-анамнестический – для оценки характера течения беременности. Анализ результатов включал соответствие закону Харди-Вайнберга, критерий V-Крамера, χ^2-тест, относительный шанс (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ), корреляцию Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. На основе анализа распространенности полиморфизмов вазоактивных генов и медико-биологических факторов установлены предикторы прогнозирования тяжелой преэклампсии: комбинация генетических полиморфизмов *AGTR2*-1675AA и *eNOS3*-786CC ($p=0,040$), бактериурия ($p<0,001$), острые респираторные инфекции ($p=0,011$), острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации ($p=0,013$), курение ($p<0,001$), аборты в анамнезе ($p=0,017$).

Заключение. Выявленные молекулярно-генетические и клинические предикторы могут послужить основой для разработки персонализированных методов прогнозирования и использоваться в качестве дополнительных мер профилактики тяжелой преэклампсии у соматически здоровых пациенток, не имеющих известных факторов риска преэклампсии.

Ключевые слова: тяжелая преэклампсия, полиморфизм генов, предикция.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства

Для цитирования:

Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Колмакова К.А. Возможности предикции тяжелой преэклампсии у женщин низкой степени риска. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 51-58. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-51-58

Корреспонденцию адресовать:

Фролова Наталья Ивановна, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, e-mail: taasyaa@mail.ru

© Фролова Н.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PREDICTION OF SEVERE PRE-ECLAMPSIA IN LOW-RISK WOMEN

NATALIA I. FROLOVA**, TATIANA E. BELOKRINITSKAYA, KRISTINA A. KOLMAKOVA

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

English ▶

Abstract

Aim. To find the predictors of severe pre-eclampsia in women without any established risk factors.

Materials and Methods. We consecutively recruited 200 pregnant women (100 with severe pre-eclampsia and 100 with uncomplicated pregnancy and successful delivery). Criteria of inclusion were age from 18 to 35 years, absence of significant comorbid conditions (cardiovascular diseases, autoimmune diseases, metabolic disorders, and kidney diseases), absence of family history and past medical history of pre-eclampsia and thromboembolism, singleton pregnancy, and body mass index in the first trimester < 35 kg/m^2. We assessed allele and genotype distribution across several gene polymorphisms (*ADD1*-1378G>T, *AGT*-704T>C, *AGT*-521C>T, *AGTR1*-1166A>C, *AGTR2*-1675G>A, *NO3*-894G>C, and *NO3*-786T>C) potentially associated with severe pre-eclampsia.

Results. We found that the combination of *AGTR2*-1675AA and *eNOS3*-786CC polymorphisms (p = 0.04), bacteriuria (p < 0.001), acute respiratory infections (p = 0.011) and acute vulvovaginitis in second and third trimesters (p = 0.013), smoking (p < 0.001), and past medical history of abortions (p = 0.017) were risk factors of severe pre-eclampsia.

Conclusions. Predictors of severe pre-eclampsia revealed in this study can be used in the development of personalised prognostication during pregnancy in patients without conventional risk factors of pre-eclampsia.

Keywords: severe pre-eclampsia, gene polymorphisms, prediction.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Natalia I. Frolova,** Tatiana E. Belokrinitskaya, Kristina A. Kolmakova. Prediction of severe pre-eclampsia in low-risk women. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2021;6(2): 51-58. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-51-58

***Corresponding author:**

Dr. Natalia I. Frolova, 39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, e-mail: nadyakemsu@mail.ru

© Dr. Natalia I. Frolova et al.

Введение

Персонализированный и риск-ориентированный подход являются основными направлениями современной медицины, что ставит в разряд приоритетных задач поиск предикторов индивидуального прогнозирования осложнений беременности с целью предупреждения репродуктивных потерь и ликвидации случаев предотвратимой материнской смертности. По данным Организации Объединенных Наций (2015), 52% материнских смертей в современном мире вызваны тремя предотвратимыми причинами – кровотечением, сепсисом и гипертензией [1].

Согласно заключению экспертов ВОЗ (2011), RCOG (2014), ООН (2015), надлежащий междисциплинарный подход к лечению и ведению пациенток с гипертензивными расстройствами и преэклампсией (ПЭ) позволяет предотвратить большую часть неблагоприятных исходов для матери и плода [1, 2, 3].

В настоящее время накоплено достаточно сведений, подтверждающих многофакторную природу ПЭ, которая является результатом суммарного воздействия различных факторов (молекулярно-генетических, средовых, эпигенетических и др.) [4, 5].

Для прогнозирования риска развития гипертензивных расстройств и преэклампсии внимание ученых особенно привлекают полиморфизмы генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия: альфа-аддуцина *ADD1*-1378G>T, ангиотензиногена *AGT*-704T>C и *AGT*-521C>T, рецептора 1-го

типа ангиотензиногена-2 *AGTR1*-1166A>C, рецептора 2-го типа ангиотензиногена-2 *AGTR2*-1675G>A, эндотелиальной синтазы оксида азота e*NOS3*-786T>C и e*NOS3*-894G>C [4, 5, 6, 7]. При этом специфических молекулярно-генетических маркеров ПЭ в настоящее время не установлено [8].

В клинических рекомендациях профессиональных сообществ акушеров-гинекологов разных стран мира представлены клинико-биологические и анамнестические факторы риска гипертензивных расстройств у беременных, основанные на сведениях доказательной медицины [3, 9, 10]. Однако практика показывает, что в ряде случаев тяжелая преэклампсия и связанные с ней критические акушерские состояния развиваются у матерей, не имеющих известных факторов риска. Нашими предыдущими исследованиями показано, что у пациенток молодого фертильного возраста на первом месте в структуре причин критических акушерских состояний были преэклампсия/эклампсия (у матерей старше 35 лет – акушерский сепсис), при этом в 56,25% случаев тяжелая ПЭ возникла у матерей низкой степени риска данного осложнения [11].

Цель исследования

Выявить предикторы тяжелой преэклампсии у женщин, не имеющих известных факторов риска.

Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 64 от 23 июня 2014 г.).

Для выявления предикторов тяжелой преэклампсии были проведены исследования генетических полиморфизмов и проанализированы клинико-анамнестические и лабораторные данные 100 соматически здоровых пациенток с подтвержденной тяжелой ПЭ (основная группа) и 100 женщин с неосложненной беременностью (группа сравнения), сопоставимых по возрасту, социальному статусу, паритету, акушерскому и семейному анамнезу, родоразрешенных в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Читы (главный врач Е.Н. Агафонова).

Основные критерии включения в исследование: возраст матери 18–35 лет, спонтанная одноплодная беременность, индекс массы тела ≤ 35 кг/м^2 в первом триместре гестации, отсутствие вредных привычек (прием алкоголя или наркотических средств), экстрагенитальных заболеваний, семейной (мать или сестра) или индивидуальной истории преэклампсии, тромбозов, отягощенного акушерского анамнеза и факторов риска преэклампсии в 1 триместре гестации [9], согласие женщины на участие в исследовании.

Диагноз тяжёлая преэклампсия ставился согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях Минздрава России и Российского общества акушеров-гинекологов «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016), и базировался на основании таких симптомов, как тяжёлая артериальная гипертензия (систолическое АД ≥160 мм рт. ст, диастолическое АД ≥110 мм рт. ст.), протеинурия более 5 г/л в 24 часовой пробе мочи или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, а также одного или более критериев тяжелой преэклампсии, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности (HELLP(ELLP)-синдром; устойчивые головные боли, рвота или другие церебральные или зрительные расстройства; олигурия < 500 мл/сут, повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение ферментов АлАТ, АсАТ, ЛДГ; тромбоцитопения и/или её прогрессирование; боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и др. [9].

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием комплектов реагентов «Кардио-Генетика гипертония» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор Ю.А. Витковский). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями – по критерию

χ^2. Значения считали статистически достоверными при величине χ^2>3,84, при p≤0,05. Силу связи между изучаемым полиморфизмом и частотой преэклампсии оценивали по величине показателя V-Крамера и отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности p=95 %.

Результаты

Средний возраст включенных в исследование матерей варьировался от 20 до 35 лет и не имел значимых различий в сравниваемых группах: 31,5±3,3 лет (группа тяжелой ПЭ) vs 31,1±3,9 лет (группа контроля, p=0,126). Женщины также имели сходные индексы массы тела (23,6±4,2 кг/м^2 vs 24,1±3,2 кг/м^2, p=0,093) и акушерский анамнез: первородящих было 50% и 44%, в прошлом имели одни неосложненные роды 50% и 56% (pχ^2=0,396), неосложненный артифициальный аборт. 48% и 42% (pχ^2=0,688), соответственно.

При анализе частоты генетических полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, и частоты аллелей в сравниваемых клинических группах нами не обнаружено молекулярного маркера, который мог бы претендовать на роль предиктора тяжелой преэклампсии (**таблица 1**).

Современными исследованиями показано, что вероятность развития перинатальных и акушерских осложнений повышается при сочетании минорных аллелей разных генов [5]. При этом фактором высокого риска осложнений гестации является гомозиготность по одному функционально неполноценному аллелю, а присутствие двух и более неблагоприятных аллелей полиморфизма различных генов в гетерозиготном состоянии могут увеличить шанс развития данного осложнения [12].

Исходя из предположения, что причиной развития тяжелой ПЭ у молодых соматически здоровых матерей может являться именно сочетание неблагоприятных аллелей известных полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, на втором этапе исследования мы дали оценку комбинаций заявленных полиморфизмов и относительного риска развития ПЭ (**таблица 2**).

Комбинации потенциально предиктивных полиморфизмов рассматриваемых генов-кандидатов артериальной гипертензии (pχ^2<0,001; *V*Крамера 0,287) зарегистрированы чаще у женщин с тяжелой ПЭ, что статистически значимо увеличило риск развития этого осложнения (ОШ= 9,12; ДИ 2,63- 31,60).

При введении в таблицу базы данных Excel клинико-анамнестических и лабораторных данных пациенток сравниваемых групп, были получены следующие переменные: тяжелая преэклампсия, курение, бактериурия, гестационный пиелонефрит, ОРВИ, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), токсоплазмоз, острый неспецифический вагинит, острый вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомониаз, наличие в цервикальных пробах уреаплазмы в титре >10^4, хламидий – дихотомические переменные (принимают два значения), полиморфизмы вазоактивных генов (ADD1-1378G>T, AGT-704T>C, AGT-521C>T, AGTR1-1166A>C, AGTR2-1675G>A, eNOS3-786T>C, eNOS3-894G>C) – ранговые переменные, какие роды – порядковая переменная, срок гестации и аборты в анамнезе – количественные переменные.

Матрица статистически значимых коэффициентов непараметрической корреляции (по Спирмену), построенная на этом этапе работы, представлена в **таблице 3** и демонстрирует значимые связи (p<0,05) между исследуемыми независимыми переменными комбинация генотипов *AGTR2*-1675AA + e*NOS3*-786CC, табакокурение, аборты в анамнезе, бактериурия, ОРВИ во 2-3 триместре гестации, острый вульвовагинит во 2−3 триместре гестации и зависимым признаком в уравнении «тяжелая преэклампсия».

Таким образом, установленные ко-факторы могут претендовать на роль предикторов тяжелой преэклампсии у молодых соматически здоровых женщин, не имеющих известных факторов риска этого грозного осложнения беременности, ассоциированного с высоким риском материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Обсуждение

В современной медицине позиционируется персонализированное и предиктивное направление, однако подход к индивидуальной предикции заболеваний концептуально изменился: во-первых, генетические и средовые факторы оцениваются комплексно [13, 14]; во-вторых, учитывается феномен, что неаллельные гены могут взаимодействовать между собой и/или находиться под влиянием внешних факторов, в результате чего

Генотипы/частоты аллелей Allele and genotype frequencies	Группа тяжелой ПЭ Severe pre-eclampsia (n = 100), n (%)	Группа контроля Uncomplicated pregnancy, successful delivery (n = 100) n (%)	χ^2; p	Критерий *V* Крамера, сила связи Cramér's V, strength of a relationship	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
***ADD1*-1378G>T**					
GG	60 (60,0%)	68 (68,0%)	1,389; 0,239	0,083, несущественная / very weak	0,71 (0,395–1,26)
GT	32 (32,0%)	27 (27,0%)	0,601; 0,439	0,055, несущественная / very weak	1,27 (0,692–2,34)
TT	8 (8,0%)	5 (5,0%)	0,740; 0,390	0,061, несущественная / very weak	1,65 (0,52–5,24)
G	76 (0,760)	81,5 (0,815)	1,81	0,18, слабая / weak	0,72 (0,44–1,16)
T	24 (0,240)	18,5 (0,185)			1,39 (0,86–2,25)
***AGT*-704T>C**					
TT	20 (20,0%)	21 (21,0%)	0,031; 0,861	0,012, несущественная / very weak	0,94 (0,47–1,87)
TC	55 (55,0%)	45 (45,0%)	2,000; 0,158	0,100, слабая / weak	1,49 (0,86–2,61)
CC	25 (25,0%)	34 (34,0%)	1,947; 0,163	0,099, несущественная / very weak	0,65 (0,35–1,20)
T	47,5 (0,475)	43,5 (0,435)	0,65; 0,420	0,060, несущественная / very weak	1,18 (0,79–1,74)
C	52,5 (0,525)	56,5 (0,565)			0,85 (0,57–1,26)
***AGT*-521C>T**					
CC	70 (70,0%)	69 (69,0%)	0,024; 0,878	0,011, несущественная / very weak	1,05 (0,57–1,91)
CT	29 (29,0%)	19 (19,0%)	2,741; 0,098	0,117, слабая / weak	1,74 (0,90–3,37)
TT	1 (1,0%)	12 (12,0%)	9,955*; 0,002	0,223, средняя / moderate	0,07 (0,01–0,58)
C	84,5 (0,845)	78,5 (0,785)	1,170; 0,280	0,076, несущественная / very weak	1,49 (0,90–2,49)
T	15,5 (0,155)	21,5 (0,215)			0,67 (0,40–1,12)
***AGTR1*-1166A>C**					
AA	64 (64,0%)	63 (63,0%)	0,022; 0,884	0,010, несущественная / very weak	1,04 (0,59–1,86)
AC	31 (31,0%)	37 (37,0%)	0,802; 0,371	0,063, несущественная / very weak	0,77 (0,43–1,38)
CC	5 (5,0%)	0 (0,0%)	5,128*; 0,024	0,160, слабая / weak	
A	79,5 (0,795)	81,5 (0,815)	0,130; 0,719	0,025, несущественная / very weak	0,88 (0,54–1,44)
C	20,5 (0,205)	18,5 (0,185)			1,14 (0,69–1,86)
***AGTR2*-1675G>A**					
GG	28 (28,0%)	21 (21,0%)	1,325; 0,250	0,081, несущественная / very weak	1,44 (0,75–2,77)
GA	45 (45,0%)	47 (47,0%)	0,081; 0,777	0,020, несущественная / very weak	0,92 (0,53–1,61)
AA	27 (27,0%)	32 (32,0%)	0,601; 0,439	0,055, несущественная / very weak	0,79, 0,43–1,45
G	50,5 (0,505)	44,5 (0,445)	0,721; 0,396	0,060, несущественная / very weak	1,27, 0,86–1,89
A	49,5 (0,495)	55,5 (0,555)			0,79 (0,53–1,16)
***NO3*-894G>C**					
GG	62 (62,0%)	63 (63,0%)	0,021; 0,884	0,010, несущественная / very weak	0,96 (0,54–1,70)
GC	32 (32,0%)	33 (33,0%)	0,023; 0,880	0,011, несущественная / very weak	0,96 (0,53–1,73)
CC	6 (6,0%)	4 (4,0%)	0,421; 0,517	0,046, несущественная / very weak	1,53 (0,42–5,60)
G	78,0 (0,780)	79,5 (0,795)	0,121; 0,729	0,025, несущественная / very weak	0,91 (0,57–1,48)
C	22,0 (0,220)	20,5 (0,205)			1,09 (0,68–1,77)
***NO3*-786T>C**					
TT	34 (34,0%)	55 (55,0%)	8,928*; 0,003	0,211, средняя / moderate	0,42 (0,24–0,75)
TC	48 (48,0%)	45 (45,0%)	0,181; 0,671	0,030, несущественная / very weak	1,13 (0,65–1,97)
CC	18 (18,0%)	0 (0)	19,780*; 0,000	0,314, сильная / strong	
T	58,0 (0,580)	77,5 (0,775)	8,228*; 0,005	0,203, средняя / moderate	0,40 (0,26–0,62)
C	42,0 (0,480)	22,5 (0,225)			2,49 (1,61–3,85)

*Примечание: * различия статистически значимы* ** statistically significant differences*

Таблица 1.

Частота генетических полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, и частота аллелей в сравниваемых клинических группах.

Table 1.

Frequency of alleles and genotypes associated with arterial hypertension in patients with severe pre-eclampsia and uncomplicated pregnancy and successful delivery.

могут меняться реализуемые ими эффекты [13].

У матерей с тяжелой ПЭ и соматически здоровых женщин с неосложненной беременностью мы не обнаружили статистически значимых различий в частоте встречаемости большинства заявленных полиморфизмов вазоактивных генов (*ADD1*-1378G>T, *AGT*-704T>C, *AGT*-521C>T, *AGTR1*-1166A>C, *AGTR2*-1675G>A, e*NOS3*-894G>C), ассоциированных, по сведениям литературы, с гипертензивными расстройствами/ преэклампсией беременных [4, 5, 13]. Однако только среди пациенток с ПЭ был идентифицирован мутантный гомозиготный генотип e*NO3*-786CC.

Таблица 2.

Комбинации полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, в исследуемых группах беременных и относительный шанс развития тяжелой преэклампсии.

Table 2.

Combinations of genotypes associated with arterial hypertension in patients with severe pre-eclampsia and uncomplicated pregnancy and successful delivery.

Частота и виды комбинации полиморфизмов Combination of genotypes	Группа тяжелой ПЭ Severe pre-eclampsia (n = 100), n (%)	Группа контроля Uncomplicated pregnancy, successful delivery (n = 100), n (%)	χ^2; p	Критерий *V* Крамера, сила связи Cramér's V, strength of a relationship	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
Всего комбинаций Total combinations	**22 (22%)**	**3 (3%)**	**16,51*; <0,001**	**0,287*, средняя / moderate**	**9,12* (2,63- 31,60)**
2 гомозиготных варианта минорных аллелей 2 homozygous genotypes with minor alleles	**20 (20%)***	**3 (3%)**	**14,198*; <0,001**	**0,266*, средняя / moderate**	**8,08* (2,32-28,19)**
ADD1-1378TT + *AGT*-704CC	1 (1,0%)	0			
AGT-704CC + e*NOS3*-786CC	2 (2,0%)	0			
AGT-704CC + *AGTR1*-1166CC	1 (1,0%)	0			
AGT-704CC + *AGTR2*-1675AA	8 (8,0%)	0 (0%)	2,405; 0,121	0,110, слабая / weak	2,81 (0,72-10,92)
AGTR2-1675AA + e*NOS3*-786CC	8 (8,0%)	0	8,333*; 0,004	0,204, средняя / moderate	
3 гомозиготных варианта минорных аллелей 3 homozygous genotypes with minor alleles	**2 (2%)**	**0**	**2,020; 0,156**	**0,101, слабая / weak**	
ADD1-1378TT + *AGT*-704CC + *AGT*-521TT	1 (1,0%)	0			
AGTR1-1166CC + e*NOS3*-786CC + e*NOS3*-894CC	1 (1,0%)	0			

*Примечание: * различия статистически значимы* ** statistically significant differences*

Учитывая правило эффекта накопления генетических влияний [12], мы предположили, что значимым фактором риска ПЭ у молодых соматически здоровых пациенток могут оказаться не отдельные полиморфизмы, а комбинации минорных аллелей разных генов. Выполненный анализ генетического картирования выявил, что на роль молекулярно-генетических предикторов тяжелой ПЭ может претендовать сочетание не менее двух мутантных аллелей генов-кандидатов на артериальную гипертензию и особенно комбинация *AGTR2*-1675AA + e*NOS3*-786CC.

Не вызывает сомнений, что различные ко-факторы оказывают значительное влияние на клиническую реализацию эффектов генов-кандидатов развития гипертензивных расстройств у беременных [15]. В последние годы инфекционно-воспалительные заболевания и даже неактивный микробиом матери рассматривается как один из триггеров преэклампсии [16]. Наши исследования подтвердили данные сведения научной литературы: установлена ассоциативная связь бактериурии, ОРВИ во 2–3 триместре гестации, острого вульвовагинита во 2–3 триместре гестации с развитием тяжелой преэклампсии. Наши выводы подтверждают ключевую роль системного воспалительного ответа в патогенезе ПЭ [17].

Переменные Variables	S*	p**	rho
AGTR2-1675AA + e*NOS3*-786CC	195240	0,03939	-0,207424
Табакокурение Smoking	310050	2,2e-16	-0,9174245
Аборты в анамнезе Past medical history of abortions	123020	0,01709	0,2392317
Бактериурия Bacteriuria	99199	7,757e-05	0,3865256
ОРВИ во 2–3 триместре гестации Acute respiratory infections in second and third trimesters	120360	0,01065	0,255655
Острый вульвовагинит во 2–3 триместре гестации Acute vulvovaginitis in second and third trimesters	121640	0,01342	0,247735

Таблица 3.

Матрица независимых переменных, ассоциированных с тяжелой преэклампсией (p < 0,05; коэффициент корреляции Спирмена)

Table 3.

Matrix of independent variables associated with severe pre-eclampsia (p < 0,05; Spearman's rank correlation rho)

Примечание:

** статистически значимые коэффициенты непараметрической корреляции Спирмена*

**statistically significant correlations*

*** уровень значимости p < 0,05*

***p < 0.05*

Табакокурение – доказанный фактор риска, который ассоциирован с осложненным течением и неблагоприятным исходом гестации для матери и потомства, в том числе с увеличением частоты гипертензивных расстройств у матери [18]. Высказано предположение, что многие из осложнений возникают у беременной в результате воздействия никотина, токсичной окиси углерода и увеличенной продукции цианида с развитием вазоконстрикции и нарушений микроциркуляции и гемодинамики в маточно-плацентарном бассейне [19, 20].

Заключение

Выявленные молекулярно-генетические и клинические предикторы могут послужить основой для разработки персонализированных методов прогнозирования и использоваться в качестве дополнительных мер профилактики тяжелой преэклампсии у соматически здоровых пациенток, не имеющих известных факторов риска преэклампсии.

Литература:

1. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, 2016-2030 New York: United Nations; 2015. https://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/
2. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization. 2011.48 p.
3. RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Pre-eclampsia/Eclampsia.2010. [Internet]. https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg10a/
4. Scholien R.R., Hopman M.T., Sweep F.C. [et al.] Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet. Gynecol*. 2013; 121(1):97–105.
5. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности. Новосибирск: Наука, 2019. 188 с.
6. Singh M., Singh A.K., Pandey P. [et al.] Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(3):268-77. doi: 10.3109/10641963.2015.1116543.
7. Manosroi W., Williams G.H. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev*. 2019 Jun 1;40(3):825-856. doi: 10.1210/er.2018-00071
8. Цахилова С.Г. Акуленко Л.В., Кузнецов В.М. [и др.] Генетические предикторы преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2017; 1:110–114.
9. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. [и др.] Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 7 июня 2016 № 15-4/10/2-3484. М.; 2016. 72 с.
10. ACOG Practice Bulletin No. 202. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics Gynecology*. 2019; 133(1):211-214.
11. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Иозефсон С.А., Колмакова К.А. Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста. Практическая медицина. 2019;17(4):32-6. https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-32-36.
12. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci*. 2018; 25(8):1617-1621. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.06.003.
13. Баранов В.С., ред. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины. С.-Пб: Н-Л. 2009. 528 с.
14. Костюк С.А. Предиктивная медицина и методы генетического тестирования. *Медицинские Новости*. 2016; 4:11-14.
15. Doridot L., Houry D., Gaillard H. [et al.] miR-34a expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases. *Epigenetics*. 2014 Jan; 9(1): 142-51.
16. Kell D.B., Kenny L.C. A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia. *Front Med (Lausanne)*. 2016; 3: 60. https://doi.org/ 10.3389/fmed.2016.00060
17. Perucci L.O., Corrêa M.D., Dusse L.M. [et al.] Resolution of inflammation pathways in preeclampsia - a narrative review. *Immunol Res*. 2017; 65(4): 774-789. https://doi.org/10.1007/s12026-017-8921-3.

18. Pre-conception care. World Health Organization; 2013. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf
19. Phelan S. Smoking cessation in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Jun;41(2):255-66. https://doi.org/ 10.1016/j.ogc.2014.02.007.
20. ACOG. Good Health Before Pregnancy: Preconception Care. April. - 2017. - 3 p. [Electronic resource]. https://www.acog.org/Patients/FAQs/Good-Health-Before-Pregnancy-Preconception-Care

References:

1. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, 2016-2030 New York: United Nations; 2015. https://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/
2. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization. 2011.48 p.
3. RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Pre-eclampsia/Eclampsia.2010. [Internet]. https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg10a/
4. Scholien R.R., Hopman M.T., Sweep F.C. [et al.] Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet. Gynecol*. 2013; 121(1):97–105.
5. Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Anokhova L.I. Molecular genetic predictors of pregnancy complications. Novosibirsk: Nauka, 2019. 188 s. (In Russ).
6. Singh M., Singh A.K., Pandey P. [et al.] Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(3):268-77. https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1116543.
7. Manosroi W., Williams G.H. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev*. 2019 Jun 1;40(3):825-856. doi: 10.1210/er.2018-00071
8. Cahilova S.G., Akulenko L.V., Kuznecov V.M. [i dr.] Genetic prediktors of preeclampsia. *Problemy reprodukcii*. 2017; 1:110–114. (In Russ)].
9. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Bashmakova N.V. [et al] Hypertensive disordes during pregnancy, in the labor and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol). Ministry of Health Service of Russian Federation on June 7, 2016 No. 15-4/10/2-3484. M.; 2016. 72 pages. (in Russ).
10. ACOG Practice Bu*lletin No. 202. Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics* Gynecology. 2019; 133(1):211-214.
11. Belokrinickaya T.E., Frolova N.I., Iozefson S.A., Kolmakova K.A. Structure of critical obstetric states and maternal mortality in patients of young and late reproductive age. *Prakticheskaya medicina*. 2019;17(4):32-6. (in Russ).
12. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci*. 2018; 25(8):1617-1621. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.06.003.
13. Baranov V.S., edd. Genetic passport - the basis of individual and predicative medicine. S.-Pb.: NL. 2009. 528 p. (in Russ).
14. Kostyuk S.A. Predictive medicine and genetic testing methods. *Medicinskie Novosti*. 2016; 4:11-14. (in Russ).
15. Doridot L., Houry D., Gaillard H. [et al.] miR-34a expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases. *Epigenetics*. 2014 Jan; 9(1): 142-51.
16. Kell D.B., Kenny L.C. A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia. *Front Med (Lausanne)*. 2016; 3: 60. https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00060
17. Perucci L.O., Corrêa M.D., Dusse L.M. [et al.] Resolution of inflammation pathways in preeclampsia - a narrative review. *Immunol Res.* 2017; 65(4): 774-789. https://doi.org/10.1007/s12026-017-8921-3.
18. Pre-conception care. World Health Organization; 2013. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf
19. Phelan S. Smoking cessation in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Jun;41(2):255-66. doi: 10.1016/j.ogc.2014.02.007.
20. ACOG. Good Health Before Pregnancy: Preconception Care. April. - 2017. - 3 p. [Electronic resource]. https://www.acog.org/Patients/FAQs/Good-Health-Before-Pregnancy-Preconception-Care

Сведения об авторах

***Фролова Наталия Ивановна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Минздрава России (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А).*
***Вклад в статью:** ведение пациенток, анализ полученных данных, написание статьи.*
***ORCID:** 0000-0002-7433-6012*

***Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А).*
***Вклад в статью:** обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.*
***ORCID:** 0000-0002-5447-4223*

***Колмакова Кристина Андреевна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А).*
***Вклад в статью:** заполнение таблиц с базами данных, выполнение методов описательной статистики.*
***ORCID:** 0000-0002-8817-6072*

Authors

***Dr. Natalia I. Frolova**, MD, DSC, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).*
***Contribution:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0002-7433-6012*

***Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).*
***Contribution:** conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0002-5447-4223*

***Dr. Kristina A. Kolmakova**, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).*
***Contribution:** processed the data; performed the data analysis.*
***ORCID:** 0000-0002-8817-6072*

Статья поступила:30.04.2021г.
Принята в печать:29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 30.04.2021
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-59-65

ДИСКООРДИНАЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ: ФАКТОРЫ РИСКА

ПЕТРИЧ Л.Н.[1,2], НОВИКОВА О.Н.[2] *

[1]ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

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

Резюме

Цель. Выявить факторы риска дискоординированной родовой деятельности у женщин Кемеровской области.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» течения беременности и родов у 200 женщин, родоразрешенных в родильном доме ГАУЗ «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского» за 2018−2019 гг. Основную группу (I) составили женщины с дискоординированной родовой деятельностью в доношенном сроке (n=100); группу контроля (II) − женщины со срочными физиологическими родами (n=100).

Результаты. Наиболее значимыми факторами риска дискоординированной родовой деятельности у женщин Кемеровской области являются: курение OR=26,875 (9,078-79,561), отсутствие регулярного наблюдения в женской консультации OR=16,882 (7,275-39,176) и регистрации брака OR= 5,412 (2,346-12,483), низкий социально-экономический уровень OR=2,487 (1,339-4,620), высшее образование OR=4,516 (2,493-8,181), возраст пациентки старше 30 лет OR=3,593 (0,958-13,472). У пациенток с дискоординацией родовой деятельности достоверно чаще встречаются альгоменоррея, патология шейки матки OR=1,789 (0,875-3,660), анемия OR=1,672 (0,914-3,057), ожирение OR=2,577 (1,216-5,458). Определяющими факторами становятся состояние родовых путей, фетоплацентарного комплекса перед началом родовой деятельности и использование мероприятий, направленных на «созревание» шейки матки.

Выводы. Выявление наиболее значимых факторов риска дискоординированной родовой деятельности позволяет говорить о большой роли психоэмоциональной составляющей в развитии аномалий родовой деятельности, а также определяет целый круг акушерской патологии, такой как плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, дородовое излитие околоплодных вод на «незрелых» родовых путях, использование различных методик, направленных на «созревание» шейки матки, усовершенствование диагностики и тактики ведения которых также может повлиять на снижение частоты аномалий родовой деятельности и улучшение исходов родов как для матери, так и для плода.

Ключевые слова: дискоординированная родовая деятельность, факторы риска, перинатальные исходы.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства

Для цитирования:

Петрич Л.Н., Новикова О.Н. Дискоординация родовой деятельности: факторы риска. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 59-65. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-59-65

Корреспонденцию адресовать:

Новикова Оксана Николаевна, 650059, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: Oxana777_07@mail.ru

© Новикова О.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

RISK FACTORS OF ABNORMAL UTERINE ACTIVITY

LYUBOV N. PETRICH[1,2], OKSANA N. NOVIKOVA **

[1]*Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation*
[2]*Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*

English ▶

Abstract

Aim. To identify risk factors for abnormal uterine activity.

Materials and Methods. We recruited 200 pregnant women who delivered in the Maternity Hospital of the Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital from 2018 to 2019, evaluating course of pregnancy and labor activity. Patients were further stratified into those who delivered at term (n = 100) but had abnormal uterine activity and those with urgent delivery (n = 100).

Results. The most significant risk factors for abnormal uterine activity were smoking (OR = 26.9, 95% CI = 9.1-79.6), lack of prenatal care visits (OR=16,882, 95% CI = 7.3-39.2), common-law marriage (OR = 5.4, 95% CI = 2.3-12.5), low socioeconomic status (OR = 2.5, 95% CI = 1.3-4.6), higher education (OR = 4.5, 95% CI = 2.5-8.2), and age > 30 years (OR = 3.6, 95% CI = 1.0-13.5). Patients with abnormal uterine activity more frequently suffered from dysmenorrhea, cervical pathology (OR = 1.8, 95% CI = 0.9-3.7), anemia (OR = 1.7, 95% CI = 0.9-3.1), and obesity (OR=2.6, 95% CI = 1.2-5.5). The leading factors associated with abnormal uterine activity are normal birth canal and fetoplacental unit as well as proper cervical ripening.

Conclusions. Psychophysiological alterations represent a major risk factor for abnormal uterine activity, contributing to placental insufficiency, fetal growth restriction, and premature rupture of membranes. Procedures aimed at cervical ripening may reduce the incidence of abnormal uterine activity and improve both maternal and newborn outcomes.

Keywords: abnormal uterine activity, risk factors, perinatal outcomes.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Lyubov N. Petrich, Oksana N Novikova. Risk factors of abnormal uterine activity. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2021;6(2): 59-65. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-59-65

Corresponding author:

Dr. Oksana N. Novikova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: Oxana777_07@mail.ru

© Dr. Oksana N. Novikova et al.

Введение

Вопрос физиологии и патологии родовой схватки до настоящего времени недостаточно изучен, а сведения, полученные в результате немногочисленных исследований аномалий родовой деятельности (АРД), – противоречивы [1], хотя считается, что АРД значительно влияют на показатели перинатальной заболеваемости и смертности [2].

До конца не изучен патогенетический механизм возникновения дискоординированных маточных сокращений, роль адренергической составляющей регуляции, особенностей метаболизма миометрия [3]. Среди ученых отсутствует единое представление о тонкой структуре клеток миометрия и факторах, способных повлиять на качество мышечного сокращения [4,5]. Ряд авторов считают, что генетически детерминированное количество и соотношение активных темных утеромиоцитов и неактивных светлых (секреторных) утеромиоцитов определяет риск развития слабости родовой деятельности (СРД) и дискоординации родовой деятельности (ДРД). СРД, как правило, развивается при увеличении до 20% неактивных мышечных клеток и снижении в матке функционально активных миоцитов, характеризующихся высоким содержанием сократительных белков. Несинхронизированная работа отдельных групп гладких мышечных волокон, обусловленная разной тяговой силой на концах мышечных пучков, состоящих из разного количества активных и неактивных клеток, скорее всего, и лежит в основе развития ДРД [6].

Наиболее значимыми факторами риска ДРД большинство авторов выделяют недостаточную «зрелость шейки матки». Оценка степени зрелости шейки матки проводится по количеству баллов шкалы Bishop, при этом зрелой считается шейка матки с количеством баллов по шкале Bishop 10, и, наоборот, при количестве баллов от 0 до 6 шейка матки считается незрелой [7]. При диагностике незрелой шейки матки риск развития ДРД составляет более 97%. При этом использование методов, способствующих созреванию шейки матки, также может способствовать возникновению аномалий родовой деятельности при предстоящих родах [8].

Повышенный уровень эндогенного прогестерона и его метаболитов некоторые авторы считают одним из определяющих моментов в развитии ДРД, в противовес тому, что уровень эндогенных эстрогенов не влияет на развитие аномалий родовой деятельности. Подтверждением данному факту являются выявленные низкие значения соотношения гестагенов (прегнандиол/прегнанолон) при кесаревом сечении в связи с неэффективностью консервативного лечения аномалий родовой деятельности [6].

Ряд авторов связывают развитие аномалий родовой деятельности с ожирением, наличием крупного плода, артериальной гипертензией [8, 9, 10]. В проведенном проспективном исследовании было показано, что у женщин с ожирением изначально снижена активность матки [10]. Снижать сократимость миометрия может и адипонектин, секретируемый жировой тканью. Адипонектин ингибирует сократимость миометрия, что согласуется с возможностью того, что он является ранее нераспознанной связью между метаболизмом матери и поддержанием беременности [11].

Как причина развития аномалий родовой деятельности обсуждается нарушение метаболических процессов, в частности, в нескольких исследованиях выявлена значительная корреляция между дистоцией и гипонатриемией, развившейся во время родов. Гипонатриемия обратимо увеличивает частоту сокращений и появление двух- или многофазных сокращений, которые могут снизить сократимость миометрия. Это может объяснить корреляцию гипонатриемии и оперативных родов [12].

По данным целого ряда исследователей, фактором риска аномалий родовой деятельности является соматическая патология. Первенство в структуре заболеваний во время гестации принадлежит анемиям [13], большая часть из которых относится к железодефицитным (до 90%) алиментарного характера вследствие дефицита в рационе питания различных микроэлементов (йода, железа, цинка и т.д.). Анемия беременных имеет значение также в формировании реологических свойств крови, опосредованно являясь фактором риска ДРД.

Цель исследования

Выявить факторы риска дискоординированной родовой деятельности у женщин Кемеровской области.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» течения беременности и родов у 200 женщин в возрасте от 17 до 42 лет в родильном доме ГАУЗ «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского» за 2018−2019 гг. Критерии включения в исследование: срок гестации 37−41 неделя, репродуктивный возраст (18−45 лет), наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

В основную (I) группу были включены 100 рожениц, у которых роды осложнились развитием СРД или ДРД в активную фазу первого периода родов по данным партограммы и влагалищного исследования. В группу контроля (II) вошли 100 рожениц, у которых роды протекали физиологически. Диагноз АРД ставился на основании гистерографии в первом периоде родов и замедленной динамики раскрытия маточного зева.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 11.0 фирмы Softwa (Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов. Количественные показатели представлены в виде медианы с указанием квартильного размаха в скобках (25-й и 75-й процентили). Сравнение двух групп по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении групп по качественному показателю использовалось построение таблиц сопряженности с последующим расчетом χ^2 Пирсона. Различия между показателями в разных группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст рожениц в сравниваемых группах не отличался и составил в основной группе 25 (22–29) лет, в группе контроля – 25 (22–30) лет, p=0,665. В первой группе преобладали роженицы в возрасте от 20 до 25 лет, во второй – от 22 до 28 лет, что составило соответственно 75 % и 70 % соответственно. Возраст старше 30 лет в первой группе имели 10 (10 %), во второй – 3 (3 %).

При изучении семейного положения женщин получены следующие данные: в I группе в зарегистрированном браке находились 68 (68%) женщин, в незарегистрированном браке – 27 (27%), одиноких – 5 (5%) женщин; во II группе соответственно 92 (92%), p<0,001, 7 (7%), p<0,001 и 1 (1%) женщин, p=0,098. В I группе высшее образование было у 68 (68%) женщин, среднее специальное – у 27 (27%), среднее – у 11 (11%) женщин, во II группе соответственно высшее – у 32 (32%), p<0,001, среднее специальное – у 60 (60%), p<0,001, среднее – у 8 (8%) женщин, p=0,470.

Распространенность соматической патологии в исследуемых группах отражена в **таблице 1.**

На первом место в структуре заболеваемости во время беременности находится анемия, на втором месте – нейроэндокринные нарушения, в том числе ожирение, на третьем – заболевания мочевыделительной системы. При этом анемия и ожирение достоверно преобладают в основной группе по сравнению с контрольной, подтверждая тем самым данные о снижении сократительной способности матки у этого контингента женщин [10].

Характеристика менструальной функции в группах не имела достоверных отличий: возраст менархе в I группе составил 14 (13, 14) лет, во II – 13 (13, 14) лет, p=0,068; средняя продолжительность менструального цикла соответственно 30 (28, 30) и 28 (28, 30) дней, p=0,789; средняя продолжительность менструации – 5 (5, 5) и 5 (5,6) дней, p=0,349.

Средний возраст дебюта половой жизни в группах не имел отличий, соответственно составил 17 (17, 18) и 18 (17,18) лет, p=0,527.

Особенности половой функции и гинекологического анамнеза отображены в **таблице 2.**

Женщины основной группы достоверно чаще имели в анамнезе альгоменоррею и патологию шейки матки, по предшествующей гинекологической патологии различий не выявлено.

В среднем женщины основной группы имели 2 (1,2) беременности, контрольной группы

Таблица 1.

Распространенность соматической патологии в исследуемых группах (на 100 женщин).

Table 1.

Prevalence of comorbid conditions in pregnant women who delivered at term but had abnormal uterine activity and those with urgent delivery.

Показатели Feature	Основная группа Delivered at term, abnormal uterine activity (n = 100)		Контрольная группа Urgent delivery (n = 100)		p
	n	%	n	%	
Патология дыхательной системы Respiratory diseases	3	3	5	5	0,471
Патология сердечно-сосудистой системы Cardiovascular disease	11	11	10	10	0,818
Патология эндокринной системы Endocrine diseases	33	33	20	20	0,038
Ожирение Obesity	26	26	12	12	0,012
Гипофункция щитовидной железы Hypothyroidism	7	7	8	8	0,789
Патология мочевыделительной системы Urologic diseases	14	14	12	12	0,675
Патология желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal diseases	8	8	6	6	0,580
Патология печени и желчевыводящих путей Hepatobiliary disease	5	5	2	2	0,249
Патология системы крови Blood disorders	37	37	26	26	0,046
Патология ЦНС Central nervous system disease	3	3	1	1	0,313
Патология органа зрения Eye diseases	1	1	3	3	0,313
Варикозное расширение вен Varicose veins	6	6	2	2	0,149

Таблица 2.

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза исследуемых групп.

Table 2.

Obstetric and gynecological history in pregnant women who delivered at term but had abnormal uterine activity and those with urgent delivery.

Показатели Feature	Основная группа Delivered at term, abnormal uterine activity (n = 100)		Контрольная группа Urgent delivery (n = 100)		p
	n	%	n	%	
Альгоменоррея Dysmenorrhea	29	29	17	17	0,044
Нерегулярный цикл Irregular menstruation	5	5	2	2	0,249
1–2 аборта в анамнезе, шт. < 3 abortions	21	21	17	17	0,471
3 и более абортов в анамнезе, шт. ≥ 3 abortions	1	1	0	0	0,317
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе Past medical history of miscarriage	3	3	2	2	0,651
Воспалительные заболевания органов малого таза Pelvic inflammatory disease	4	4	4	4	1,000
ИППП Sexually transmitted infections	18	18	12	12	0,235
Патология шейки матки Cervical pathology	24	24	15	15	0,034

– 2 (2,2) беременности, p=0,191. Количество первобеременных в первой группе составило 51 (51%) женщину, повторнобеременных первородящих 49 (49%), во второй группе соответственно 46 (46%) и 54 (54%), p=0,48. Оценка «зрелости» шейки матки проведена в прелиминарном периоде, в первой группе составила 4 (3, 5) балла по шкале Bishop, во второй – 3 (3, 4) балла, p=0,010. Оценку шейки матки по шкале Bishop в латентную фазу первого периода родов более 5 баллов в основной группе имело 27 (27%) женщин, в группе контроля – 12 (12%), p=0,008. ДРД при предыдущих родах имели 18 (18%) женщин основной группы и 2 (2%) группы контроля, p<0,001.

С помощью отношения шансов было проведено ранжирование факторов риска развития АРД во время предстоящих родов:

курение – OR= 26,875 (9,078-79,561);

синдром задержки роста плода – OR= 24,750 (3,251-188,430);

нерегулярное наблюдение в женской консультации – OR=16,882 (7,275-39,176);

подготовка шейки матки к родам ламинариями – OR= 16,333 (3,750-71,134);

дискоординация родовой деятельности при предыдущих родах – OR= 10,756 (2,424-47,729);

подготовка шейки матки к родам мифепристоном – OR= 5,516 (2,559-11,890);

отсутствие регистрации брака – OR= 5,412 (2,346-12,483);

высшее образования – OR= 4,516 (2,493-8,181);

дородовое излитие околоплодных вод – OR= 4,433 (2,042-9,622);

возраст пациентки старше 30 лет – OR= 3,593 (0,958-13,472);

плацентарная недостаточность – OR= 3,500 (1,595-7,679);

ожирение – OR= 2,577 (1,216-5,458);

низкий социально-экономический статус – OR= 2,487 (1,339-4,620);

альгоменоррея – OR= 1,994 (1,013-3,926);

патология шейки матки в анамнезе – OR= 1,789 (0,875-3,660);

железодефицитная анемия – OR= 1,672 (0,914-3,057).

Таким образом, полученные результаты несколько расходятся с литературными, по данным которых АРД преобладают в группе юных первородящих [14], и подтверждают данные литературы о том, что развитию ДРД могут способствовать функциональные нарушения равновесия между звеньями вегетативной нервной системы, снижение антистрессовой защиты организма [15, 16, 17, 18, 19].

Многие авторы утверждают, что предикторами ДРД являются незрелая шейка матки при доношенной беременности, патологический прелиминарный период, излитие околоплодных вод до начала родовой деятельности при незрелой шейке матки, исходно повышенный базальный тонус матки, высокое расположение предлежащей части плода на момент начала родовой деятельности, маловодие [20, 21, 22, 23, 24].

Заключение

Проведенный анализ показал, что у женщин, имеющих высокий риск развития дискоординации родовой деятельности при предстоящих родах по сравнению с женщинами с физиологическими родами достоверно чаще отмечаются такие социальные факторы, негативно влияющие на течение родов, как курение, отсутствие регулярного наблюдения в женской консультации и регистрации брака, низкий социально-экономический уровень, высшее образование, возраст пациентки старше 30 лет.

У пациенток с дискоординацией родовой деятельности достоверно чаще встречаются альгоменоррея, патология шейки матки, анемия, ожирение. Определяющими факторами становится состояние родовых путей, фетоплацентарного комплекса перед началом родовой деятельности и использование мероприятий, направленных на «созревание» шейки матки. Также большое значение имеет нарушение сократительной деятельности матки при предыдущих родах. Среди осложнений родового акта большое значение имеет дородовое излитие околоплодных вод.

Выявление наиболее значимых факторов риска дискоординированной родовой деятельности позволяет говорить, с одной стороны, о большой роли психоэмоциональной составляющей в развитии аномалий родовой деятельности и, соответственно, возможности влияния на нее путем возобновления работы «Школ матерей», работы психолога, использование партнерских родов и т.д. С другой стороны, определяет целый круг акушерской патологии, такой как плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, дородовое излитие околоплодных вод на «незрелых» родовых путях, использование различных методик, направленных на «созревание» шейки матки, усовершенствование диагностики и тактики ведения которых также может повлиять на снижение частоты аномалий родовой деятельности и улучшение исходов родов как для матери, так и для плода.

Литература:

1. Abraham W, Berhan Y. Predictors of labor abnormalities in university hospital: unmatched case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:256. https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-256
2. Bagheripuor F, Ghanbari M, Piryaei A, Ghasemi A. Effects of fetal hypothyroidism on uterine smooth muscle contraction and structure of offspring rats. *Exp Physiol*. 2018;103(5):683-692. https://doi.org/10.1113/EP086564
3. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В., Циркин В.И. Новый подход к прогнозированию слабости родовой деятельности. *Научно-методический электронный журнал Концепт*. 2014;20:3351-3355. Ссылка активна на 23.05.2021. http://ekoncept.ru/2014/54934.htm.
4. Долгов М.А., Косарев А.В. Гидродинамический механизм сокращения и расслабления мышечной ткани и его энергетическое обеспечение. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2005;10-2(48):14-17.
5. Зефирова Т.П., Железова М.Е., Яговкина Н.Е. Аномалии родовой деятельности: механизмы формирования и факторы риска. *Практическая медицина*. 2010;4(43):44-48.
6. Luca AM, Carvalho JCA, Ramachandran N, Balki M. The effect of morbid obesity or advanced maternal age on oxytocin-induced myometrial contractions: an in vitro study. *Can J Anaesth*. 2020;67(7):836-846. https://doi.org/10.1007/s12630-020-01615-6
7. Bishop E.H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet. Gynecol*. 1964;24:266-268.
8. Миляева Н.М. Слабость родовой деятельности – исторические аспекты и современное представление. *Вестник уральской медицинской академической науки*.2017;14(4):458-469. https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-458-469
9. Миляева Н.М., Ковалев В.В., Нестеров В.Ф. Прогнозирование слабости родовой деятельности – теоретические аспекты (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2013;8(113):5-8.
10. Vyas V, Guerra DD, Bok R, Powell Th, Jansson T, Hurt KJ. Adiponectin links maternal metabolism to uterine contractility. *FASEB J*. 2019;33(12):14588-14601. https://doi.org/10.1096/fj.201901646R
11. Moen V, Brudin L, Ebberyd A, Sennström M, Ekman-Ordeberg G, Rundgren M, Irestedt L. Hyponatraemia reversibly affects human myometrial contractility. An in vitro pilot study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0220020. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220020
12. Соколовская ТА, Попова НМ. Современная ситуация по заболеваемости женщин в период беременности за период 2010−2015 гг. в разрезе федеральных округов и субъектов Российской Федерации. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5:131. Ссылка активна на 23.05.2021. http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25339. Accessed: May 23, 2021
13. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Чакчурина И.А., Оразмурадова А.А. Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих. *Доктор. Ру*. 2019. 7(162):6-11. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11
14. Савицкий АГ, Савицкий ГА. Дискоординация родовой деятельности – долгоживущий паранаучный миф или объективная акушерская реальность? *Детская медицина Северо-Запада*. 2011;2(1):6-15.
15. Савицкий А.Г. Гипертоническая дисфункция матки в современном акушерстве: вопросы патогенеза, терминологии и идентификации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006;55(2):32-41.
16. Савицкий А.Г. Структура аномалий родовой деятельности в современном акушерстве: клинико-статистические аспекты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006;54(2):77-22.
17. Сидорова И.С. *Физиология и патология родовой деятельности*. Москва : МЕДпресс, 2000.
18. Баев О.Р., Румянцева В.П., Кан Н.Е., Тетруашвили Н.К., Тютюнник В.А., Ходжаева З.С., Адамян Л.В., Сухих Г.Т. *Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение* (клинический протокол). Москва, 2012. Ссылка активна на 23.05.2021. https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/017_2012.pdf. Accessed: May 23, 2021.
19. Глаголева Е.А., Михайлова О.И., Балушкина А.А. Способы подготовки шейки матки к родам. *Российский медицинский журнал*. 2010;18(9):613-616.
20. Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Дорофеева Н.К., Анциферова Ю.С., Панова И.А. Характеристика экспрессии генов IL-8, MMP-9 и TIMP-1 нейтрофилами периферической крови женщин при подготовке организма к родам. *Медицинская иммунология*. 2009;11(4-5):415-416.
21. Бахмач В.О., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е., Забозлаев Ф.Г., Гришаева Л.А. Изменения матки и шейки матки во время беременности и накануне родов (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(2):396-400.
22. Савицкий А.Г., Гультяева А.О., Кузьмина Д.Н., Шурова Л.Т., Лесничая М.Н. «Шеечный фактор» в патогенезе гипертонической дисфункции матки. *Детская медицина Северо-Запада*.2012;2:35-42.
23. Яннаева Н.Е. Современные представления о механизмах раскрытия шейки матки в родах и формирования дистоции шейки матки (литературный обзор). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2010;10-1:18.

Литература:

1. Abraham W, Berhan Y. Predictors of labor abnormalities in university hospital: unmatched case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:256. https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-256
2. Bagheripuor F, Ghanbari M, Piryaei A, Ghasemi A. Effects of fetal hypothyroidism on uterine smooth muscle contraction and structure of offspring rats. *Exp Physiol.* 2018;103(5):683-692. https://doi.org/10.1113/EP086564
3. Dmitrieva SL, Khlybova SV, Tsirkin VI. Novyy podkhod k prognozirovaniyu slabosti rodovoy deyatel'nosti. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal Kontsept.* 2014;20:3351-3355. (In Russ.). Available at: http://ekoncept.ru/2014/54934.htm. Accessed: May 23, 2021.
4. Dolgov MA, Kosarev AV. Hydrodynamical mechanism of muscular fabric`s reduction and relaxation and its power supply. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2005;10-2(48):14-17. (In Russ.).
5. Zefirova TP, Zhelezova ME, Yagovkina NE. Anomalies of labor activity: mechanisms of formation and risk factors. *Prakticheskaya meditsina.* 2010;4(43):44-48. (In Russ.).
6. Luca AM, Carvalho JCA, Ramachandran N, Balki M. The effect of morbid obesity or advanced maternal age on oxytocin-induced myometrial contractions: an in vitro study. *Can J Anaesth.* 2020;67(7):836-846. https://doi.org/10.1007/s12630-020-01615-6
7. Bishop E.H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet. Gynecol.* 1964;24:266-268.
8. Milyaeva NM. The weakness of labor - historical aspects and current performance. *Journal of ural medical academic science.* 2017;14(4):458-469. (In Russ.). https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-458-469
9. Milyaeva NM, Kovalev VV, Nesterov VF. Thearetical aspects of prediction powerless labor. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2013;8(113):5-8. (In Russ.).
10. Vyas V, Guerra DD, Bok R, Powell Th, Jansson T, Hurt KJ. Adiponectin links maternal metabolism to uterine contractility. *FASEB J.* 2019;33(12):14588-14601. https://doi.org/10.1096/fj.201901646R
11. Moen V, Brudin L, Ebberyd A, Sennström M, Ekman-Ordeberg G, Rundgren M, Irestedt L. Hyponatraemia reversibly affects human myometrial contractility. An in vitro pilot study. *PLoS One.* 2020;15(1):e0220020. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220020
12. Sokolovskaya TA, Popova NM. The current situation on the incidence of women during pregnancy for the period 2010-2015 gg. by federal districts and subjects of the Russian Federation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016;5:131. (In Russ.). http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25339. Accessed: May 23, 2021
13. Radzinsky VE, Khamoshina MB, Chakchurina IA, Orazmuradova AA. Obstetrical and perinatal complications in young primiparas. *Doktor. Ru.* 2019;7(162):6-11. (In Russ.). https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11
14. Savitskiy AG, Savitskiy GA. "Discoordination labors activity" - long-standing parascietific mythor obstetric reality? *Children's medicine of the north-west.* 2011;2(1):6-15. (In Russ.).
15. Savitsky AG. Hypertonic uterine dysfunction in contemporary obstetrics: pathogenesis, terminology and identification issues. *Journal of obstetrics and womans diseases.* 2006;55(2):32-41. (In Russ.).
16. Savitsky AG. Tthe structure of uterine contractions anomalies in contemporary obstetrics: clinical and statistical aspects. *Journal of obstetrics and womans diseases.* 2006;54(2):77-22. (In Russ.).
17. Sidorova I.S. *Fiziologiya i patologiya rodovoy deyatel'nosti.* Moscow : MEDpress, 2000. (In Russ.).
18. Baev O.R., Rumyantseva V.P., Kan N.E., Tetruashvili N.K., Tyutyunnik V.A., Khodzhaeva Z.S., Adamyan L.V., Sukhikh G.T. *Podgotovka sheyki matki k rodam i rodovozbuzhdenie* (klinicheskiy protokol). (In Russ.). Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/017_2012.pdf. Accessed: May 23, 2021.
19. Glagoleva E.A., Mikhaylova O.I., Balushkina A.A. Sposoby podgotovki sheyki matki k rodam. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2010;18(9):613-616/ (In Russ.).
20. Posiseeva LV, Sotnikova NYu, Dorofeeva NK, Antsiferova YuS, Panova IA. Kharakteristika ekspressii genov IL-8, MMP-9 i TIMP-1 neytrofilami perifericheskoy krovi zhenshchin pri podgotovke organizma k rodam. *Meditsinskaya immunologiya.* 2009;11(4-5):415-416. (In Russ.).
21. Bahmach VO, Chekhonackaya ML, Yannaeva NE, Zabozlaev FG, Grishaeva LA. Uterus and cervix uteri changes during pregnancy period (review). *Saratov journal of medical scientific research.* 2011;7(2):396-400. (In Russ.).
22. Savitsky AG, Gultyaeva SA, Kuzmina DN, Shurova LT, Lesnichaya MN. Cervical factor in the pathogenesis of hypertonic uterine dysfunction. *Children's medicine of the north-west.* 2012;2:35-42. (In Russ.).
23. Yannaeva NE. The role of sonography in predicting cervical dystocia during labo. *Vestnik of the russian scientific center of roentgenoradiology.* 2010;10-1:18 (In Russ.).

Сведения об авторах

***Петрич Любовь Никитична**, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения №1 ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (650993, Россия, г. Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22а), заочный аспирант 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:** сбор и статистическая обработка материала, написание статьи, полная ответственность за содержание.*
***ORCID:** 0000-0003-1773-3000*

***Новикова Оксана Николаевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор 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:** вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.*
***ORCID:** 0000-0001-5570-1988*

Authors

***Dr. Lyubov N. Petrich**, MD, Obstetrician-Gynecologist, Gynecological Unit #1, Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation); PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22A, Voroshilova Street, Kemerovo, 650059, Russian Federation).*
***Contribution:** collected and analyzed the data; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0003-1773-3000*

***Prof. Oksana N. Novikova**, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22A, Voroshilova Street, Kemerovo, 650059, Russian Federation).*
***Contribution:** conceived and designed the study; collected and analyzed the data; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0001-5570-1988*

Статья поступила:12.01.2021г.

Принята в печать:29.05.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 12.01.2021

Accepted: 29.05.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-66-74

АПРОБАЦИЯ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОПЕРАТОРА ПРИ ВИРТУАЛИЗАЦИИ РАБОЧЕГО ИНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА

ТАРАСОВА И. В. ,* НИКИТЕНКО М. С.[2], ТРУБНИКОВА О. А.[1], КУХАРЕВА И. Н.[1], КУПРИЯНОВА Д. С.[1], СОСНИНА А. С.[1], БАРБАРАШ О. Л.[1]

[1] *ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия*

[2] *ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия*

Резюме

Цель. Апробация методики оценки психофизиологического состояния оператора при виртуализации рабочего информационного пространства на основе психофизиологических и электроэнцефалографических (ЭЭГ) параметров.

Материалы и методы. В эксперименте приняли участие 10 практически здоровых мужчин-правшей в возрасте от 25 до 45 лет, у которых оценивалось психофизиологическое состояние до, в процессе и по завершении работы в очках виртуальной реальности (ВР). Все участники имели высшее образование, нормальное или скорректированное до нормального зрение и опыт использования компьютера. Исследование психофизиологического состояния включало в себя неврологический осмотр, расширенное психометрическое тестирование с оценкой уровня функциональной подвижности нервных процессов (УФП) (время реакции, частота ошибок, количество пропущенных сигналов), работоспособности головного мозга (РГМ) в режиме «обратной связи» (время реакции, частота ошибок и пропущенные сигналы), оценку функций внимания (количество обработанных знаков на 1-й и 4-й минуте корректурной пробы Бурдона, объем внимания), кратковременной памяти (запоминание предъявляемых визуально 10 слов, 10 чисел и 10 бессмысленных слогов), пространственного восприятия, а также регистрацию многоканальной компьютерной ЭЭГ в состоянии покоя.

Результаты. Обнаружено, что ухудшение психометрических показателей после когнитивной нагрузки в ВР наблюдается только в наиболее сложных для выполнения заданиях: количество ошибок возросло на 93% в тесте РГМ и на 65% в тесте распределения внимания. Анализ ЭЭГ-данных показал, что после выполнения заданий в ВР у испытуемых мощность биопотенциалов дельта ритма уменьшилась на 28%, тета1 - на 13%, в то время как альфа1 ритм возрос на 96%. Предполагается, что наблюдаемые ЭЭГ-изменения соответствуют паттернам активации коры головного мозга, связанным с выполнением когнитивной нагрузки и возникающим утомлением.

Заключение. Разработанная парадигма экспериментального исследования с определением психофизиологического состояния человека до и после работы испытуемых в ВР показала приемлемую субъективную трудность и переносимость ВР согласно психофизиологическим показателями и может быть использована для целевой группы испытуемых.

Ключевые слова: психометрическое тестирование, ЭЭГ, когнитивная нагрузка, виртуальная реальность, человеко-машинный интерфейс, виртуальное рабочее пространство.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта №20-48-420017.

Для цитирования:

Тарасова И. В., Никитенко М. С., Трубникова О. А., Кухарева И. Н., Куприянова Д. С., Соснина А. С., Барбараш О. Л. Апробация методики оценки психофизиологического состояния оператора при виртуализации рабочего информационного пространства. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 66-74. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-66-74

Корреспонденцию адресовать:

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

© Шангина О.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHANGES DURING WORKSPACE VIRTUALIZATION

IRINA V. TARASOVA[1]**, MIKHAIL S. NIKITENKO[2], OLGA A. TRUBNIKOVA[1], IRINA N. KUKHAREVA[1], DARIA S. KUPRIYANOVA[1], ANASTASIA S. SOSNINA[1], OLGA L. BARBARASH[1]

[1]*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation*
[2]*Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Kemerovo, Russian Federation*

Abstract

◀ English

Aim. To estimate psychophysiological changes during workspace virtualization.

Materials and Methods. We evaluated the psychophysiological profile of 10 healthy right-handed males aged 25 to 45 years before, during and after the working in a virtual reality (VR) headset. All participants had higher education, normal or corrected to normal vision, and were experienced computer users. Psychometric testing included a neurological examination, assessment of functional and feedback-related brain activity (reaction time, errors, and missed signals) and attention span, quantification of processed symbols in the 1st and 4th minutes of Bourdon test, analysis of short-term memory (10 words, 10 numbers and 10 meaningless syllables memorization) and spatial perception, and multi-channel electroencephalography recording in rest.

Results. Deterioration of psychometric indicators after a cognitive load in a VR headset was documented only in the most difficult tasks: the number of errors increased by 93% in the brain performance test and by 65% in the attention distribution test. The analysis of electroencephalography data showed that the delta rhythm and theta1 rhythm activity decreased by 28 and 13%, respectively, after working in a VR headset as compared to baseline values, while alpha1 rhythm activity increased by 96%. Probably, the observed electroencephalography changes corresponded to the patterns of brain activation associated with cognitive load and the resulting fatigue.

Conclusions. We developed a suitable approach for the psychometric testing before and after working in VR headset, which demonstrated general tolerance and acceptable subjective difficulties to VR load.

Keywords: psychometric testing, electroencephalography, cognitive load, virtual reality, human-machine interface, virtual workspace.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was funded by Russian Foundation for Basic Research and Kemerovo Region, project №20-48-420017.

For citation:

Irina V. Tarasova, Mikhail S. Nikitenko, Olga A. Trubnikova, Irina N. Kukhareva, Daria S. Kupriyanova, Anastasia S. Sosnina, Olga L. Barbarash. Psychophysiological changes during workspace virtualization. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(2): 66-74. (In Russ.). https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-66-74

***Corresponding author:**

Dr. Irina V Tarasova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, e-mail: iriz78@mail.ru

© Dr. Irina V. Tarasova et al.

Введение

Исследование влияния виртуальной реальности (ВР) на психофизиологическое состояние человека является в настоящее время особенно актуальным. ВР призвана обеспечить взаимодействие человека с информационной реальностью, максимально приближенной к обычным условиям его учебной или профессиональной деятельности. ВР-технологии являются эффективным средством для решения целого класса организационных и экономических задач: когда безопаснее и дешевле осуществить предварительные виртуальные обучение, тренировки, испытания, чем делать это в реальности. Наиболее перспективным представляется ее использование в подготовке и профессиональной деятельности тех специалистов, деятельность которых представляет определенный риск или угрозу их жизни. Предположительно, применение технологий ВР может способствовать ускорению процесса обучения, инструктажа, процесса проекти-

рования и прототипирования объектов, когнитивного тренинга [1-6].

Погружение в виртуальную информационную среду может приводить к ряду отрицательных последствий и зависит от таких факторов, как индивидуальные особенности пользователей систем ВР, технические характеристики систем ВР, специфика выполняемых задач [7; 8]. Может формироваться зависимость от сверхстимуляции, от запредельных раздражителей, сопровождающих применение технологии ВР [8; 9].

Исследование влияния ВР на психику человека в настоящее время связано преимущественно с влиянием компьютерных игр, где виртуальная среда отличается высокой динамичностью. Влияние ВР на человека в статических условиях практически не исследовано. С другой стороны, некоторые авторы [10;11] показали, что непродолжительное пребывание в дидактической ВР улучшает характеристики мышления, показатели устойчивости и концентрации внимания, способности к обобщению и классификации, снижает параметры переключения внимания.

Пребывание в ВР зачастую сопровождается наблюдением испытуемыми перемещения виртуальной среды, при неподвижности их положения, что создает иллюзию движения собственного тела или перемещения тела человека в пространстве (векцию) [12; 13]. В связи с этим возникает комплекс негативных последствий, таких как головокружение и потеря ориентации в пространстве. Можно предположить, что наблюдение неподвижных объектов испытуемыми в ВР не вызовет подобного эффекта. Вместе с тем, есть также исследования, которые показывают, что системы виртуальной и дополненной реальности, содержащие в основном неподвижные текст или графику, могут увеличить количество обрабатываемой мозгом информации [14–17]. Baumeister et al. [18] оценивали показатели когнитивной нагрузки трех технологий дополненной реальности: дисплей на основе проектора, Microsoft HoloLens и Samsung Gear VR с инструкциями на мониторе и обнаружили, что ограничение поля зрения увеличивает когнитивную нагрузку.

Таким образом, одной из непростых задач, стоящих перед исследователями, является измерение показателей психофизиологического состояния человека при пребывании в ВР. На эти показатели оказывают влияние многие факторы, в том числе, субъективное восприятие индивидом ВР, эмоциональное состояние личности, участвующей в эксперименте. Поэтому принципиально важным представляется разработка чувствительных и объективных критериев оценки влияния ВР на головной мозг. Психофизиологические методы являются наиболее достоверными и эффективными для тестирования этого влияния, поскольку позволяют как в течение, так и после пребывания в ВР оценивать физиологические и поведенческие показатели, сопровождающие переживание ВР. Одним из методов объективной оценки может быть цифровая электроэнцефалография (ЭЭГ) [3; 12; 19]. Современные многоканальные системы регистрации ЭЭГ позволяют проводить мониторинг спонтанной электрической активности головного мозга с высоким временным и достаточным пространственным разрешением. Обладая высокой чувствительностью к изменениям функционального состояния мозговой активности, показатели ЭЭГ могут быть информативными и применяться для объективного контроля состояния человека при виртуализации рабочего информационного пространства.

Как уже упоминалось ранее, длительное пребывание в ВР может способствовать развитию неблагоприятных последствий. В ряде исследований показано, что 20-минутное пребывание в ВР возможно без развития симптомов вестибулярной патологии (тошнота, дезориентация, окуломоторные расстройства), однако при условии минималистичного или сценического (неподвижного) контента ВР [8; 20]. В других исследованиях, например, [1; 19] продолжительность сеанса когнитивного тренинга с использованием ВР-технологий составляла 60–100 минут, и исследователи ориентировались на субъективную трудность и переносимость процедуры участниками исследования. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальное время пребывания человека в ВР для выработки безопасных режимов использования.

Цель исследования

Апробация методики оценки психофизиологического состояния оператора при виртуализации рабочего информационного пространства на основе психофизиологических и ЭЭГ параметров.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи была разработана экспериментальная парадигма работы

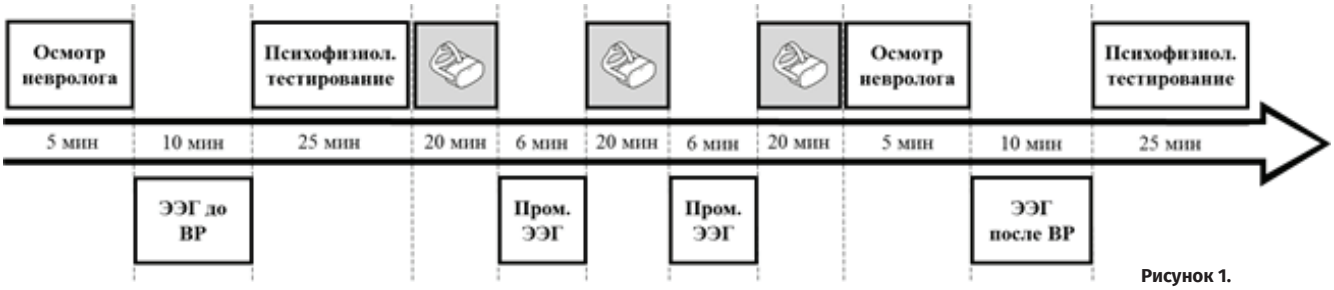


Рисунок 1.

Последовательность и временные рамки проведения исследований.

Figure 1.

Sequence and timeline of psychophysiological measurements.

испытуемых в ВР-очках, включающая оценку их психофизиологического состояния до, в процессе работы и по ее завершении (**рисунок 1**).

В эксперименте приняли участие 10 практически здоровых мужчин-правшей в возрасте от 25 до 45 лет, которые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Эксперимент был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Все участники имели высшее образование и профессиональную занятость на момент обследования.

У всех участников было нормальное или скорректированное до нормального зрение, наличествовал опыт использования компьютерных технологий и отсутствовал какой-либо опыт работы с ВР-оборудованием. Женщины были исключены из исследования для устранения влияния фактора пола на изменения нейропсихологических и ЭЭГ параметров при пребывании в ВР. Все участники были обследованы с помощью опросника самооценки здоровья Войтенко [21].

Для проведения эксперимента использовалось предустановленное (мануальное) интерфейсное программное обеспечение используемой ВР-гарнитуры Oculus Quest и интернет-браузер. Из сторонних приложений использовались бесплатное программное обеспечение для просмотра PDF файлов, VLC медиаплейер для воспроизведения аудио задач и Polaris Office для чтения и анализа некоторых текстовых документов.

Для оценки исходного и постнагрузочного психофизиологического состояния испытуемых при виртуализации рабочего информационного пространства в течение эксперимента последовательно проводился ряд исследований. Первым этапом испытуемый осматривался неврологом с проведением вестибулярных проб для выявления симптомов вестибулярной патологии. Далее, в условиях затемненного, звукоизолированного помещения производилось исходное ЭЭГ-исследование (до пребывания в ВР) в состоянии покоя с закрытыми и открытыми глазами в течение 5 минут для каждого состояния, регистрировалась монополярная ЭЭГ в 62 каналах, расположенных в соответствии с международной системой 10-20 с помощью усилителя (Neuvo SynAmps2, Compumedics, Charlotte, NC, USA) и с использованием модифицированной 64-канальной шапочки с Ag/AgCl электродами (QuikCap; Neurosoft, El Paso, TX, США). Электрод-референт был прикреплен к кончику носа, а заземляющий электрод – в центре лба. Электродное сопротивление было <10 кОм.

Следующим этапом проводилась исходная оценка психоэмоционального и когнитивного статуса испытуемых с помощью методик «PSM-25», шкалы психологической стрессоустойчивости «Прогноз» [22] и программного психофизиологического комплекса «Статус ПФ» [23], включающее оценку уровня функциональной подвижности нервных процессов (УФП) (время реакции, частота ошибок, количество пропущенных сигналов), работоспособности головного мозга (РГМ) в режиме «обратной связи» (время реакции, частота ошибок и пропущенные сигналы), оценку функций внимания (количество обработанных знаков на 1-й и 4-й минуте корректурной пробы Бурдона, объем внимания), кратковременной памяти (запоминание предъявляемых визуально 10 слов, 10 чисел и 10 бессмысленных слогов) и пространственного восприятия.

После получения информации об исходном состоянии психофизиологического статуса испытуемый надевал ВР-очки и погружался в виртуальное рабочее пространство на 1-ую сессию работы (в течение 20 минут), где производил краткое самостоятельное ознакомление с интерфейсом, характером взаимодействия контроллеров с интерфейсом в процессе управления, после чего приступал к последовательному выполнению присылаемых задач на устный счет, чтение и анализ текста, прослушивание и

анализ голосового задания с составлением и отправкой ответа по каждому из них.

Далее испытуемому без снятия ВР-очков производилась первая промежуточная регистрация ЭЭГ в состоянии покоя с закрытыми и открытыми глазами продолжительностью по 3 минуты каждое состояние.

Следующий этап исследований – 2-ая сессия работы в ВР, продолжительностью 20 минут, в течение которой испытуемый продолжал производить последовательное выполнение новых, поочередно присылаемых задач на устный счет, чтение и анализ текста, прослушивание и анализ голосового задания с составлением и отправкой ответа по каждому из них. При этом последовательно заданий по типам от сессии к сессии менялась. Далее следовала вторая промежуточная регистрации ЭЭГ в ВР в состоянии покоя с закрытыми и открытыми глазами продолжительностью по 3 минуты каждое состояние.

Третья сессия работы в виртуальном рабочем пространстве также длилась 20 минут и содержала аналогичную деятельность испытуемого по решению новых присылаемых задач.

В конце психофизиологического эксперимента, непосредственно сразу после окончания 3-ей 20 минутной сессии и снятия ВР-очков каждый испытуемый проходил осмотр невролога на выявление любой неврологической симптоматики, вестибулярных расстройств. Следом производилось ЭЭГ исследование в состоянии покоя с закрытыми и открытыми глазами в течение 5 минут для каждого состояния и расширенное выходное нейрофизиологическое тестирование, включающее те же тестовые методики, что и на входе в исследование, за исключением тестов кратковременной памяти (в связи с малой вариабельностью их результатов на протяжении коротких интервалов времени). Повтор оценки уровня стресса производился по методике «PSM-25». Результаты испытаний были введены в протоколы отдельно для каждого испытуемого:

1. Краткое заключение по результатам шкалы психологической стрессоустойчивости «Прогноз».
2. Краткое заключение по результатам входного и выходного тестирования уровня стресса по методике «PSM-25».
3. Краткий отчет о неврологическом осмотре испытуемого после пребывания в виртуальном рабочем пространстве и выполнения когнитивных задач.
4. Расшифровка и постобработка ЭЭГ данных индивидуально для каждого испытуемого в динамике после пребывания в виртуальном рабочем пространстве и выполнения когнитивных задач.
5. Заключение по результатам расширенного входного и выходного нейрофизиологического тестирования.

Также проводился анализ индивидуальных изменений нейропсихологических и ЭЭГ показателей для каждого участника исследования. Процент относительных изменений показателей рассчитывался по формуле: (исходное значение показателя для каждого испытуемого - послеоперационное значение показателя для каждого испытуемого)/исходное значение для каждого испытуемого*100%.

Результаты и обсуждение

Установлено, что после когнитивной нагрузки в условиях ВР с помощью методов психометрического тестирования и регистрации ЭЭГ выявлены как положительные, так и отрицательные изменения психофизиологического статуса испытуемых (**таблица 1**). Обнаружено, что при тестировании уровня функциональной подвижности нервных процессов в среднем на 24% снизилось количество пропущенных сигналов по сравнению с исходными показателями, при отсутствии снижения скорости реакции и незначительно увеличении количества ошибок (на 10%). Вместе с тем при выполнении теста работоспособности головного мозга установлено, что у обследованных лиц в среднем количество ошибок возросло на 93%, при этом скорость реакции не изменилась, а количество пропущенных сигналов возросло на 15% по сравнению с исходными показателями. По сравнению с исходными данными объем внимания не изменился. При анализе показателей распределения внимания обнаружено, что показатель истощаемости внимания (количество переработанных знаков на 4-й минуте пробы Бурдона) снизился на 26%, однако на 65% возросло количество ошибок, и итоговый коэффициент внимания увеличился только на 10%. Вместе с тем возрос показатель пространственного восприятия – на 53%.

Повтор оценки уровня стресса производился по методике «PSM-25» и не выявил значимых изменений по сравнению с исходными значениями.

Показатель / Indicator	До работы в очках ВР / Before using the VR headset, mean and standard deviation	После работы в очках ВР / After using the VR headset, mean and standard deviation	Процент инд. изменений / Average percent of changes
Уровень функциональной подвижности нервных процессов / Functional brain activity			
Скорость реакции, мс / Reaction time, ms	381,1 ± 25,83	364,9 ± 19,52	4,08
Количество ошибок, n / Errors, n	24,5 ± 4,33	26,1 ± 4,84	-7,91
Количество пропущенных сигналов, n / Missed signals, n	14,0 ± 4,62	10,5 ± 6,54	24,16
Работоспособность головного мозга / Brain performance			
Скорость реакции, мс / Reaction time, ms	362,9 ± 21,95	359,4 ± 28,60	1,01
Количество ошибок, n / Errors, n	138,9 ± 52,68	164,2 ± 35,63	-92,70
Количество пропущенных сигналов, n / Missed signals, n	61,3 ± 40,54	52,9 ± 33,54	-15,03
Объем внимания, балл / Attention span, score	8,5 ± 2,07	8,2 ± 1,62	1,02
Распределение внимания (корректурная проба Бурдона (КП)) / Bourdon test			
Количество переработанных знаков / Processed symbols			
на 1-й минуте, n / at 1th min, n	152,7 ± 28,06	155,3 ± 37,62	-3,21
на 4-й минуте, n / at 4th min, n	156,4 ± 52,43	176,1 ± 45,88	-25,73
Коэффициент внимания КП, балл / Attention rate, score	53,8 ± 18,98	58,0 ± 33,84	-10,07
Количество ошибок, n / Errors, n	10,2 ± 4,32	12,4 ± 7,01	-64,77
Образная память, n / Visual memory, n	9,4 ± 0,84	9,3 ± 0,67	0,5
Пространственное восприятие, балл / Spatial perception, score	24,4 ± 9,72	32,7 ± 6,04	-52,88
Количество запомненных чисел, n / Memorized numbers, n	5	-	-
Количество запомненных слогов, n / Memorized meaningless syllables, n	4	-	-
Количество запомненных слов, n / Memorized words, n	7	-	-

Таблица 1.

Показатели нейропсихологического тестирования в группе операторов (n=10) до и после проведения эксперимента по виртуализации рабочего информационного пространства.

Table 1.

Psychometric indicators before and after workspace virtualization (n = 10).

Как можно видеть из представленных результатов, ухудшение психометрических показателей наблюдается только в наиболее сложных для выполнения заданиях (работоспособность головного мозга и распределение внимания). Тогда как показатель пространственного восприятия после пребывания в виртуальной среде улучшается.

При рассмотрении изменений ЭЭГ показателей до и после проведения эксперимента по виртуализации рабочего информационного пространства установлено, что у обследованной группы испытуемых в среднем мощность биопотенциалов дельта ритма уменьшилась на 28%, тета1 - на 13 %, в то время как тета2 и альфа1 ритмы увеличились на 12% и 96%, соответственно, по сравнению с исходными значениями. Можно отметить также, что мощность биопотенциалов альфа2 ритма снизилась всего на 5%. Бета1-активность увеличилась на 10%, а бета2 уменьшилась на 9% (**таблица 2**).

Проведенные ранее исследования, использовавшие ЭЭГ метод для оценки мозговых коррелятов когнитивной нагрузки, сообщают, что увеличение количества обрабатываемой информации и связанное с ним утомление сопровождается увеличением мощности тета-диапазона и уменьшением мощности в альфа-диапазоне [24; 25]. Другие исследования показали, что при выполнении многозадачной деятельности мощность альфа-диапазона может увеличиваться [26; 27]. Можно предполагать, что наблюдаемые нами ЭЭГ-изменения у испытуемых после погружения в ВР соответствуют паттернам активации коры головного мозга, связанным с выполнением когнитивной нагрузки и возникающим утомлением.

Дальнейшее применение разработанной парадигмы работы испытуемых с ВР-программами с оценкой их психофизиологического состояния до, в процессе работы и по ее завершении подразумевает формирование контрольной группы, условия работы которой будут идентичными, за исключением погружения в ВР. Аналогичные задачи испытуемые контрольной группы будут выполнять с

Таблица 2.

Изменения суммарной мощности биопотенциалов ЭЭГ ритмов в состоянии покоя с закрытыми глазами в группе операторов (n=10) до и после проведения эксперимента по виртуализации рабочего информационного пространства.

Table 2.

Changes in electroencephalography rhythm activity at rest with closed eyes before and after workspace virtualization (n = 10)

Показатель, мкВ²/Гц Indicator, μV²/Hz	До работы в очках ВР / Before using the VR headset, mean and standard deviation	После работы в очках ВР / After using the VR headset, mean and standard deviation	Процент инд. изменений / Average percent of changes
Дельта ритм (0-4 Гц) / Delta rhythm (0-4 Hz)	7,4 ± 2,14	5,3 ± 1,91	27,78
Тета1 ритм (4-6 Гц) / Theta1 rhythm (4-6 Hz)	4,0 ± 1,74	3,4 ± 1,41	13,41
Тета2 ритм (6-8 Гц) / Theta2 rhythm (6-8 Hz)	4,0 ± 2,10	4,8 ± 3,26	-12,13
Альфа 1 ритм (8-10 Гц) / Alpha1 rhythm (8-10 Hz)	13,3 ± 12,00	23,4 ± 26,63	-96,12
Альфа 2 ритм (10-13 Гц) / Alpha2 rhythm (10-13 Hz)	22,5 ± 18,48	17,1 ± 9,78	4,64
Бета 1 ритм (13-20 Гц) / Beta1 rhythm (13-20 Hz)	1,3 ± 0,63	1,4 ± 0,7	-9,37
Бета 2 ритм (20-30Гц) / Beta2 rhythm (20-30 Hz)	0,5 ± 0,20	0,48 ± 0,15	8,58

использованием планшета или ноутбука. При этом будет созданы условия для сравнения деятельности человека-оператора в условиях ВР и без нее, что позволит определить влияние ВР на его психофизиологическое состояние.

Заключение

Разработанная парадигма экспериментального исследования с определением психофизиологического состояния человека до и после когнитивной нагрузки (решения испытуемыми задач на устный счет, чтение и анализ текста, прослушивание и анализ голосового задания) в очках ВР показала приемлемую субъективную трудность и переносимость виртуальной среды согласно данным расширенного психометрического тестирования и ЭЭГ-параметрам. Предложенная методика оценки психофизиологического состояния при воздействии ВР может быть использована для целевой группы испытуемых для дальнейшего изучения особенностей работы мозга при их погружении в среду ВР, а также сравнения с контрольной группой испытуемых, повторяющих схему эксперимента без погружения в ВР, работая на персональном компьютере.

Литература:

1. Liao YY, Chen IH, Lin YJ, Chen Y, Hsu WC. Effects of virtual reality-based physical and cognitive training on executive function and dual-task gait performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial. *Front Aging Neurosci.* 2019;(11):162. https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00162
2. Aromaa S, Väätänen A, Aaltonen I, Goriachev V, Helin K, Karjalainen J. Awareness of the real-world environment when using augmented reality head-mounted. *Appl Ergon.* 2020;88:103145. https://doi.org/10.1016/j.apergo.2020.103145
3. Ansado J, Chasen C, Bouchard S, Iakimova G, Northoff G. How brain imaging provides predictive biomarkers for therapeutic success in the context of virtual reality cognitive training. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;S0149-7634(20)30421-8. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.05.018
4. Кузьмина А.С. Виртуальная реальность как средство безопасного контакта с травмирующей реальностью в психотерапии. *Вестник РУДН. Серия : Экология и безопасность жизнедеятельности.* 2014;(3):77-82.
5. Indovina P, Barone D, Gallo L, Chirico A, De Pietro G, Giordano A. Virtual reality as a distraction intervention to relieve pain and distress during medical procedures: a comprehensive literature review. *Clin J Pain.* 2018;34(9):858-877. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000599
6. Ahmadpour N, Randall H, Choksi H, Gao A, Vaughan C, Poronnik P. Virtual reality interventions for acute and chronic pain management. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;(114):105568. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105568
7. Kourtesis P, Collina S, Doumas LAA, MacPherson SE. Technological competence is a pre-condition for effective implementation of virtual reality head mounted displays in human neuroscience: a technological review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2019;(13):342. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00342
8. Saredakis D, Szpak A, Birckhead B, Keage HAD, Rizzo A, Loetscher T. Factors associated with virtual reality sickness in head-mounted displays: a systematic review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2020;(14):96. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00096
9. Смыслова О.В., Войскунский А.Е. Киберзаболевание в системах виртуальной реальности: феноменология и методы измерения. *Психологический журнал.* 2019;40(4):85-94. https://doi.org/10.31857/S020595920005473-6
10. Селиванов В.В., Селиванова Л.Н. Взаимодействие личности и виртуальной реальности при работе с краткосрочными программами. *Психология когнитивных процессов.* 2018;(7):156-169.
11. Селиванов В.В. Теория мышления как процесса: экспериментальное подтверждение. *Экспериментальная психология.* 2019;12(1):40-42. https://doi.org/10.17759/exppsy.2019120104
12. Ковалев А.И., Меньшикова Г.Я. Векция в виртуальных средах: психологические и психофизиологические механизмы формирования. *Национальный психологический журнал.* 2015;4(20):91-104 [Kovalev AI, Menshikova GJa. Vection in virtual environments: psychological and psychophysiological mechanisms. *National psychological journal.* 2015;4(20):91-104. https://doi.org/10.11621/npj.2015.0409
13. Nite S. *VR/AR enterprise insider: guidebook for virtual reality and XR.* Modu XR, 2020; p.151.
14. Millais P, Jones SL, Kelly R. *Exploring data in virtual reality : Extended Abstracts of the 2018 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems - CHI '18.* 2018. https://doi.org/10.1145/3170427.3188537
15. Cavallo M, Dolakia M, Havlena M. Ocheltree K, Podlaseck M. Immersive insights: a hybrid analytics system for collaborative exploratory data analysis. *VRST.* 2019;11(9):1-12. https://doi.org/10.1145/3359996.3364242
16. Schwarz F, Fastenmeier W. Visual advisory warnings about hidden

dangers: Effects of specific symbols and spatial referencing on necessary and unnecessary warnings. *Appl Ergon.* 2018;72:25-36. https://doi.org/10.1016/j.apergo.2018.05.001
17. Wang CH, Tsai NH, Lu JM, Wang MJ. Usability evaluation of an instructional application based on Google Glass for mobile phone disassembly tasks. *Appl Ergon.* 2019;77:58-69. https://doi.org/10.1016/j.apergo.2019.01.007
18. Baumeister J, Ssin SY, ElSayed NAM, Dorrian J, Webb DP, Walsh JA, Simon TM, Irlitti A, Smith RT, Kohler M, Thomas BH. Cognitive Cost of Using Augmented Reality Displays. *IEEE Trans Vis Comput Graph.* 2017;23(11):2378-2388. https://doi.org/10.1109/TVCG.2017.2735098
19. Thapa N, Park HJ, Yang JG, Son H, Jang M, Lee J, Kang SW, Park KW, Park H. The effect of a virtual reality-based intervention program on cognition in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial. *J Clin Med.* 2020;9(5):1283. https://doi.org/10.3390/jcm9051283
20. Dużmańska N, Strojny P, Strojny A. Can simulator sickness be avoided? a review on temporal aspects of simulator sickness. Front Psychol. 2018;9:2132. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02132
21. Войтенко В.П. *Здоровье здоровых: Введение в санологию*. Киев: Здоровье, 1991.
22. *Психодиагностика стресса*: практикум. Сост. Р.В. Куприянов, Ю.М. Кузьмина. Казань: КНИТУ. 2012; 212.
23. Иванов В.И., Литвинова Н.А., Березина М.Г. Автоматизированный комплекс для индивидуальной оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека «СТАТУС ПФ». *Валеология*. 2004;(4):70-73.
24. Wascher E, Rasch B, Sänger J, Hoffmann S, Schneider D, Rinkenauer G, Heuer H, Gutberlet I. Frontal theta activity reflects distinct aspects of mental fatigue. *Biol Psychol.* 2014;96:57-65. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.010
25. Puma S, Matton N, Paubel PV, Raufaste É, El-Yagoubi R. Using theta and alpha band power to assess cognitive workload in multitasking environments. *Int J Psychophysiol.* 2018;123:111-120. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.10.004.
26. Borghini G, Astolfi L, Vecchiato G, Mattia D, Babiloni F. Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;(44):58-75. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.003
27. Käthner I, Wriessnegger SC, Müller-Putz GR, Kübler A, Halder S. Effects of mental workload and fatigue on the P300, alpha and theta band power during operation of an ERP (P300) brain-computer interface. *Biol Psychol.* 2014;(102):118-129. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.07.014

References:

1. Liao YY, Chen IH, Lin YJ, Chen Y, Hsu WC. Effects of virtual reality-based physical and cognitive training on executive function and dual-task gait performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial. *Front Aging Neurosci.* 2019;(11):162. https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00162
2. Aromaa S, Väätänen A, Aaltonen I, Goriachev V, Helin K, Karjalainen J. Awareness of the real-world environment when using augmented reality head-mounted. *Appl Ergon.* 2020;88:103145. https://doi.org/10.1016/j.apergo.2020.103145
3. Ansado J, Chasen C, Bouchard S, Iakimova G, Northoff G. How brain imaging provides predictive biomarkers for therapeutic success in the context of virtual reality cognitive training. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;S0149-7634(20)30421-8. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.05.018
4. Kuzmyna A.S. Vyrtualnaja realnost kak sredstvo bezopasnogo kontakta s travmyrujushhej realnostju v psyhoterapyy. *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series : Ecology and life safety.* 2014;(3):77-82. (In Russ.).
5. Indovina P, Barone D, Gallo L, Chirico A, De Pietro G, Giordano A. Virtual reality as a distraction intervention to relieve pain and distress during medical procedures: a comprehensive literature review. *Clin J Pain.* 2018;34(9):858-877. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000599
6. Ahmadpour N, Randall H, Choksi H, Gao A, Vaughan C, Poronnik P. Virtual reality interventions for acute and chronic pain management. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;(114):105568. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105568
7. Kourtesis P, Collina S, Doumas LAA, MacPherson SE. Technological competence is a pre-condition for effective implementation of virtual reality head mounted displays in human neuroscience: a technological review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2019;(13):342. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00342
8. Saredakis D, Szpak A, Birckhead B, Keage HAD, Rizzo A, Loetscher T. Factors associated with virtual reality sickness in head-mounted displays: a systematic review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2020;(14):96. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00096
9. Smyslova OV. Vojskunskij AE. Cybersickness in virtual reality: phenomenology and measurement. *Psikhologicheskii zhurnal.* 2019;40(4):85-94. (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S020595920005473-6
10. Selivanov VV, Selivanova LN. Interaction of personality and virtual reality during working with short-term programs. *Psikhologiya kognitivnykh protsessov.* 2018;(7):156-169 (In Russ.).
11. Selivanov VV. The theory of thinking as a process: an experimental confirmation. *Experimental psychology* (Russia). 2019;12(1):40-42 (In Russ.). https://doi.org/10.17759/exppsy.2019120104
12. Kovalev AI, Menshikova GJa. Vection in virtual environments: psychological and psychophysiological mechanisms. *National psychological journal.* 2015;4(20):91-104. (In Russ.). https://doi.org/10.11621/npj.2015.0409
13. Nite S. *VR/AR enterprise insider: guidebook for virtual reality and XR.* Modu XR, 2020; p.151.
14. Millais P, Jones SL, Kelly R. *Exploring data in virtual reality : Extended Abstracts of the 2018 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems - CHI '18.* 2018. https://doi.org/10.1145/3170427.3188537
15. Cavallo M, Dolakia M, Havlena M. Ocheltree K, Podlaseck M. Immersive insights: a hybrid analytics system for collaborative exploratory data analysis. *VRST.* 2019;11(9):1-12. https://doi.org/10.1145/3359996.3364242
16. Schwarz F, Fastenmeier W. Visual advisory warnings about hidden dangers: Effects of specific symbols and spatial referencing on necessary and unnecessary warnings. *Appl Ergon.* 2018;72:25-36. https://doi.org/10.1016/j.apergo.2018.05.001
17. Wang CH, Tsai NH, Lu JM, Wang MJ. Usability evaluation of an instructional application based on Google Glass for mobile phone disassembly tasks. *Appl Ergon.* 2019;77:58-69. https://doi.org/10.1016/j.apergo.2019.01.007
18. Baumeister J, Ssin SY, ElSayed NAM, Dorrian J, Webb DP, Walsh JA, Simon TM, Irlitti A, Smith RT, Kohler M, Thomas BH. Cognitive Cost of Using Augmented Reality Displays. *IEEE Trans Vis Comput Graph.* 2017;23(11):2378-2388. https://doi.org/10.1109/TVCG.2017.2735098
19. Thapa N, Park HJ, Yang JG, Son H, Jang M, Lee J, Kang SW, Park KW, Park H. The effect of a virtual reality-based intervention program on cognition in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial. *J Clin Med.* 2020;9(5):1283. https://doi.org/10.3390/jcm9051283
20. Dużmańska N, Strojny P, Strojny A. Can simulator sickness be avoided? a review on temporal aspects of simulator sickness. Front Psychol. 2018;9:2132. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02132
21. Voytenko VP. *Zdorov'e zdorovykh: Vvedenie v sanologiyu*. Kiev : Zdorov'e, 1991. (In Russ.).
22. *Psikhodiagnostika stressa* : praktikum. Sost. RV Kupriyanov, YuM Kuz'mina. Kazan : KNITU. 2012; 212 (In Russ.).
23. Ivanov VI, Litvinova NA, Berezina MG. Avtomatizirovannyy kompleks dlya individual'noy otsenki individual'no-tipologicheskikh svoystv i funktsional'nogo sostoyaniya organizma cheloveka «STATUS PF». *Journal of Health and Life Sciences.* 2004;(4):70-73. (In Russ.).
24. Wascher E, Rasch B, Sänger J, Hoffmann S, Schneider D, Rinkenauer G, Heuer H, Gutberlet I. Frontal theta activity reflects distinct aspects of mental fatigue. *Biol Psychol.* 2014;96:57-65. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.010
25. Puma S, Matton N, Paubel PV, Raufaste É, El-Yagoubi R. Using theta and alpha band power to assess cognitive workload in multitasking environments. *Int J Psychophysiol.* 2018;123:111-120. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.10.004.
26. Borghini G, Astolfi L, Vecchiato G, Mattia D, Babiloni F. Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;(44):58-75. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.003
27. Käthner I, Wriessnegger SC, Müller-Putz GR, Kübler A, Halder S. Effects of mental workload and fatigue on the P300, alpha and theta band power during operation of an ERP (P300) brain-computer interface. *Biol Psychol.* 2014;(102):118-129. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.07.014

Сведения об авторах

Тарасова Ирина Валерьевна, *доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).*
Вклад в статью: *концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание статьи.*
ORCID: *0000-0002-6391-0170*

Никитенко Михаил Сергеевич, *кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории угольного машиностроения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук» (650000, Россия, г. Кемерово, пр. Советский, д. 18).*
Вклад в статью: *концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, утверждение окончательной версии публикации.*
ORCID: *0000-0001-8752-1332*

Трубникова Ольга Александровна, *доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).*
Вклад в статью: *концепция и дизайн исследования, утверждение окончательной версии публикации.*
ORCID: *0000-0001-8260-8033*

Кухарева Ирина Николаевна, *кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).*
Вклад в статью: *концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.*
ORCID: *0000-0002-6813-7017*

Куприянова Дарья Сергеевна, *лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).*
Вклад в статью: *сбор и обработка материала, статистическая обработка.*
ORCID: *0000-0002-9750-5536*

Соснина Анастасия Сергеевна, *кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).*
Вклад в статью*: сбор и обработка материала, статистическая обработка.*
ORCID: *0000-0001-8908-2070*

Барбараш Ольга Леонидовна, *доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).*
Вклад в статью: *концепция и дизайн исследования, критический анализ интеллектуального содержимого, утверждение окончательной версии публикации.*
ORCID: *0000-0002-4642-3610*

Authors

Dr. Irina V. Tarasova, *MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Neurovascular Research, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).*
Contribution: *conceived and designed the study; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0002-6391-0170*

Dr. Mikhail S. Nikitenko, *PhD, Research Fellow, Laboratory of Coal Mining Machinery, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (18, Sovietskiy Prospekt, Kemerovo, 650000, Russian Federation).*
Contribution: *conceived and designed the study; collected the data.*
ORCID: *0000-0001-8752-1332*

Dr. Olga A. Trubnikova, *MD, DSc, Head of the Laboratory for Neurovascular Research, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).*
Contribution: *conceived and designed the study.*
ORCID: *0000-0001-8260-8033*

Dr. Irina N. Kukhareva, *MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Neurovascular Research, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).*
Contribution: *conceived and designed the study; collected the data.*
ORCID: *0000-0002-6813-7017*

Ms. Daria S. Kupriyanova, *Research Assistant, Laboratory for Neurovascular Research, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).*
Contribution: *collected the data; performed the data analysis.*
ORCID: *0000-0002-9750-5536*

Dr. Anastasia S. Sosnina, *MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Neurovascular Research, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).*
Contribution: *collected the data; performed the data analysis.*
ORCID: *0000-0001-8908-2070*

Prof. Olga L. Barbarash, *MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).*
Contribution: *conceived and designed the study.*
ORCID: *0000-0002-4642-3610*

Статья поступила: 28.04.2021г.
Принята в печать: 29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 28.04.2021
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-75-81

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛОВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЖИЛЬБЕРА

ВОЛКОВ А.Н.[1],* ЦУРКАН Е.В.[2]

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

[2] *ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница», г. Кемерово, Россия*

Резюме

Цель. Анализ половозрастной структуры пациентов с синдромом Жильбера.

Материалы и методы. Выборка включала 115 пациентов обоих полов с подозрением на синдром Жильбера. Возраст обследованных варьировал в пределах от 3 до 71 года. Всем обследованным проведено генотипирование полиморфного локуса *rs8175347* гена *UGT1A1* с использованием аллель-специфической ПЦР. Результаты молекулярно-генетического исследования подтвердили ранее установленный диагноз. Выполнен анализ распределения больных по возрасту в двух гендерных группах.

Результаты. Возраст первичной постановки диагноза в общей группе пациентов с синдромом Жильбера варьировал в пределах от 3 лет до 71 года. Пик выявляемости заболевания приходится на возраст до 20 лет (44,3 % обследованных), но большинству диагноз устанавливается в более поздний период жизни. Средний возраст постановки диагноза в изученной выборке составил 30,03 ± 1,72 года, а возрастная медиана – 23 года.

Соотношение женщин и мужчин среди пациентов с синдромом Жильбера приблизительно одинаковое, однако распределение возраста первичной постановки диагноза в двух гендерных группах достоверно отличается. Наибольшее число диагностированных случаев среди женщин приходится на возраст 11–20 лет (23,1 %) и 51–60 лет (19,2 %) со значительным количеством выявляемых пациентов в промежуточных возрастных группах. В то же время у 47,6 % лиц мужского пола диагноз впервые устанавливается в возрасте 11–20 лет.

Заключение. Возраст постановки диагноза «синдром Жильбера» в общей группе обследованных широко варьирует, что, вероятно, определяется индивидуальным сочетанием генетических причин (мутация гена *UGT1A1*) и дополнительных этиологических факторов. Значительная доля пациентов выявляется в возрасте до 20 лет. Учитывая относительно легкое протекание заболевания у многих пациентов и непредсказуемость действия провоцирующих факторов, первичное выявление синдрома может затянуться до пожилого возраста. Установлены гендерные отличия в распределении пациентов по возрасту. Это может объясняться, по крайней мере, отчасти, организационными причинами, связанными с действующей системой медицинского обследования населения.

Ключевые слова: синдром Жильбера, УДФ-глюкуронилтрансфераза А1, *UGT1A1*, *rs8175347*, молекулярно-генетическое исследование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования:

Волков А.Н., Цуркан Е.В. Изучение половозрастных особенностей пациентов с синдромом Жильбера. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 75-81. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-75-81

Корреспонденцию адресовать:

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

© Волков А.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

AGE AND GENDER DISTRIBUTION AMONG THE PATIENTS WITH GILBERT'S SYNDROME

ALEXEY N. VOLKOV[1]**, ELENA V. TSURKAN[2]

[1] *Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*
[2] *Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation*

English ▶

Abstract

Aim. To analyze age and gender distribution in patients with Gilbert's syndrome.

Materials and Methods. We consecutively recruited 115 patients with Gilbert's syndrome. All patients underwent genotyping of the *rs8175347* polymorphism within the *UGT1A1* gene using allele-specific polymerase chain reaction to confirm the diagnosis.

Results. The age of initial diagnosis ranged from 3 years to 71 years, with the majority (44.3%) of cases detected ≤ 20 years of age. Mean ± standard error and median age of the diagnosis were 30.03 ± 1.72 years and 23 years. Despite the proportion of females and males among patients was similar, age distribution at primary diagnosis was significantly different across the genders. In women, Gilbert's syndrome was most frequently detected between 11 and 20 years (23.1%) and between 51 and 60 years (19.2%). In contrast, male adolescents were more prone to the development of Gilbert's syndrome, as 47.6% of male patients belonged to this age category.

Conclusions. Variable age of Gilbert's syndrome diagnosis is probably determined by an individual combination of genetic causes (e.g., mutation of the *UGT1A1* gene) and additional risk factors. Adolescents compose a significant proportion of patients. Because of relatively mild disease in many patients and unpredictability of the provoking factors, primary detection of Gilbert's syndrome can be delayed. Differences in age of Gilbert's syndrome diagnosis across the genders can be partially explained by organizational reasons associated with the current screening programs.

Keywords: Gilbert's syndrome, UDP-glucuronosyltransferase A1, *UGT1A1*, *rs8175347*, molecular genetic testing.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexey N. Volkov, Elena V. Tsurkan. Age and gender distribution among the patients with Gilbert's syndrome. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2021;6(2): 75-81.https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-75-81

***Corresponding author:**

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Dr. Alexey N. Volkov et al.

Введение

Синдром Жильбера (СЖ) является распространенной формой доброкачественной гипербилирубинемии с высокой степенью наследственной предрасположенности [1, 2]. Мутации в единичном гене *UGT1A1*, кодирующем фермент УДФ-глюкуронилтрансферазу А1, нарушают процесс конъюгации свободного (непрямого) билирубина с глюкуроновой кислотой и его превращение в более гидрофильный связанный (прямой) метаболит [3, 4]. Следствием накопления в организме человека билирубина являются диспептические расстройства, иктеричность кожных покровов, склер и слизистых оболочек, общее ухудшение самочувствия. Периодические обострения заболевания ухудшают качество жизни пациентов, вынуждают с осторожностью относиться к выбору диеты, ограничивать физическую и социальную активность. Лица с СЖ имеют повышенный риск развития сопутствующих хронических заболеваний пищеварительной системы, таких как желчнокаменная болезнь [5–7].

Как мультифакториальное заболевание СЖ развивается на фоне ряда внешних этиологических факторов: физического и эмоционального перенапряжения, инфекционных заболеваний, изменения привычной диеты, фармакотерапии и пр. [8, 9]. При этом ключевой является

наследственная предрасположенность. Мутации в регуляторной или кодирующей части гена *UGT1A1* снижают экспрессию или нарушают функциональные возможности соответствующего фермента UGT1A1 [10]. Следовательно, частота данных патогенных мутаций в отдельных популяциях человека является одним из показателей распространенности СЖ.

Для большинства изученных европеоидных групп наиболее характерной является мутация в промоторной области *UGT1A1* (маркер *rs8175347*). Непатогенный аллель **1* характеризуется шестью тандемными повторами *TA*, тогда как наиболее распространенный мутантный аллель **28* содержит 7 *TA*-повторов. Носители гомозиготного генотипа **28/*28* имеют повышенный уровень непрямого билирубина в сыворотке крови, что определяет проявление у них симптомов СЖ [1, 8, 10]. Частота патогенного аллеля **28* у этносов европеоидного происхождения варьирует в пределах 30 % – 35 %. Расчетная доля гомозиготного генотипа **28/*28* – около 10 % [11]. Популяционно-генетические исследования *UGT1A1* среди жителей России подтверждают данную закономерность [11, 12]. Таким образом, частота потенциальных и уже выявленных больных СЖ на территории России может превышать 10 % ее общего населения.

Условия реализации неблагоприятной наследственной предрасположенности к синдрому Жильбера в настоящее время изучены недостаточно. Отдельные факторы повышенного риска заболевания также являются предметом дискуссии. Так, существует мнение о преобладании среди больных лиц мужского пола, что свидетельствует о выраженной андротропии заболевания [13]. До сих пор нет четкого представления о доле бессимптомных носителей генотипа **28/*28*. Практически не изучены закономерности распределения больных СЖ в отдельных возрастных группах населения. Вместе с тем подобные исследования позволили бы не только прояснить причины и закономерности реализации заболевания, но и разработать меры по ранней диагностике, профилактике и эффективному лечению.

Цель исследования

Анализ половозрастной структуры пациентов с синдромом Жильбера.

Материалы и методы

Общая группа обследованных была сформирована из 115 жителей Кемеровской области, направленных на молекулярно-генетическую диагностику по поводу предполагаемого синдрома Жильбера в медико-генетическую консультацию ГАУЗ КОКБ (г. Кемерово) (таблица 1). По результатам генодиагностики полиморфного маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* всем пациентам выдано заключение о гомозиготности по мутантному аллелю **28*, что подтверждает предварительный диагноз.

Материалом для генодиагностики послужили образцы венозной крови, стабилизированные ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из 200 мкл цельной крови сорбентным способом на колонках «К-Сорб» (НПК «Синтол», г. Москва) согласно методическим рекомендациям производителя. Аллель-специфическую амплификацию маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* выполняли с помощью тест-системы формата «SNP-экспресс», разработанной ООО НПФ «Литех», г. Москва [14]. ПЦР-продукты детектировались в горизонтальной электрофоретической системе с использованием 3 % агарозного геля с предварительно заключенным в гель бромидом этидия в качестве красителя. Аллель **1* (6 *TA*-повторов в промоторной области *UGT1A*) считается непатогенным вариантом гена, аллель **28* (7 *TA*-повторов) является мутантным, в гомозиготном состоянии он ассоциирован с синдромом Жильбера.

Массив первичных данных формировали в программе Excel. В дальнейшем вычисляли выборочные характеристики для отдельных гендерных и возрастных групп. Сравнение распределений осуществляли с помощью непараметрического критерия χ^2 в программе «STATISTICA 6.0». Отличие считали достоверным при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были проанализированы возрастные закономерности установления диагноза СЖ в общей группе обследованных. Возраст первичной постановки диагноза варьировал в пределах от 3 лет до 71 года (**таблица 1**).

При этом 44,3 % обследованных имели возраст до 20 лет (**рисунок 1**).

Согласно данным предыдущих исследований, основные симптомы СЖ становятся заметным с началом полового созревания [6, 15], что, вероятно, и определяет значительный вклад данной возрастной группы в общее распределение. Тем не менее, более 50% пациентов с признаками за-

Таблица 1.

Характеристика изученной выборки.

Table 1.

Age and gender characteristics of the studied group.

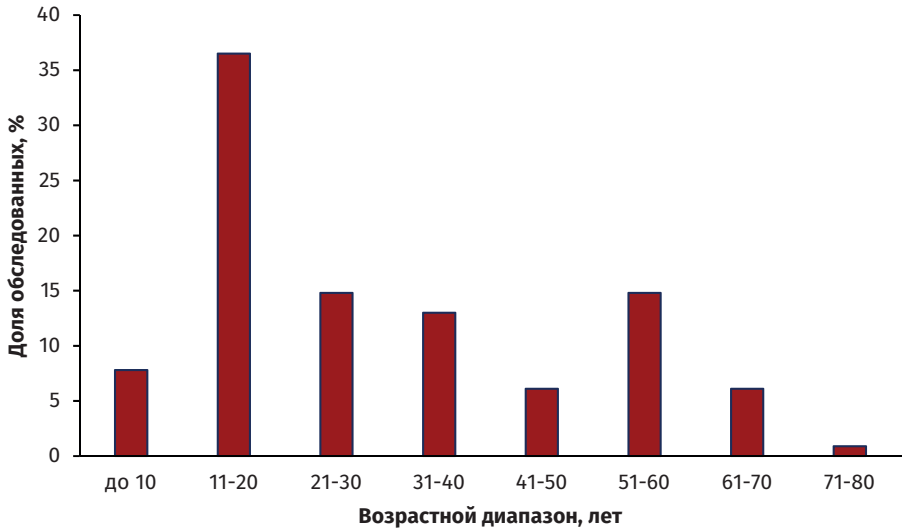
Группы обследованных *Studied groups*	n	Возрастные показатели, лет *Age, years*		
		Среднее и стандартное отклонение *Mean ± standard error*	Медиана *Median*	Минимальное и максимальное значения *Minimum to maximum*
Общая группа *Total*	115	30,03 ± 1,72	23	3-71
Женщины *Females*	52	36,54 ± 2,83	34,5	3-71
Мужчины *Males*	63	24,65 ± 1,84	19	4-60

Рисунок 1.

Возрастное распределение обследованных с синдромом Жильбера

Figure 1.

Age distribution of patients with Gilbert's syndrome



болевания впервые обращаются в медицинские учреждения в более старшем возрасте. По нашим данным, 93 % обследованных окончательный диагноз был поставлен до 60 лет. Хорошо заметно, что соотношение объемов разных возрастных групп не совпадает с нормальным распределением: средний возраст постановки диагноза в изученной выборке составил 30,03 ± 1,72 года, а возрастная медиана – 23 года.

Как видно, несмотря на наличие патогенной мутации в гене *UGT1A1* в гомозиготном состоянии у всех пациентов, индивидуальный возраст постановки диагноза СЖ существенно варьирует. Это может определяться как генетической конституцией данного лица, так и уникальным сочетанием экзогенных этиологических факторов, действующих в различные периоды жизни. Можно предположить, что некоторые носители неблагоприятного генотипа вообще не обращаются в медицинские учреждения за помощью, учитывая транзиторный характер основных симптомов заболевания [3, 4]. Для прояснения данного вопроса требуется проведение масштабных популяционных исследований с генотипированием *UGT1A1* и тщательным медицинским обследованием представителей всех возрастных групп.

Как было отмечено выше, некоторые исследователи считают, что синдрому Жильбера присуща андротропия, т.е. преобладание среди больных лиц мужского пола [13]. В этом случае принадлежность к мужскому полу является дополнительным фактором риска возникновения заболевания. Для проверки данной гипотезы мы сопоставили две гендерные группы пациентов с СЖ с учетом возрастного аспекта. Прежде всего, следует заметить, что общая выборка обследуемых формировалась стихийно, по мере обращения пациентов в медицинское учреждение. Следовательно, она отражает реальное состояние популяции в отношении распространения патологии и ее диагностики.

В общую выборку вошли 52 женщины (45,2 %) и 63 мужчины (54,8 %), что свидетельствует о сопоставимой частоте СЖ в двух гендерных группах. Ранее было показано, что частота гомозиготного генотипа **28/*28* достоверно не отличается у мужчин и женщин в общей популяционной выборке. Это указывает на отсутствие генетических причин для различной рас-

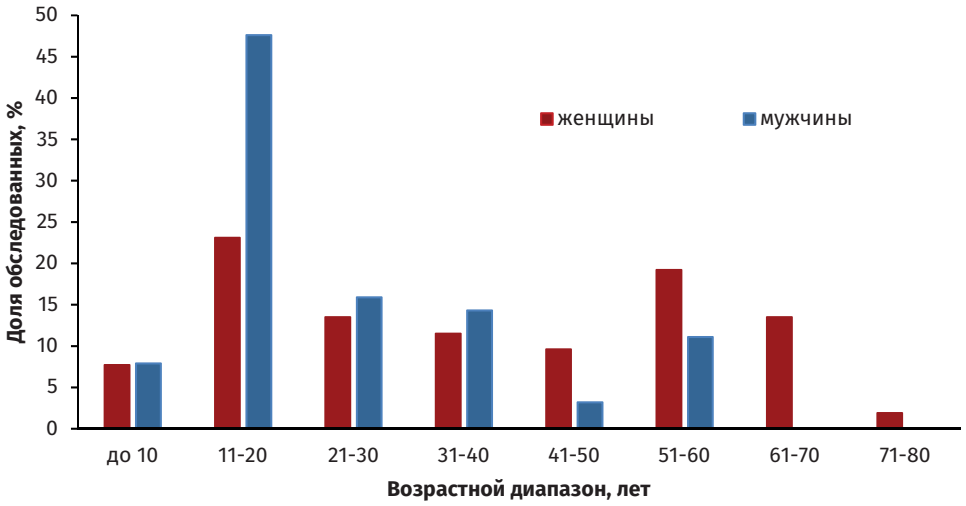


Рисунок 2.

Возрастное распределение обследованных с синдромом Жильбера в гендерных группах

Figure 2.

Age distribution in patients of different genders with Gilbert's syndrome

пространенности синдрома Жильбера у представителей двух полов [11].

Вместе с тем нами обнаружены специфические особенности возрастного распределения пациентов среди женщин и мужчин **(рисунок 2).**

В целом сравниваемые распределения достоверно отличались друг от друга ($\chi^2 = 17,9$; $p < 0,05$). Возрастной диапазон первичной постановки диагноза у женщин оказался шире, чем у мужчин (3–71 года против 4–60 лет). Средний возраст обследованных в двух группах составил 36,54 ± 2,83 и 24,65 ± 1,84 года, а медианные значения – 34,5 года и 19 лет соответственно. Наибольшее число диагностированных случаев СЖ среди женщин приходится на возрастные группы 11–20 лет (23,1 %) и 51-60 лет (19,2 %). В промежуточных группах сосредоточено 48,1 % пациентов. В крайних возрастных классах (до 10 лет и старше 70 лет) находилось только 9,6 % обследованных женского пола. В то же время у 47,6 % лиц мужского пола впервые диагноз установлен в возрасте 11–20 лет. Все обследованные этой гендерной группы были не старше 60 лет.

Возрастной диапазон 11–20 лет включает в себя период полового созревания как у мальчиков, так и у девочек. Ранее неоднократно отмечалось, что признаки синдрома Жильбера наиболее четко диагностируются после пубертатного периода [6, 15]. В связи с этим относительное увеличение частоты постановки диагноза в возрасте 11–20 лет вполне ожидаемо для двух полов. При этом одни лишь физиологические факторы не объясняют более чем двукратное превышение частоты СЖ в этот период у мальчиков по сравнению с девочками.

На наш взгляд, подобное расхождение объясняется организационными причинами. Согласно действующему «Положению о военно-врачебной экспертизе»[1] граждане мужского пола в год достижения ими 17-летия проходят процедуру постановки на воинский учет с соответствующим медицинским освидетельствованием. При этом наличие у призывника ферментопатической (доброкачественной) гипербилирубинемии является основанием для присвоения ему категории годности к военной службе «В» (ограниченно годен к военной службе). Призывник получает освобождение от военной службы в мирное время и зачисляется в запас. Тщательный анализ состояния здоровья в этот период может послужить побудительной причиной для посещения врачей узких специальностей и проведения дополнительных лабораторных исследований.

Анализ возрастного распределения мальчиков и юношей, имеющих возраст 11-20 лет, показал, что основная часть диагнозов СЖ устанавливается в год первоначальной постановки на воинский учет и период, непосредственно предшествующий этой процедуре (**рисунок 3**).

Действительно, генотип у любого обследуемого может быть установлен до начала призывной кампании. Поскольку генетическая конституция человека не изменяется с возрастом, а гомозиготность по мутации *rs8175347* гена *UGT1A1* имеет 100% ассоциацию с синдромом Жильбера, может быть досрочно установлена и категория годности к воинской службе. Данное

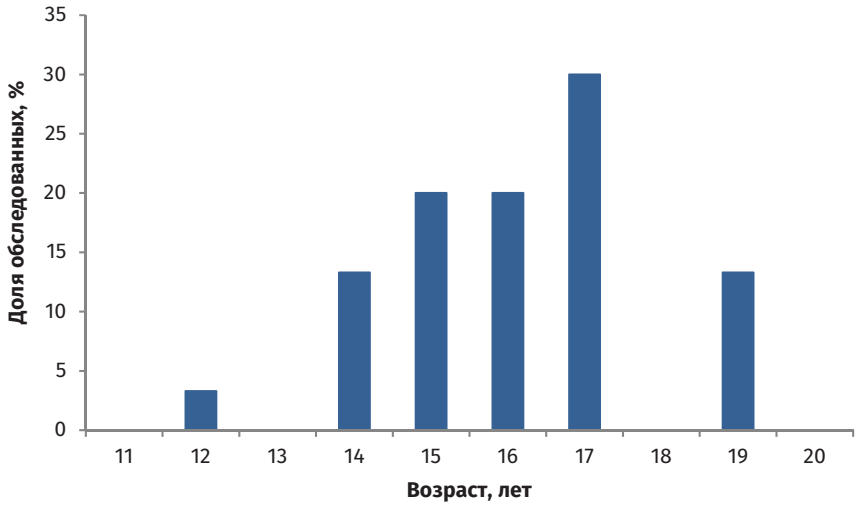
[1] *Положение о военно-врачебной экспертизе: Постановление Правительства РФ № 565 от 4 июля 2013 г. [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовой портал. – URL: http://base.garant.ru/70411156/ (дата обращения: 15.04.2021)*

Рисунок 3.

Возрастное распределение обследованных мальчиков и юношей 11-20 лет с синдромом Жильбера

Figure 3.

Age distribution in male adolescents with Gilbert's syndrome



предположение было подтверждено анализом медицинских направлений, предъявленных пациентами, и беседами с обследуемыми или их законными представителями.

Следует добавить, что в сложившейся ситуации медицинское освидетельствование, проводимое при первоначальной постановке юношей на воинский учет, является упрощенной моделью скрининга СЖ, которая могла бы быть расширена и распространена на другие категории граждан. Учитывая высокую частоту заболевания, данная мера была бы полезной для значительной части населения. Выявление генетической предрасположенности к СЖ на донозологической стадии позволило бы своевременно организовать эффективные мероприятия по профилактике и терапии синдрома Жильбера и, в конечном счете, улучшить качество жизни лиц из группы риска по данному заболеванию.

Заключение

Возраст постановки диагноза «синдром Жильбера» в общей группе обследованных варьирует в пределах 3-71 года, что, вероятно, определяется индивидуальным сочетанием генетических причин (мутация гена *UGT1A1*) и дополнительных этиологических факторов. При этом 44,3 % обследованных имеют возраст до 20 лет. Соотношение женщин и мужчин среди пациентов приблизительно одинаковое, однако распределение возраста первичной постановки диагноза в двух гендерных группах достоверно отличается. Возрастной диапазон пациенток женского пола составил 3–71 года с максимальным числом выявленных случаев СЖ в возрастных группах 11–20 лет и 51–60 лет. Все пациенты мужского пола были не старше 60 лет, при этом 47,6 % из них имели возраст 11-20 лет. Большая часть диагнозов в этой группе была установлена в год прохождения военно-врачебной экспертизы (17 лет) и период, непосредственно предшествующий этой процедуре. Таким образом, возрастная специфика выявления заболевания может определяться организационными причинами, связанными с действующей системой медицинского обследования населения.

Литература:

1. Huang M-J, Chen Y-C, Huang Y-Y, Yang S-S, Chen P-L, Huang C-S. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity on risk for developing Gilbert's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019;35:432-439. https://doi.org/10.1002/kjm2.12077.
2. Волков А.Н., Цуркан Е.В. Мутация гена UGT1A1 как маркер высокого риска возникновения синдрома Жильбера: научно-прикладные аспекты. *Анализ риска здоровью*. 2019;2:123-129. https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14
3. Memon N. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-386. https://doi.org/10.1038/pr.2015.247
4. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2010;24(5):555-571. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007
5. Дубровина Г.М., Ботвиньев О.К., Колотилина А.И. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(3):13-21.
6. Ботвиньев О.К., Дубровина Г.М., Колотилина А.И. Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(3):104-107.
7. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, Seeger M, Miquel JF, Sookoian SC, Egberts JH, Arlt A, Pirola CJ, Lerch MM, John U, Franke A, von Kampen O, Brosch M, Nothnagel M, Kratzer W, Boehm BO, Bröring DC, Schreiber S, Krawczak M, Hampe J. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1942-1951.e2. https://doi.

org/10.1053/j.gastro.2010.09.003
8. Курилович С.А., Немцова Е.Г., Кручинина М.В., Максимов В.Н. Особенности синдрома Жильбера у больных с различными генотипами UGT1A1. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;133(9):32-37.
9. Yueh MF, Chen S, Nguyen N, Tukey RH. Developmental, Genetic, Dietary, and Xenobiotic Influences on Neonatal Hyperbilirubinemia. *Mol Pharmacol*. 2017;91(5):545-553. https://doi.org/10.1124/mol.116.107524
10. Kringen MK, Piehler AP, Grimholt RM, Opdal MS, Haug KB, Urdal P. Serum bilirubin concentration in healthy adult North-Europeans is strictly controlled by the UGT1A1 TA-repeat variants. *PLoS One*. 2014;9(2):e90248. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090248
11. Волков А.Н. Популяционно-генетическое исследование мутации гена UGT1A1, ассоциированной со сниженной функцией печеночной УДФ-глюкуронилтрансферазы А1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(3):59-65. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-59-65
12. Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жуженко И.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Миташок И.С., Светицкая Я.В., Водолажский Д.И. Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(6):49-56 https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56
13. Делягин В.М., Уразбагамбетов А.У. Медицинское сопровождение пациентов с семейными доброкачественными гипербилирубинемиями. *Русский медицинский журнал*. 2008.16(18):1194-1198.
14. Волков А.Н., Хабиева С.М., Смирнова Е.Ю. Генодиагностика мутаций UGT1A1 в практике современной медицины. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(3):186-192. https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192.
15. Захарова И.Н., Пыков М.И., Калоева З.В., Катаева Л.А., Шишкина С.В., Бережная И.В. Апостериорная ценность клинических и лабораторных проявлений синдрома Жильбера у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(4):101-104.

References:

1. Huang M-J, Chen Y-C, Huang Y-Y, Yang S-S, Chen P-L, Huang C-S. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity on risk for developing Gilbert's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019;35:432-439. https://doi.org/10.1002/kjm2.12077
2. Volkov AN, Tsurkan EV. UGT1A1 gene mutation as a marker indicating there is a high risk of Gilbert's syndrome: theoretical and applied aspects. *Health Risk Analysis*. 2019;2:123-129. (In Russ.). https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14
3. Memon N. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-386. https://doi.org/10.1038/pr.2015.247
4. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2010;24(5):555-571. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007
5. Dubrovina GM, Botvin'ev OK, Kolotilina AI. Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 24(3):13-21. (in Russ.).
6. Botvinyev OK, Dubrovina GM, Kolotilina AI. Pathology of different portions of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2015;60(3):104-107. (in Russ.).
7. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, Seeger M, Miquel JF, Sookoian SC, Egberts JH, Arlt A, Pirola CJ, Lerch MM, John U, Franke A, von Kampen O, Brosch M, Nothnagel M, Kratzer W, Boehm BO, Bröring DC, Schreiber S, Krawczak M, Hampe J. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1942-1951.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.003
8. Kurilovich SA, Nemtsova EG, Kruchinina MV, Maximov VN. Features of Gilbert's syndrome in patients with different genotypes UGT1A1. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016;133(9):32-37 (In Russ.).
9. Yueh MF, Chen S, Nguyen N, Tukey RH. Developmental, Genetic, Dietary, and Xenobiotic Influences on Neonatal Hyperbilirubinemia. *Mol Pharmacol*. 2017;91(5):545-553. https://doi.org/10.1124/mol.116.107524
10. Kringen MK, Piehler AP, Grimholt RM, Opdal MS, Haug KB, Urdal P. Serum bilirubin concentration in healthy adult North-Europeans is strictly controlled by the UGT1A1 TA-repeat variants. *PLoS One*. 2014;9(2):e90248. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090248
11. Volkov AN. Population genetic research of the mutation in UGT1A1 gene associated with reduced activity of liver UDP-glucuronosyltransferase A1. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(3):59-65. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-59-65. (In Russ.).
12. Timoshkina NN, Bogomolova OA, Zhuzhelenko IA, Kabanov SN, Kalabanova EA, Mitashok IS, Svetitskaya YV, Vodolazhskii DI. Study of polymorphisms of UGT1A1 and DPYD genes in chemotherapy for colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(6):49-56. (In Russ.). https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56
13. Delyagin VM, Urazbaghambetov AU. Medical support for patients with benign familial hyperbilirubinemia. *Russian Medical Journal*. 2008;16(18):1194-1198. (In Russ.).
14. Volkov AN, Khabieva SM, Smirnova EYu. The gene diagnostic of mutations UGT1A1 in practice of modern medicine. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(3):186-192. https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192. (In Russ.).
15. Zakharova I, Pykov M, Kaloeva Z, Kataeva L, Shishkina S, Berezhnaya I. Gilberts syndrome in children: contemporary diagnostic potentialities. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(4):101-104. (in Russ.).

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:** генотипирование обследованных, написание статьи.*
***ORCID:** 0000-0003-1169-715X*

***Цуркан Елена Владимировна**, биолог ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).*
***Вклад в статью:** генотипирование обследованных.*
***ORCID:** 0000-0002-6268-6242*

Статья поступила:17.04.2021г.
Принята в печать:29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

***Dr. Alexey N. Volkov**, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology; Senior Research Fellow, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).*
***Contribution:** performed the genotyping; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0003-1169-715X*

***Elena V. Tsurkan**, Biologist, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).*
***Contribution:** performed the genotyping.*
***ORCID:** 0000-0002-6268-6242*

Received: 17.04.2021
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-82-102

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КУТИХИН А.Г.*

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

Резюме

Негативные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний определяют актуальность поиска патогенетических механизмов, воздействие на которые могло бы повысить эффективность профилактических мероприятий. Рост смертности от болезней системы кровообращения в значительной степени обусловлен увеличением доли пациентов с коморбидными патологиями, среди которых высокой распространенностью характеризуются нарушения минерального гомеостаза. Одним из центральных механизмов поддержания минерального гомеостаза крови являются кальций-фосфатные бионы (кальципротеиновые частицы, КФБ) – минерало-органические частицы, формирующиеся в крови при связывании минерального шаперона фетуина-А с зарождающимися кристаллами фосфата кальция. Физиологический смысл формирования КФБ заключается в агрегации избыточных ионов кальция и фосфора, их своевременном выведении и защите организма от внескелетной кальцификации. В то же время в процессе своей циркуляции в кровотоке КФБ интернализуются артериальными эндотелиальными клетками и вызывают дисфункцию эндотелия вследствие его провоспалительной активации, эндотелиально-мезенхимального перехода и нарушения эндотелиальной механотрансдукции. Исследования на лабораторных животных показали, что регулярное внутривенное введение КФБ приводит к формированию неоинтимы в отсутствие иных факторов сердечно-сосудистого риска, подтверждая патофизиологическую значимость вызываемой КФБ дисфункции эндотелия. Помимо формирования неоинтимы, регулярное внутривенное введение КФБ также провоцирует развитие адвентициального и околососудистого воспаления. Таким образом, при циркуляции в крови КФБ оказывают выраженное патогенное действие как на артериальный эндотелий, так и на артерии в целом. Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют в пользу клинической значимости избыточного формирования КФБ в крови, поскольку оно ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, хронической ишемии головного мозга, ишемического инсульта и с сердечно-сосудистой смертью у субъектов с нормальной функцией почек, а также с развитием заболеваний периферических артерий, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертью у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, в том числе после трансплантации почки. Кроме того, ускоренное формирование КФБ в крови коррелирует с развитием острых сердечно-сосудистых событий и у пациентов с более ранними стадиями хронической болезни почек. В обзоре всестороннее обсуждаются как результаты изучения патологических послед-

Для цитирования:
Кутихин А.Г. Патофизиологическая и клиническая значимость нарушений минерального гомеостаза в контексте развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 82-102. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-82-102

Корреспонденцию адресовать:
Кутихин Антон Геннадьевич, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: antonkutikhin@gmail.com
©Кутихин А.Г.

ствий формирования КФБ в крови и исследования молекулярных механизмов их патогенного действия, так и потенциальные возможности влиять на эти процессы при помощи активно разрабатываемых в настоящее время терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: минеральный гомеостаз, ионизированный кальций; кальций-фосфатные бионы, кальципротеиновые частицы, форменные элементы крови, внеклеточные везикулы, провоспалительная активация.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

REVIEW ARTICLES

PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF MINERAL HOMEOSTASIS DISORDERS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

ANTON G. KUTIKHIN **

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

Abstract

◀ English

A growing incidence, prevalence, morbidity and mortality from cardiovascular disease dictate an urgent need in identification of its risk factors and their pathogenetic links with coronary artery disease and stroke. Aging of the population is inevitably associated with an increasing prevalence of comorbid conditions. Among them are disorders of mineral homeostasis which, often being neglected, are clearly associated with major adverse cardiovascular events and cardiovascular death. Maintenance of mineral homeostasis in the human body is largely dependent on the formation of calciprotein particles (CPPs) which arise in the blood upon the binding of a mineral chaperone fetuin-A to nascent calcium phosphate crystals, thereby aggregating excessive calcium (Ca^{2+}) and phosphate (PO_4^{3-}), removing them from the bloodstream and preventing extraskeletal calcification. During the circulation, CPPs are internalised by arterial endothelial cells and provoke endothelial dysfunction through endothelial activation, endothelial-to-mesenchymal transition and impairment of endothelial mechanotransduction. Animal studies demonstrated that regular intravenous injections of CPPs lead to intimal hyperplasia and adventitial/perivascular inflammation in the absence of any other cardiovascular risk factors, indicating pathophysiological importance of CPPs for cardiovascular disease. Further, a number of clinical studies suggested an association of an augmented serum calcification propensity or elevated CPP count with arterial hypertension, myocardial infarction, chronic brain ischemia, ischemic stroke and cardiovascular death in patients with chronic kidney disease (including those with end-stage renal disease as well as kidney transplant recipients) and individuals with a preserved renal function. Here, we critically

For citation:

Anton G. Kutikhin. Pathophysiological and clinical significance of mineral homeostasis disorders in the development of cardiovascular disease. *Fundamental and Clinical Medicine.* (In Russ.).2021;6(2): 82-102. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-82-102

***Corresponding author:*

Dr. Anton G. Kutikhin, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. e-mail: antonkutikhin@gmail.com

©Dr. Anton G. Kutikhin.

discuss the pathophysiological consequences of CPP formation, mechanisms of their pathogenic effects, and potential therapeutic interventions.

Keywords: mineral homeostasis, ionized calcium, calcium phosphate bions, calciprotein particles, blood cells, extracellular vesicles, pro-inflammatory activation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0546-2019-0002 «Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors».

Введение

Несмотря на все предпринимаемые усилия по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, абсолютные показатели заболеваемости и смертности от них по-прежнему стабильно увеличиваются [1]. По данным глобального эпидемиологического исследования [2], в 2019 году в мире было зарегистрировано 523 миллиона пациентов с болезнями системы кровообращения и 18,6 миллиона сердечно-сосудистых смертей [1]. При этом доля смертей, связанных с атеросклерозом (от ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и заболеваний периферических артерий), составила около 66% от общего числа сердечно-сосудистых смертей [2]. Растущая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в значительной степени обусловлена увеличением доли пациентов с сопутствующими патологиями (так называемый феномен коморбидности), то есть с сочетанием заболеваний нескольких органов или их систем [3-6]. Высокая распространенность коморбидности, в свою очередь, связана с увеличением как общей продолжительности жизни, так и непосредственно продолжительности жизни пациентов с болезнями системы кровообращения вследствие успехов современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии [3-6].

Одной из распространенных, но вместе с тем зачастую незаслуженно упускаемых сопутствующих патологий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются нарушения минерального гомеостаза. В частности, повышение уровней ионизированного кальция и фосфора до «высоких нормальных» значений и тем более превышение их физиологической нормы прочно ассоциированы с высоким риском острых сердечно-сосудистых событий, хронической сердечной недостаточности и смерти от болезней системы кровообращения [7-15]. Нарушениям минерального гомеостаза и посвящен данный обзор.

Нарушения минерального гомеостаза как фактор риска болезней системы кровообращения

Поддержание фосфорнокальциевого гомеостаза является необходимым условием для обеспечения функционирования ряда клеточно-тканевых процессов (возбуждение нейронов, мышечное сокращение и свертывание крови, за которые ответственен кальций) и внутриклеточных метаболических процессов (синтез фосфолипидных мембран и репликация ДНК, для которых требуется фосфор). Основные этапы метаболизма кальция и фосфора включают в себя абсорбцию данных химических элементов в кишечнике, их отложение в костной ткани параллельно с ее резорбцией, а также реабсорбцию и выведение почками, при этом каждый из этих процессов жестко регулируется кальциотропными (паратиреоидный гормон, кальцитонин, 1,25-дигидроксивитамин D, ионизированный кальций) и фосфотропными (паратиреоидный гормон, 1,25-дигидроксивитамин D, FGF-23) факторами и их рецепторами (PTHR, CALCR, VDR, CaSR, Klotho) [16-19]. Нарушения минерального гомеостаза в зависимости от своей тяжести могут привести к повышению уровней ионизированного кальция и фосфора до «высоких нормальных» значений или даже к превышению их физиологической нормы, что, в свою очередь, связано с развитием внескелетной кальцификации и ассоциировано с высоким риском острых сердечно-сосудистых событий, хронической сердечной недостаточности и смерти от болезней системы [7-15]. Особой важностью в этом отношении характеризуется ионизированный кальций, который не связан с белками крови и в силу этого является физиологически активной фракцией циркулирующего кальция, также будучи ассоциированным с высоким риском инфаркта миокарда и ишемического инсульта [20]. Интерес-

но, что «высокий нормальный» уровень фосфора также ассоциирован с развитием не только инфаркта миокарда и ишемического инсульта, но и микрососудистой дисфункции [21], которая, в свою очередь, ассоциирована с указанными сердечно-сосудистыми событиями [22]. При этом «низкий нормальный» уровень ионов магния, являющегося физиологическим антагонистом кальция [23], также ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [24–34]. Назначение пациентам с хронической болезнью почек кальцимиметика цинакальцета (препарата, выступающего как альтернативный лиганд кальций-чувствительного рецептора CaSR и снижающего выработку паратиреоидного гормона, а вследствие этого и уровень кальция и фосфора в крови) приводило к снижению частоты острых сердечно-сосудистых событий [35]. Кроме того, последние мета-анализы показали, что системные фармакологические вмешательства, направленные на повышение уровня кальция и витамина D – одного из основных биоактивных факторов, увеличивающих поступление кальция из кишечника и его выделение из костной ткани в кровь – не снижают риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти [36-38].

Помимо системы кальциотропных и фосфотропных гормонов и их рецепторов, а также ионов магния, уровень кальция и фосфора в крови регулируется при помощи целого спектра белков и неорганических молекул с различным механизмом действия [39,40]. Данные белки замедляют костную резорбцию, ингибируют кристаллизацию фосфата кальция и снижают реабсорбцию кальция и фосфора почками. Остеопротегерин является «манком» для растворимой и мембранной форм RANK-лиганда, предотвращая его связывание с соответствующим рецептором (RANK) и таким образом препятствуя дифференцировке преостеокластов в остеокласты, активацию самих остеокластов и костную резорбцию [41-43]. Остеопонтин физически ингибирует кристаллизацию фосфата кальция и способствует растворению его аморфных и кристаллических форм, повышая кислотность тканевого микроокружения путем стимуляции синтеза карбоангидразы 2 (фермента, способствующего конверсии углекислого газа в угольную кислоту, которая является источником выделяемых в микроокружение протонов) моноцитами/макрофагами [44-46]. В дополнение к белку остеопонтину, неорганический пирофосфат (PPi), образующийся при гидролитическом расщеплении АТФ до АМФ, также замедляет нуклеацию и кристаллизацию фосфата кальция и препятствует росту уже сформировавшихся кристаллов гидроксиапатита [47].

Кроме указанных белков с различными и зачастую не связанными между собой механизмами действия и неорганического пирофосфата, уровень ионизированного кальция в крови также контролируется циркулирующими белками-скевенджерами кальция [40]. Видным представителем таких белков является альбумин, самый распространенный белок крови человека (физиологическая норма – 35-50 г/л из 65-85 г/л общего белка, то есть на долю альбумина приходится до 60% всех белков крови). Альбумин связывает циркулирующие в крови положительно заряженные ионы кальция посредством большого количества отрицательно заряженных аминокислот, распределенных по всей его третичной структуре [48]. Хотя связывание ионов кальция по такому механизму и осуществляется с низкой аффинностью [48], многократно более высокая концентрация альбумина в крови по сравнению с любым другим белком обусловливает его ведущую роль в поддержании минерального гомеостаза крови. Немного другим образом действует белок остеонектин, который связывает ионы кальция с высокой аффинностью при помощи концентрации отрицательно заряженных аминокислот внутри специфических доменов, к примеру, EF-руки [48,49]. Связывание ионов кальция в тканях осуществляется в значительной роли за счет матриксного Gla-белка (MGP) и Gla-богатого белка (GRP), принадлежащих к семейству витамин K-зависимых белков и содержащих 5 (MGP) и 15 (GRP) остатков γ-карбоксилированного глутамата (Gla) [50,51], за счет чего данные белки связывают как ионы кальция, так и фосфат кальция [52–56].

Наиболее интересным белком с точки зрения ингибирования внескелетной минерализации, вероятно, является фетуин-А, который связывает фосфат кальция посредством отрицательного заряженного β-слоя внутри N-концевого цистатиноподобного домена D1 и стабилизирует зарождающиеся кластеры фосфата кальция в мономерной форме, образуя так называемые кальципротеиновые мономеры [57,58].

Считается, что при перенасыщении крови ионами кальция и фосфат-анионами в кальципротеиновых мономерах содержится до 50% от всех данных ионов (выше порога перенасыщения) и до 95% всего фетуина-А крови [57,58]. Вторая половина превышающих порог перенасыщения ионов кальция и фосфат-анионов крови, а также остаточные 5% фетуина-А находится в составе кальципротеиновых частиц, которые с позиции патобиохимии также справедливо называть кальций-фосфатными бионами (КФБ) [39,47,57-59]. В отличие от субнанометрических кальципротеиновых мономеров, КФБ представляют собой частицы карбонат-гидроксиапатита от 50 до 500 нм в диаметре, которые способны адсорбировать белки из окружающей среды (к примеру, крови) [39,48,57,58]. Стабильное состояние КФБ в виде наноразмерных частиц обеспечивается за счет покрывающего их слоя фетуина-А, хотя в их состав также входят альбумин и прочие «кислые» белки сыворотки, получившие название минеральных шаперонов [39,58,60].

Из всех рассмотренных факторов, определяющих развитие минерального гомеостаза, наибольшее внимание в качестве терапевтических мишеней с позиции сердечно-сосудистой медицины привлекают фетуин-А (в силу чрезвычайно высокой аффинности к фосфату кальция и плейотропности механизмов действия) и альбумин (поскольку его концентрация в крови многократно превышает концентрацию любого другого белка). Последние крупные эпидемиологические исследования и мета-анализы достаточно убедительно продемонстрировали, что, по аналогии с «высоким нормальным» уровнем кальция и фосфора, «низкий нормальный» уровень фетуина-А и альбумина ассоциирован с повышенным риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти [61–66].

В совокупности можно сделать вывод о том, что система регуляции минерального гомеостаза в организме человека достаточно сложна (и не вполне иерархична) в организации, а ее основными компонентами являются: 1) кальциотропные (паратиреоидный гормон, кальцитонин, 1,25-дигидроксивитамин D, ионизированный кальций) и фосфотропные (паратиреоидный гормон, 1,25-дигидроксивитамин D, FGF-23) факторы и их рецепторы (PTHR – рецептор к паратиреоидному гормону, CALCR – рецептор к кальцитонину, VDR – рецептор к 1,25-дигидроксивитамину D, CaSR – рецептор ионизированного кальция, Klotho – рецептор к FGF-23); 2) ионы магния, являющегося антагонистом кальция; 3) белки-регуляторы костной резорбции (RANK-лиганд, остеопротегерин); 4) ингибиторы кристаллизации фосфата кальция (остеопонтин, неорганический пирофосфат); 5) белки-скевенджеры ионизированного кальция (альбумин, остеонектин и прочие кислые белки крови); 6) фетуин-А, который целесообразно вынести в отдельную группу, поскольку, хотя он и является по своей сути ингибитором кристаллизации фосфата кальция по аналогии с остеопонтином и неорганическим пирофосфатом, представляет собой уникальный минеральный шаперон с двойным механизмом действия: формированием кальципротеиновых мономеров и кальципротеиновых частиц (КФБ). Для клинической медицины важной является устойчивая и подтвержденная мета-анализами связь «высокого нормального» уровня кальция (в том числе ионизированного кальция) и фосфора, а также «низкого нормального» уровня магния, альбумина и фетуина-А с повышенным риском инфаркта миокарда, ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая значимость формирования кальций-фосфатных бионов в крови человека

В последнее десятилетие активно проводятся работы по исследованию физиологической и патофизиологической значимости КФБ, поскольку, с одной стороны, данные минерало-органические частицы являются важным звеном минерального гомеостаза, аккумулируя избыточные ионы кальция и фосфора и выводя их из организма, а с другой – ускоренное их формирование в крови ассоциировано с развитием артериальной гипертензии [67], инфаркта миокарда, хронической ишемии головного мозга и ишемического инсульта [62–64] и сердечно-сосудистой смертью [70] у субъектов без хронической болезни почек, а также с развитием заболеваний периферических артерий, инфарктом миокарда и сердечно-сосудистой смертью у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, в том числе после трансплантации почки [71–74]. Кроме того, ускоренное формирование КФБ в крови коррелировало с тяжестью и прогрессированием кальцификации коронарных артерий, а также развитием острых сердечно-сосудистых со-

бытий у пациентов с 2-4 стадиями хронической болезни почек [75,76]. С позиции биологии атеросклероза интересно то, что увеличенная концентрация КФБ в крови ассоциирована не только с клиническим прогрессированием коронарного атеросклероза (от хронического коронарного синдрома до острого), но и с объемом бляшки, в том числе ее липидного компонента [68]. Таким образом, скорость формирования и концентрация КФБ в крови могут рассматриваться как суррогатный маркер прогрессирования атеросклероза.

На клиническую значимость циркуляции КФБ в крови также указывают результаты клинического испытания Trial to Assess Chelation Therapy (TACT, NCT00044213), которое включило 1708 пациентов (50 лет и старше) с инфарктом миокарда в анамнезе, получавших (839 больных) или не получавших (869 больных) в течение 30 недель 40 внутривенных инфузий объемом 500 мл, включавших 3 г динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (Na2-ЭДТА, 1,5 г/л) как хелатирующего агента в сочетании с витаминной и электролитной смесью. У получавших указанную терапию пациентов в 1,22 раза реже регистрировалась первичная комбинированная конечная точка (в которую входили летальный исход независимо от причины, повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, коронарная реваскуляризация или госпитализация по поводу стенокардии) [77]. Данный эффект был особенно выражен на когорте пациентов с сахарным диабетом, первичная комбинированная конечная точка у которых отмечалась в 1,69 раза реже [78], и на субкогорте пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями периферических артерий, являющихся клиническим проявлением мультифокального атеросклероза, у которых снижение частоты первичной комбинированной конечной точки достигло 1,92 раза [79]. Эти результаты приобретают особый интерес в свете того, что пик формирования КФБ в крови приходится на первые 2 часа после приема пищи; таким образом, существует ассоциативная связь между постпрандиальной гликемией и образованием КФБ [80]. Положительным эффектом протестированного в исследовании TACT режима терапии также является его безопасность [81]. В то же время низкая биодоступность динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты при пероральном употреблении (около 5%) существенно ограничивает ее клиническое применение, а внутривенный путь введения лекарственных средств в регулярной терапевтической практике в настоящее время считается сопряженным с достаточно высоким риском осложнений. В настоящее время проводятся клинические испытания TACT2 (NCT02733185) и TACT3a (NCT03982693) которые сфокусированы на эффективности терапии Na2-ЭДТА у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и сахарным диабетом (TACT2) и у пациентов с данными патологиями и критической ишемией нижних конечностей (TACT3a).

Помимо терапии Na2-ЭДТА, в клинических испытаниях (NCT03565913) показала положительные результаты пероральная форма (растворимый порошок) цитрата кальция и магния (7,5 ммоль Ca2+, 5 ммоль Mg2+, 20 моль-экв. H+ и 15 ммоль цитрата, прием 3 раза в сутки в течение 1 недели), которая замедляла формирование КФБ у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью [82]. Вполне вероятно, что именно за такой формой препаратов с хелатирующим действием стоит будущее терапии, направленной на элиминацию КФБ из организма человека. Также относительно успешно в этом отношении прошли клинические испытания (NCT02216877) перорального приема ионов магния (360 мг гидроксида магния, эквивалентные 15 ммоль Mg2+, 1 или 2 раза в сутки в течение 8 недель), которые ингибировали формирование КФБ у пациентов с хронической болезнью почек 3 и 4 стадий [83]. Клиническое испытание (NCT03010072) фосфат-биндера оксигидроксида железа (2000 мг/день перорально) позволило замедлить формирование КФБ у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, указывая на дополнительный положительный эффект фосфат-биндеров у этой категории больных [84]. Наконец, последнее клиническое испытание (ACTRN12617000881336) не содержащего кальций фосфат-биндера севеламера (пероральный прием гидрохлорида и карбоната севеламера в сравнении с карбонатом кальция в течение 24 недель) продемонстрировало уменьшение концентрации КФБ в крови у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью на 70% [85]. Таким образом, можно говорить об активно идущих в последние годы клинических испытаниях различных фармакологических подходов к элиминации КФБ из крови человека. При этом

принципиальным является не просто дезинтегрировать данные частицы, являющиеся природным механизмом поддержания минерального гомеостаза, а еще и связать содержащийся в них избыточный кальций и фосфор с последующим выведением его из организма. За исключением Na2-ЭДТА, все остальные препараты испытывались на когортах пациентов с хронической болезнью почек, однако испытание, по меньшей мере, части из них у условно здоровых субъектов с целью профилактики острых сердечно-сосудистых событий является лишь вопросом времени. Тем не менее, адекватное проведение клинических испытаний способов элиминации КФБ из кровотока после выполнения ими своей гомеостатической функции прежде всего требует методов объективной оценки содержания КФБ в крови.

В настоящее время формирование КФБ в крови оценивается при помощи двух подходов. Первый включает в себя искусственное перенасыщение сыворотки или плазмы крови пациента солями кальция (к примеру, хлоридом кальция) и фосфора (к примеру, гидрофосфатом натрия) с последующим измерением изменения оптической плотности в сравнении с контрольной сывороткой через 24 часа после инкубации в физиологических условиях (37°C, соотношение воздуха и углекислого газа 95% : 5% и высокая влажность атмосферы для предотвращения испарения жидкости в инкубаторе) [69]. Степень увеличения оптической плотности при данном подходе отражает склонность сыворотки к формированию КФБ, которая может быть обусловлена в том числе и «высоким нормальным» уровнем ионизированного кальция [69]. Альтернативным вариантом такого подхода является измерение времени перехода «первичных» сферических КФБ во «вторичные» игольчатые КФБ (T50), которые считаются более патогенными, причем именно такой вариант применяется в большинстве когортных исследований в качестве прогностического биомаркера [67,70-76,86]. Тем не менее, физиологическая релевантность перехода «первичных» СКФБ во «вторичные» ИКФБ остается неясной, поскольку его продолжительность составляет от 2 до 14 часов, в то время как интернализация СКФБ артериальными эндотелиальными клетками in vitro в физиологических условиях потока происходит в течение 1 часа [87]. Поэтому, с позиции нашей группы, все же более правильно оценивать общую склонность сыворотки или плазмы крови к формированию КФБ по увеличению оптической плотности после ее перенасыщения ионами кальция и фосфора. В любом случае недостатком обоих вариантов данного подхода является измерение склонности крови к формированию КФБ, которое не дает представления об актуальной концентрации данных частиц в циркулирующей крови.

Второй подход (разработанный позднее) заключается в прямой детекции КФБ в сыворотке или плазме крови при помощи связывания КФБ флюоресцентно меченым бисфосфонатом (OsteoSense 680EX) в сочетании с окрашиванием имеющих сходную размерность внеклеточных везикул липофильным мембранным красителем PKH67 [85, 88–91]. Такое сочетание флюоресцентных зондов позволяет отличить КФБ (OsteoSense-положительные PKH-отрицательные события) от внеклеточных везикул (OsteoSense-отрицательные PKH-положительные события, при этом кальцифицирующиеся внеклеточные везикулы детектируются как OsteoSense- и PKH-положительные события) при проточной цитометрии и анализировать концентрацию КФБ в сыворотке/плазме крови. Тем не менее, и такой подход имеет свои недостатки, поскольку при проточной цитометрии точность измерения концентрации КФБ в крови напрямую зависит от скорости потока (flow rate), которая должна быть как можно ниже (не более 10 мкл/мин). Поэтому на данном этапе развития методологии количественного анализа КФБ в сыворотке/плазме крови оптимальным считается сочетание обоих указанных подходов.

Альтернативные подходы к количественному анализу КФБ в сыворотке/плазме крови могли бы включать в себя определение содержания кальция или количества частиц в осадке КФБ после обработки биологических жидкостей детергентами для разрушения внеклеточных везикул и дальнейшего ультрацентрифугирования. Однако оценка молярной концентрации кальция в осадке также является непрямым методом количественного анализа КФБ, а прямой подсчет количества частиц при помощи электронной микроскопии слишком длителен и поэтому будет малоприменим в клинической практике. Кроме того, оба указанных альтернативных подхода будут требовать наличия в клинико-диагностической лаборатории ультрацентрифуги, что также ограничивает их трансляцию в широкую клинико-лабораторную практику.

Успешная клиническая трансляция способов детекции КФБ в крови человека и терапевтических режимов их элиминации из системного кровотока едва ли возможна без надлежащего понимания механизмов их протективных и патогенных эффектов. Несмотря на значительное количество посвященных этому вопросу исследований в имеющейся литературе и активное изучение различных аспектов данной проблемы в последние годы, концепция КФБ как причины нарушений системного гомеостаза в целом (несмотря на поддержание ими конкретно минерального гомеостаза) все еще далека от окончательного формирования.

Кальций-фосфатные бионы: протективные и патогенные эффекты

С точки зрения природной организации поддержания гомеостаза в организме человека формирование КФБ является классическим примером «обоюдоострого меча», поскольку данные частицы одновременно являются и необходимым звеном минерального гомеостаза (по сути, выступая в роли вторичного депо ионов кальция и фосфора, в том числе агрегирующего избыточные ионы кальция и фосфора и выводящего их из кровотока), и патогенным циркулирующим в крови субстратом в силу своей химической природы (покрытый белками крови карбонат-гидроксиапатит). Иными словами, защищая организм человека от «большего зла» – массивной внескелетной кальцификации (к примеру, кальцификации средней оболочки сосудов, приводящей к критическому снижению их эластичности и провоцирующей формирование аневризм), КФБ в результате интернализации эндотелиальными клетками, тем не менее, приводят к дисфункции внутренней выстилки сосудов (эндотелия) [87,92–94], которая является одним из основных инициирующих факторов развития атеросклероза [95–97]. Данные литературы также указывают на способность КФБ оказывать цитотоксическое действие на сосудистые гладкомышечные клетки, вызывая в них остеохондрогенную дедифференцировку [98–100], однако вопрос физиологической релевантности этих исследований остается неясным. Объективно представляется маловероятным, что КФБ преодолевают и эндотелиальный барьер, и внутреннюю эластическую мембрану. Регулярное внутривенное введение КФБ (ежедневно в течение 5 дней с последующим выведением животных из эксперимента через 5 недель) также приводит к патологической неоваскуляризации и развитию воспаления во внешней оболочке сосудов (адвентиции) и околососудистой жировой ткани, что потенциально может быть опосредовано развитием дисфункции эндотелия в *vasa vasorum* после интернализации КФБ [101].

Несмотря на свою определенную токсичность для эндотелиальных клеток, КФБ, по-видимому, не способны нарушать целостность эндотелиального монослоя в условиях потока, вызывая дисфункцию, а не повреждение эндотелия [94]. Формирование неоинтимы при внутривенном введении КФБ (3 раза в неделю в течение 5 недель) у не имеющих иных факторов сердечно-сосудистого риска крыс Wistar свидетельствует в пользу патофизиологической значимости дисфункции эндотелия при воздействии КФБ [94]. Функциональными последствиями интернализации КФБ на молекулярном уровне являются патологическая активация эндотелия (сопровождающаяся выделением провоспалительных цитокинов в микроокружение и системный кровоток, а также адгезией лейкоцитов к эндотелию), развитие эндотелиально-мезенхимального перехода (постепенная потеря клетками эндотелиального фенотипа в сочетании с приобретением фенотипа мезенхимального) и нарушение эндотелиальной механотрансдукции (передачи индуцируемых воздействием потока биохимических сигналов) [87,94]. При этом важно отметить, что вызываемый циркулирующими в потоке КФБ патологический молекулярный ответ варьирует между эндотелием различных артериальных сегментов и различными линиями артериальных эндотелиальных клеток, однако в целом не зависит от формы и кристалличности данных минерало-органических частиц [87,94]. Все указанные эффекты были специфичны для КФБ и зависели именно от их химической природы, так как искусственно синтезированные в качестве группы сравнения магний-фосфатные бионы (МФБ), сходные с КФБ по всем характеристикам, кроме формулы основного составляющего химического соединения (магний фосфат гидрат у МФБ и карбонат-гидроксиапатит у КФБ), не обладали токсичностью для эндотелия [87,94].

Несмотря на то, что *in vitro* в физиологических условиях потока (напряжение сдвига 15 дин/см^2, что соответствует таковому в нисходящей аорте) массированная интернализация КФБ артериальными эндотелиальными клетками

происходит в течение 1 часа [87], эксперименты по внутривенному введению КФБ лабораторным крысам показали, что лишь незначительная их доля, в конечном счете, попадает в эндотелиальные клетки (неопубликованные данные). Не умаляя значимости полученных данных относительно патогенных эффектов КФБ для эндотелия (поскольку в ходе этих экспериментов в равном объеме использовались как система пульсирующего потока для моделирования циркуляции крови *in vitro*, так и нормолипидемические крысы для моделирования реально происходящего *in vivo* сценария), это указывает на вероятное взаимодействие форменных элементов крови с КФБ до их интернализации эндотелиальными клетками. Кроме того, логично предположить, что если КФБ после своего формирования обладают патогенным действием, то первым с этим феноменом в условиях организма столкнется вовсе не эндотелий, а форменные элементы крови (лейкоциты, эритроциты и тромбоциты). Поэтому для формирования концепции патогенного действия КФБ в организме человека после выполнения ими своей физиологической функции (агрегации избыточных ионов кальция и фосфора) необходимым является изучение патогенного воздействия КФБ на лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. Практическая значимость таких исследований заключается в разработке полноценного патогенетического обоснования для внедрения методов детекции КФБ в клинико-лабораторную диагностику, а также для разработки новых и апробации уже имеющихся способов элиминации КФБ из кровотока с параллельным выведением высвобождающихся при их дезинтеграции ионов кальция и фосфат-анионов.

Форменные элементы крови и возможные молекулярные механизмы их патологической активации под воздействием кальций-фосфатных бионов

В число форменных элементов крови входят лейкоциты (физиологическое содержание от 4 до 9 млрд/л), тромбоциты (физиологическое содержание от 150 до 400 млрд/л) и эритроциты (физиологическое содержание от 3,5 до 5,5 трлн/л). Каждая из этих популяций обладает уникальным спектром функций и находится в постоянном взаимодействии с остальными двумя, а также с эндотелиальными клетками сосудов.

В зависимости от локализации в организме различные популяции лейкоцитов (гранулоциты, моноциты/макрофаги и лимфоциты) обеспечивают удаление из организма патогенов, иных чужеродных или модифицированных нативных антигенов и клеточного дебриса, осуществляют врожденный и адаптивный иммунный ответ, принимают активное участие в ремоделировании внеклеточного матрикса, в том числе костной резорбции, а также регулируют гемопоэз [102–110]. Поскольку КФБ взаимодействуют в большей степени с циркулирующими, а не резидентными иммунными клетками (хотя есть данные об их интернализации клетками Купфера в печени в силу их локализации в просвете синусоидных капилляров [111], наибольшее внимание в предлагаемом проекте привлекает именно провоспалительная функция лейкоцитов, а именно: 1) экспрессия на мембране лейкоцитов рецепторов адгезии к эндотелиальным клеткам (в результате чего происходит их проникновение в сосуды и развитие сосудистого воспаления, приводящего в том числе к атеросклерозу) и тромбоцитам (что способствует воспалительной активации тромбоцитов и стимуляции выделения ими микровезикул с выраженным провоспалительным профилем); 2) провоспалительный сдвиг цитокинов и хемокинов, выделяемых лейкоцитами в системный кровоток [106–108,110]. В качестве основных рецепторов, опосредующих адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и тромбоцитам, стоит выделить PSGL-1/CD162 (связь с E-селектином эндотелиальных клеток и P-селектином тромбоцитов), Mac-1 (комплекс CD11b и CD18, связь с ICAM1 эндотелиальных клеток и GP-Ib/CD42b и GPIIb/IIIa/CD41 тромбоцитов), LFA-1/CD11a (связь с ICAM1 эндотелиальных клеток и ICAM2 тромбоцитов), VLA-4/CD49d (связь с VCAM1 эндотелиальных клеток) [112–115]. Применительно к нейтрофилам стоит также упомянуть феномен нейтрофильных внеклеточных ловушек, представляющих собой выделяемый нейтрофилами деконденсированный цитруллинированный хроматин [116–119], развернутый в сетчатой форме, адсорбирующий различные патогены, клеточный дебрис, провоспалительные и протромботические белки и, как следствие, стимулирующий развитие воспаления [120] и тромбоза [121,122]. Поскольку составляющий КФБ гидроксиапатит, как и бактерии, является абсолютно чужеродной для нейтрофилов субстанцией, есть определенные основания предполагать, что взаимодействие нейтрофилов и КФБ также может провоцировать формирование

нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Вопреки распространенному заблуждению о том, что тромбоциты ответственны исключительно за регуляцию гемостаза, данная популяция форменных элементов крови обладает целым рядом чрезвычайно важных функций, включая активное участие в развитии воспаления в случае соответствующей активации, поддержание целостности эндотелиального барьера и регуляцию тонуса сосудов (в том числе путем синтеза монооксида азота NO) [123–125]. Одним из последствий провоспалительной активации тромбоцитов является их связывание с лейкоцитами через соответствующие рецепторы (P-селектин/CD62P, GP-Ib/CD42b, GPIIb/IIIa/αIIbβ3-интегрин/CD41 и GP-VI), в то время как протромботическая активация в значительной степени реализуется в результате взаимодействия тромбина с рецепторами PAR-1 и PAR-4 [123–128]. Кроме того, активация тромбоцитов также происходит при их контакте с компонентами базальной мембраны сосудов вследствие взаимодействия ее коллагена с тромбоцитарным рецептором GP-VI [123–127].

Другим ключевым последствием активации тромбоцитов является секреция ими внеклеточных везикул (микровезикул мембранного происхождения и экзосом эндосомального происхождения) – мембранных везикул от 30 до 1000 нм в диаметре, осуществляющих системную регуляцию различных процессов в зависимости от их содержимого [123,129]. Патофизиологическая важность этого последствия активации тромбоцитов подчеркивается тем, что именно тромбоциты и их клетки-предшественники – мегакариоциты являются основными источниками циркулирующих в крови внеклеточных везикул (иными словами, внеклеточные везикулы тромбоцитарного и мегакариоцитарного происхождения преобладают над остальными фракциями внеклеточных везикул крови) [130–132]. При этом секреция внеклеточных везикул тромбоцитами происходит в основном в результате их активации, в то время как мегакариоциты характеризуются постоянной секрецией внеклеточных везикул из костного мозга в кровь [129]. Таким образом, в сыворотке/плазме крови условно здоровых доноров преобладают мегакариоцитарные внеклеточные везикулы, а при различных патологических состояниях – тромбоцитарные [129]. Хотя обе данных фракции внеклеточных везикул несут на своей поверхности GPIIb/IIIa/CD41, отличительным признаком тромбоцитарных внеклеточных везикул является экспрессия на их поверхности P-селектина/CD62P и фосфатидилсерина, чего не наблюдается в мегакариоцитах [130,133]. Важно отметить, что содержимое таких тромбоцитарных внеклеточных везикул существенно зависит от активирующего стимула, поэтому тромбоцитарные везикулы сыворотки/плазмы крови характеризуются высокой степенью гетерогенности [133,134].

Количество тромбоцитарных внеклеточных везикул существенно повышается, а их содержимое значительно изменяется при заболеваниях, характеризующихся активацией тромбоцитов и хроническим воспалением (в том числе при болезнях системы кровообращения) [135,136]. При этом различия в содержимом тромбоцитарных внеклеточных везикул могут быть обусловлены как компонентами плазмы крови, интернализуемыми непосредственно самими тромбоцитами, так и изначальными изменениями в содержимом мегакариоцитов [129]. В силу специфической химической природы КФБ (гидроксиапатит, т.е. фосфат кальция) можно предположить, что интернализация КФБ может выступать в качестве стимула, непосредственно провоцирующего провоспалительную и протромботическую активацию тромбоцитов путем повышения уровня ионов кальция в их цитозоле [137,138], а также запускающего вследствие этого выделение тромбоцитами внеклеточных везикул с провоспалительными эффектами.

Кроме того, нельзя исключать и патологические изменения профиля выделяемых лейкоцитами и эритроцитами внеклеточных везикул под воздействием КФБ. Здесь стоит отметить, что патологические изменения профиля лейкоцитарных и эритроцитарных внеклеточных везикул, по аналогии с таковыми тромбоцитарных внеклеточных везикул, также являются характерными для сердечно-сосудистых заболеваний и в том числе запускаются при перенасыщении их цитозоля ионами кальция [139–142]. Поскольку повышение уровня ионов кальция в цитозоле в целом активирует форменные элементы крови и способствует увеличению выделения ими внеклеточных везикул, а также патологическому изменению их содержимого [140], интернализация КФБ вполне может быть важным триггером патологического сдвига профиля циркулирующих в крови внеклеточных везикул.

Основной функцией эритроцитов является транспорт углекислого газа от тканей к легким и кислорода от легких к тканям для поддержания нормальной клеточной жизнедеятельности, однако в последние годы также стала очевидна их важность в отношении поддержания pH крови и регуляции сосудистого тонуса за счет выделения NO и АТФ в системный кровоток, особенно во время гипоксических состояний [143]. В результате старения или нарушения целостности мембраны эритроциты подвергаются программируемой клеточной гибели, называемой эриптозом [144,145]. Интересным является тот факт, что чрезмерный эриптоз детектируется при уремии [146,147] – патологическом состоянии, характерном для хронической болезни почек и отличающемся повышенным формированием КФБ. Кроме того, вследствие системных патологий (к примеру, сахарного диабета) в эритроцитах происходит увеличение активности аргиназы-1, расщепляющей субстрат NO-синтазы L-аргинин [148,149] и в результате этого снижающей биодоступность NO [150]. Нарушенное функционирование эритроцитарной NO-синтазы в результате нехватки L-аргинина приводит к формированию активных форм кислорода, потенцирующих развитие окислительного стресса [148,149]. Напротив, нормальное функционирование NO-синтазы обеспечивает надлежащий биосинтез NO и таким образом предотвращает нарушения деформационной способности эритроцитов [151−153], способствуя надлежащему газообмену в силу изначальной пластичности эритроцитарной мембраны [154,155]. С нарушением деформационной способности эритроцитов ассоциирован ряд патологических состояний, таких, как ожирение, гиперхолестеринемия и сахарный диабет [156]. Поскольку перенасыщение цитоплазмы эритроцитов ионами кальция вызывает их дегидратацию и, как следствие, нарушение деформационной способности [157−159], можно предположить возможное влияние интернализации КФБ на пластичность эритроцитарной мембраны. Кроме того, поскольку интернализация ИКФБ вызывает окислительный стресс [160] и снижает биосинтез NO (неопубликованные данные авторов) в артериальных эндотелиальных клетках, можно также предположить, что интернализация КФБ эритроцитами приведет к снижению биодоступности эритроцитарной фракции NO и выраженному окислительному стрессу.

Заключение

В целом на основании анализа опубликованной литературы можно сделать предварительный вывод о патогенетической общности эффектов, происходящих в эндотелиальных клетках и форменных элементах крови при взаимодействии с КФБ. Поскольку избыточное поступление в цитозоль ионов кальция непосредственно после интернализации КФБ провоцирует выделение эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-8 [92] и с высокой долей вероятности приводит к увеличению количества выделяемых внеклеточных везикул, а также патологическому изменению их содержимого (что в настоящее время изучается нашим коллективом), логично ожидать аналогичных эффектов и в результате интернализации КФБ лейкоцитами, эритроцитами или тромбоцитами, учитывая важность ионов кальция для активации всех без исключения указанных форменных элементов крови. Кроме того, интернализация КФБ приводит к повышению адгезии моноцитов и лимфоцитов к эндотелиальным клеткам за счет повышения экспрессии эндотелиальных молекул клеточной адгезии VCAM1 и ICAM1, что позволяет предположить повышение экспрессии и молекул, ответственных за адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и тромбоцитам. Наконец, развивающиеся после интернализации эндотелиальными клетками КФБ окислительный стресс и снижение экспрессии NO-синтазы (на некоторых экспериментальных моделях) позволяют предполагать частичное повторение такого сценария при взаимодействии эритроцитов и КФБ.

Литература:

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovas-

cular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-1788. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7
3. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2017;248:382-388. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.106
4. Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002545. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002545
5. Crowe F, Zemedikun DT, Okoth K, Adderley NJ, Rudge G, Sheldon M, Nirantharakumar K, Marshall T. Comorbidity phenotypes and risk of mortality in patients with ischaemic heart disease in the UK. *Heart.* 2020;106(11):810-816. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316091
6. Cruz-Ávila HA, Vallejo M, Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Comorbidity Networks in Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020;11:1009. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01009
7. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(8):967-73. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00104-2
8. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005;112(17):2627-33. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198
9. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008;156(3):556-63. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.016
10. Larsson TE, Olauson H, Hagstrom E, Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):333-9. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196675
11. McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, Gallagher H, Rafiq M, Jones S. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(9):e74996. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074996
12. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, Loehr LR, Astor BC, Coresh J, Folsom AR. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):756-64. https://doi.org/10.3945/ajcn.114.085167
13. Rohrmann S, Garmo H, Malmstrom H, Hammar N, Jungner I, Walldius G, Van Hemelrijck M. Association between serum calcium concentration and risk of incident and fatal cardiovascular disease in the prospective AMORIS study. *Atherosclerosis.* 2016;251:85-93. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.004
14. Reid IR, Gamble GD, Bolland MJ. Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. *J Intern Med.* 2016;279(6):524-40. https://doi.org/10.1111/joim.12464
15. Campos-Obando N, Lahousse L, Brusselle G, Stricker BH, Hofman A, Franco OH, Uitterlinden AG, Zillikens MC. Serum phosphate levels are related to all-cause, cardiovascular and COPD mortality in men. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(9):859-871. https://doi.org/10.1007/s10654-018-0407-7
16. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5 Suppl 1:S23-30. https://doi.org/10.2215/CJN.05910809
17. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257-72. https://doi.org/ 10.2215/CJN.09750913
18. Moe SM. Calcium Homeostasis in Health and in Kidney Disease. *Compr Physiol.* 2016;6(4):1781-1800. https://doi.org/ 10.1002/cphy.c150052
19. Peacock M. Phosphate Metabolism in Health and Disease. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(1):3-15. https://doi.org/ 10.1007/s00223-020-00686-3
20. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Ionized Calcium and Risk of Cardiovascular Disease: 106 774 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2021;67(1):265-275. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa245
21. Ginsberg C, Houben AJHM, Malhotra R, Berendschot TTJM, Dagnelie PC, Kooman JP, Webers CA, Stehouwer CDA, Ix JH. Serum Phosphate and Microvascular Function in a Population-Based Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1626-1633. https://doi.org/10.2215/CJN.02610319
22. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, Hildebrand K, Fung M, Verma S, Lonn EM. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011;123(2):163-9. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953653
23. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46. https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014
24. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 1998;136(3):480-90. https://doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70224-8
25. Reffelmann T, Ittermann T, Dorr M, Volzke H, Reinthaler M, Petersmann A, Felix SB. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis.* 2011;219(1):280-4. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.038
26. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, van der Harst P, Geleijnse JM, Feskens EJ, Navis G, Bakker SJ; PREVEND Study Group. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1299-306. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.054114
27. Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, Yan W, Dai K. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(3):e57720. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057720
28. Adebamowo SN, Jimenez MC, Chiuve SE, Spiegelman D, Willett WC, Rexrode KM. Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke.* 2014;45(10):2881-6. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005917
29. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(10):1035-1043. https://doi.org/10.1007/s10654-016-0164-4
30. Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MJ, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002707. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002707
31. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):873-882. https://doi.org/10.1007/s10654-018-0388-6
32. Rodriguez-Ortiz ME, Gomez-Delgado F, Arenas de Larriva AP, Canalejo A, Gomez-Luna P, Herencia C, Lopez-Moreno J, Rodriguez M, Lopez-Miranda J, Almaden Y. Serum Magnesium is associated with Carotid Atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk (CORDIOPREV Study). *Sci Rep*. 2019;9(1):8013. https://doi.org/10.1038/s41598-019-44322-z
33. Rooney MR, Alonso A, Folsom AR, Michos ED, Rebholz CM, Misialek JR, Chen LY, Dudley S, Lutsey PL. Serum magnesium and the incidence of coronary artery disease over a median 27 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(1):52-60. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz256
34. Li Q, Chen Q, Zhang H, Xu Z, Wang X, Pang J, Ma J, Ling W, Li D. Associations of serum magnesium levels and calcium-magnesium

ratios with mortality in patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab*. 2020;46(5):384-391. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.003
35. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Wheeler DC, Stolina M, Dehmel B, Goodman WG, Floege J; Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation*. 2015;132(1):27-39. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876
36. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):856-866. https://doi.org/10.7326/M16-1165
37. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(15):1600-1612. https://doi.org/10.1001/jama.2017.21640
38. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, Yelangi A, Sundus S, Bachuwa G, Alkotob ML, Manson JE. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):765-776. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870
39. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schafer C, Jahnen-Dechent W. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J Biol Chem*. 2008;283(21):14815-25. https://doi.org/10.1074/jbc.M709938200
40. Back M, Aranyi T, Cancela ML, Carracedo M, Conceicao N, Leftheriotis G, Macrae V, Martin L, Nitschke Y, Pasch A, Quaglino D, Rutsch F, Shanahan C, Sorribas V, Szeri F, Valdivielso P, Vanakker O, Kempf H. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med*. 2019;5:196. https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00196
41. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res*. 2004;95(11):1046-57. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000149165.99974.12
42. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):2-11. https://doi.org/10.1007/s00774-020-01175-1
43. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, Kobayashi Y, Furuya Y, Yasuda H, Fukuda C, Tsuda E. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):19-26. https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6
44. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol*. 2002;161(6):2035-46. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64482-3
45. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, Karsenty G, Giachelli CM. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med*. 2002;196(8):1047-55. https://doi.org/10.1084/jem.20020911
46. Paloian NJ, Leaf EM, Giachelli CM. Osteopontin protects against high phosphate-induced nephrocalcinosis and vascular calcification. *Kidney Int*. 2016;89(5):1027-1036. https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.046
47. Orriss IR, Arnett TR, Russell RG. Pyrophosphate: a key inhibitor of mineralisation. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;28:57-68. https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.03.003
48. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renne T, Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*. 2003;278(15):13333-41. https://doi.org/10.1074/jbc.M210868200
49. Busch E, Hohenester E, Timpl R, Paulsson M, Maurer P. Calcium affinity, cooperativity, and domain interactions of extracellular EF-hands present in BM-40. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25508-15. https://doi.org/10.1074/jbc.M001770200
50. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386(6620):78-81. https://doi.org/10.1038/386078a0
51. Viegas CS, Rafael MS, Enriquez JL, Teixeira A, Vitorino R, Luis IM, Costa RM, Santos S, Cavaco S, Neves J, Macedo AL, Willems BA, Vermeer C, Simes DC. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):399-408. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304823
52. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med*. 2013;19(4):217-26. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.008
53. Rafael MS, Cavaco S, Viegas CS, Santos S, Ramos A, Willems BA, Herfs M, Theuwissen E, Vermeer C, Simes DC. Insights into the association of Gla-rich protein and osteoarthritis, novel splice variants and γ-carboxylation status. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(8):1636-46. https://doi.org/10.1002/mnfr.201300941
54. Tesfamariam B. Involvement of Vitamin K-Dependent Proteins in Vascular Calcification. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(4):323-333. https://doi.org/10.1177/1074248419838501
55. Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients*. 2020;12(2):583. https://doi.org/10.3390/nu12020583
56. Xiao H, Chen J, Duan L, Li S. Role of emerging vitamin K-dependent proteins: Growth arrest-specific protein 6, Gla-rich protein and periostin (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(3):1. https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4835
57. Heiss A, Pipich V, Jahnen-Dechent W, Schwahn D. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition. *Biophys J*. 2010;99(12):3986-95. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.10.030
58. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schafer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res*. 2011;108(12):1494-509. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260
59. Wu CY, Young L, Young D, Martel J, Young JD. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. *PLoS One*. 2013;8(9):e75501. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075501
60. Rochette CN, Rosenfeldt S, Heiss A, Narayanan T, Ballauff M, Jahnen-Dechent W. A shielding topology stabilizes the early stage protein-mineral complexes of fetuin-A and calcium phosphate: a time-resolved small-angle X-ray study. *Chembiochem*. 2009;10(4):735-40. https://doi.org/10.1002/cbic.200800719
61. Chen X, Zhang Y, Chen Q, Li Q, Li Y, Ling W. Lower Plasma Fetuin-A Levels Are Associated With a Higher Mortality Risk in Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(11):2213-2219. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309700
62. Peng W, Zhang C, Wang Z, Yang W. Prediction of all-cause mortality with hypoalbuminemia in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2019;24(7):631-637. https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1652686
63. Xie WM, Ran LS, Jiang J, Chen YS, Ji HY, Quan XQ. Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(5):e13091. https://doi.org/10.1111/eci.13091
64. Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, Lundgren J, Sabin CA, Phillips AN, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Albumin and Incident Cardiovascular Disease: Results From the CGPS and an Updated Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(2):473-482. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313681
65. Seidu S, Kunutsor SK, Khunti K. Serum albumin, cardiometabolic and other adverse outcomes: systematic review and meta-analyses of 48 published observational cohort studies involving 1,492,237

participants. *Scand Cardiovasc J*. 2020;54(5):280-293. doi: 10.1080/14017431.2020.1762918
66. Pignatelli P, Farcomeni A, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Serum albumin and risk of cardiovascular events in primary and secondary prevention: a systematic review of observational studies and Bayesian meta-regression analysis. *Intern Emerg Med*. 2020;15(1):135-143. https://doi.org/10.1007/s11739-019-02204-2
67. Pruijm M, Lu Y, Megdiche F, Piskunowicz M, Milani B, Stuber M, Bachtler M, Vogt B, Burnier M, Pasch A. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2017;35(10):2044-2052. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001406
68. Nakazato J, Hoshide S, Wake M, Miura Y, Kuro-O M, Kario K. Association of calciprotein particles measured by a new method with coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: A cross-sectional study. *J Cardiol*. 2019;74(5):428-435. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.04.008
69. Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Хрячкова О.Н., Фролов А.В., Шабаев А.Р., Загородников Н.И., Маркова В.Е., Богданов Л.А., Осяев Н.Ю., Индукаева Е.В., Груздева О.В. Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):39-48. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3881
70. Eelderink C, Te Velde-Keyzer CA, Frenay AS, Vermeulen EA, Bachtler M, Aghagolzadeh P, van Dijk PR, Gansevoort RT, Vervloet MG, Hillebrands JL, Bakker SJL, van Goor H, Pasch A, de Borst MH; NIGRAM2+ consortium. Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVEND Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(8):1942-1951. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314187
71. Keyzer CA, de Borst MH, van den Berg E, Jahnen-Dechent W, Arampatzis S, Farese S, Bergmann IP, Floege J, Navis G, Bakker SJ, van Goor H, Eisenberger U, Pasch A. Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):239-48. https://doi.org/10.1681/ASN.2014070670
72. Dahle DO, Asberg A, Hartmann A, Holdaas H, Bachtler M, Jenssen TG, Dionisi M, Pasch A. Serum Calcification Propensity Is a Strong and Independent Determinant of Cardiac and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2016;16(1):204-12. https://doi.org/10.1111/ajt.13443
73. Pasch A, Block GA, Bachtler M, Smith ER, Jahnen-Dechent W, Arampatzis S, Chertow GM, Parfrey P, Ma X, Floege J. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):315-322. https://doi.org/10.2215/CJN.04720416
74. Bostom A, Pasch A, Madsen T, Roberts MB, Franceschini N, Steubl D, Garimella PS, Ix JH, Tuttle KR, Ivanova A, Shireman T, Gohh R, Merhi B, Jarolim P, Kusek JW, Pfeffer MA, Liu S, Eaton CB. Serum Calcification Propensity and Fetuin-A: Biomarkers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol*. 2018;48(1):21-31. https://doi.org/10.1159/000491025
75. Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, Dobre MA, Chen J, Hsu CY, Leonard MB, Go AS, Rao PS, Lash JP, Townsend RR, Feldman HI, de Boer IH, Block GA, Wolf M, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):806-814. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.024
76. Bundy JD, Cai X, Mehta RC, Scialla JJ, de Boer IH, Hsu CY, Go AS, Dobre MA, Chen J, Rao PS, Leonard MB, Lash JP, Block GA, Townsend RR, Feldman HI, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1562-1571. https://doi.org/10.2215/CJN.04710419
77. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, Mark DB, Rozema T, Nahin RL, Lindblad L, Lewis EF, Drisko J, Lee KL; TACT Investigators. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA*. 2013;309(12):1241-50. https://doi.org/10.1001/jama.2013.2107
78. Escolar E, Lamas GA, Mark DB, Boineau R, Goertz C, Rosenberg Y, Nahin RL, Ouyang P, Rozema T, Magaziner A, Nahas R, Lewis EF, Lindblad L, Lee KL. The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(1):15-24. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000663
79. Ujueta F, Arenas IA, Escolar E, Diaz D, Boineau R, Mark DB, Golden P, Lindblad L, Kim H, Lee KL, Lamas GA. The effect of EDTA-based chelation on patients with diabetes and peripheral artery disease in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *J Diabetes Complications*. 2019;33(7):490-494. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.04.005
80. Yamada H, Kuro-O M, Ishikawa SE, Funazaki S, Kusaka I, Kakei M, Hara K. Daily variability in serum levels of calciprotein particles and their association with mineral metabolism parameters: A cross-sectional pilot study. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(3):226-230. https://doi.org/10.1111/nep.12994
81. Avila MD, Escolar E, Lamas GA. Chelation therapy after the trial to assess chelation therapy: results of a unique trial. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(5):481-8. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000096
82. Quinones H, Hamdi T, Sakhaee K, Pasch A, Moe OW, Pak CYC. Control of metabolic predisposition to cardiovascular complications of chronic kidney disease by effervescent calcium magnesium citrate: a feasibility study. *J Nephrol*. 2019;32(1):93-100. https://doi.org/10.1007/s40620-018-0559-2
83. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Silver B, Pasch A, Bouchelouche P, Pedersen L, Rasmussen LM, Brandi L. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity-A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Kidney Int Rep*. 2016;2(3):380-389. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.12.008
84. Thiem U, Soellradl I, Robl B, Watorek E, Blum S, Dumfarth A, Marculescu R, Pasch A, Haller MC, Cejka D. The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clin Kidney J*. 2020;14(2):631-638. https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa154
85. Smith ER, Pan FFM, Hewitson TD, Toussaint ND, Holt SG. Effect of Sevelamer on Calciprotein Particles in Hemodialysis Patients: The Sevelamer Versus Calcium to Reduce Fetuin-A-Containing Calciprotein Particles in Dialysis (SCaRF) Randomized Controlled Trial. *Kidney Int Rep*. 2020;5(9):1432-1447. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.014
86. Pasch A, Farese S, Graber S, Wald J, Richtering W, Floege J, Jahnen-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1744-52. https://doi.org/10.1681/ASN.2012030240
87. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Velikanova E, Bogdanov L, Glushkova T, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8802. https://doi.org/10.3390/ijms21228802
88. Smith ER, Hewitson TD, Cai MMX, Aghagolzadeh P, Bachtler M, Pasch A, Holt SG. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci Rep*. 2017;7(1):5686. https://doi.org/10.1038/s41598-017-05474-y
89. Ruderman I, Smith ER, Toussaint ND, Hewitson TD, Holt SG. Longitudinal changes in bone and mineral metabolism after cessation of cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):113. https://doi.org/10.1186/s12882-018-0910-9
90. Cai MMX, Smith ER, Kent A, Huang L, Hewitson TD, McMahon LP, Holt SG. Calciprotein Particle Formation in Peritoneal Dialysis Effluent Is Dependent on Dialysate Calcium Concentration. *Perit Dial Int*. 2018;38(4):286-292. https://doi.org/10.3747/pdi.2017.00163
91. Bressendorff I, Hansen D, Pasch A, Holt SG, Schou M, Brandi L, Smith ER. The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers: post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial*

Transplant. 2019;gfz234. https://doi.org/10.1093/ndt/gfz234
92. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovsky AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep*. 2016;6:27255. https://doi.org/10.1038/srep27255
93. Koppert S, Buscher A, Babler A, Ghallab A, Buhl EM, Latz E, Hengstler JG, Smith ER, Jahnen-Dechent W. Cellular Clearance and Biological Activity of Calciprotein Particles Depend on Their Maturation State and Crystallinity. *Front Immunol*. 2018;9:1991. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01991
94. Shishkova D, Velikanova E, Sinitsky M, Tsepokina A, Gruzdeva O, Bogdanov L, Kutikhin A. Calcium Phosphate Bions Cause Intimal Hyperplasia in Intact Aortas of Normolipidemic Rats through Endothelial Injury. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5728. https://doi.org/10.3390/ijms20225728
95. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
96. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(9):1021-33. https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1207527
97. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016;248:97-109. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007
98. Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, Jackson C, Smith ER, Odermatt A, Radpour R, Pasch A. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor-α. *Atherosclerosis*. 2016;251:404-414. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044.
99. Aghagolzadeh P, Radpour R, Bachtler M, van Goor H, Smith ER, Lister A, Odermatt A, Feelisch M, Pasch A. Hydrogen sulfide attenuates calcification of vascular smooth muscle cells via KEAP1/NRF2/NQO1 activation. *Atherosclerosis*. 2017;265:78-86. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.012.
100. Viegas CSB, Santos L, Macedo AL, Matos AA, Silva AP, Neves PL, Staes A, Gevaert K, Morais R, Vermeer C, Schurgers L, Simes DC. Chronic Kidney Disease Circulating Calciprotein Particles and Extracellular Vesicles Promote Vascular Calcification: A Role for GRP (Gla-Rich Protein). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(3):575-587. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310578
101. Шишкова Д.К., Великанова Е.А., Кривкина Е.О., Миронов А.В., Кудрявцева Ю.А., Кутихин А.Г. Токсическое действие кальций-фосфатных бионов на адвентицию брюшной аорты крыс. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;32(3):37-43.
102. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(6):392-404. https://doi.org/10.1038/nri3671
103. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*. 2014;41(1):21-35. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013
104. Gasteiger G, Rudensky AY. Interactions between innate and adaptive lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(9):631-9. https://doi.org/10.1038/nri3726
105. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:643-75. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112220
106. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem*. 2016;60(3):275-301. https://doi.org/10.1042/EBC20160017
107. 101. Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(6):327-340. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0326-7
108. Nemeth T, Sperandio M, Mocsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(4):253-275. https://doi.org/10.1038/s41573-019-0054-z
109. Schloss MJ, Swirski FK, Nahrendorf M. Modifiable Cardiovascular Risk, Hematopoiesis, and Innate Immunity. *Circ Res*. 2020;126(9):1242-1259. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315936
110. Poller WC, Nahrendorf M, Swirski FK. Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020;126(8):1061-1085. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315895.
111. Herrmann M, Schafer C, Heiss A, Graber S, Kinkeldey A, Buscher A, Schmitt MM, Bornemann J, Nimmerjahn F, Herrmann M, Helming L, Gordon S, Jahnen-Dechent W. Clearance of fetuin-A--containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res*. 2012;111(5):575-84. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261479
112. Hyun YM, Lefort CT, Kim M. Leukocyte integrins and their ligand interactions. *Immunol Res*. 2009;45(2-3):195-208. https://doi.org/10.1007/s12026-009-8101-1
113. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2015;107(3):331-9. https://doi.org/10.1093/cvr/cvv154
114. Allen S, Moran N. Cell Adhesion Molecules: Therapeutic Targets for Inhibition of Inflammatory States. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(6):563-71. https://doi.org/10.1055/s-0035-1556588
115. Dustin ML. Integrins and Their Role in Immune Cell Adhesion. *Cell*. 2019;177(3):499-501. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.038
116. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017;23(3):279-287. https://doi.org/10.1038/nm.4294
117. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134-147. https://doi.org/10.1038/nri.2017.105
118. Thalin C, Hisada Y, Lundstrom S, Mackman N, Wallen H. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(9):1724-1738. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312463
119. Doring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights. *Circ Res*. 2020;126(9):1228-1241. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315931
120. Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood*. 2019;133(20):2178-2185. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530
121. Jimenez-Alcazar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, Bilyy R, Krenn V, Renne C, Renne T, Kluge S, Panzer U, Mizuta R, Mannherz HG, Kitamura D, Herrmann M, Napirei M, Fuchs TA. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science*. 2017;358(6367):1202-1206. https://doi.org/10.1126/science.aam8897
122. Franck G, Mawson TL, Folco EJ, Molinaro R, Ruvkun V, Engelbertsen D, Liu X, Tesmenitsky Y, Shvartz E, Sukhova GK, Michel JB, Nicoletti A, Lichtman A, Wagner D, Croce KJ, Libby P. Roles of PAD4 and NETosis in Experimental Atherosclerosis and Arterial Injury: Implications for Superficial Erosion. *Circ Res*. 2018;123(1):33-42. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312494
123. Becker RC, Sexton T, Smyth SS. Translational Implications of Platelets as Vascular First Responders. *Circ Res*. 2018;122(3):506-522. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310939
124. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):166-179. https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0
125. Aslan JE. Platelet Proteomes, Pathways, and Phenotypes as Informants of Vascular Wellness and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(3):999-1011. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314647
126. Duvernay MT, Temple KJ, Maeng JG, Blobaum AL, Stauffer SR, Lindsley CW, Hamm HE. Contributions of Protease-Activated Receptors PAR1 and PAR4 to Thrombin-Induced GPIIbIIIa Activation in Human Platelets. *Mol Pharmacol*. 2017;91(1):39-47. https://doi.org/10.1124/mol.116.106666
127. Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:2712. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02712

128. Lin YC, Ko YC, Hung SC, Lin YT, Lee JH, Tsai JY, Kung PH, Tsai MC, Chen YF, Wu CC. Selective Inhibition of PAR4 (Protease-Activated Receptor 4)-Mediated Platelet Activation by a Synthetic Nonanticoagulant Heparin Analog. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):694-703. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311758
129. Puhm F, Boilard E, Machlus KR. Platelet Extracellular Vesicles: Beyond the Blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):87-96. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314644
130. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, Alden E, Patel-Hett SR, Battinelli E, Klement GL, Sola-Visner M, Italiano JE Jr. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood*. 2009;113(5):1112-21. https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-163832
131. Arraud N, Linares R, Tan S, Gounou C, Pasquet JM, Mornet S, Brisson AR. Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):614-27. https://doi.org/10.1111/jth.12554
132. Aatonen MT, Ohman T, Nyman TA, Laitinen S, Gronholm M, Siljander PR. Isolation and characterization of platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2014;3:24692. https://doi.org/10.3402/jev.v3.24692
133. French SL, Butov KR, Allaeys I, Canas J, Morad G, Davenport P, Laroche A, Trubina NM, Italiano JE, Moses MA, Sola-Visner M, Boilard E, Panteleev MA, Machlus KR. Platelet-derived extracellular vesicles infiltrate and modify the bone marrow during inflammation. *Blood Adv*. 2020;4(13):3011-3023. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001758
134. Milioli M, Ibanez-Vea M, Sidoli S, Palmisano G, Careri M, Larsen MR. Quantitative proteomics analysis of platelet-derived microparticles reveals distinct protein signatures when stimulated by different physiological agonists. *J Proteomics*. 2015;121:56-66. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.03.013
135. Nomura S, Uehata S, Saito S, Osumi K, Ozeki Y, Kimura Y. Enzyme immunoassay detection of platelet-derived microparticles and RANTES in acute coronary syndrome. Thromb Haemost. 2003;89(3):506-12.
136. Chiva-Blanch G, Laake K, Myhre P, Bratseth V, Arnesen H, Solheim S, Badimon L, Seljeflot I. Platelet-, monocyte-derived and tissue factor-carrying circulating microparticles are related to acute myocardial infarction severity. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172558. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172558
137. Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost*. 2009;7(7):1057-66. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03455.x
138. Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X. Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2341-9. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207522
139. Boulanger CM, Loyer X, Rautou PE, Amabile N. Extracellular vesicles in coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(5):259-272. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.7
140. Ridger VC, Boulanger CM, Angelillo-Scherrer A, Badimon L, Blanc-Brude O, Bochaton-Piallat ML, Boilard E, Buzas EI, Caporali A, Dignat-George F, Evans PC, Lacroix R, Lutgens E, Ketelhuth DFJ, Nieuwland R, Toti F, Tunon J, Weber C, Hoefer IE. Microvesicles in vascular homeostasis and diseases. Position Paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology. *Thromb Haemost*. 2017;117(7):1296-1316. https://doi.org/10.1160/TH16-12-0943
141. Kuo WP, Tigges JC, Toxavidis V, Ghiran I. Red Blood Cells: A Source of Extracellular Vesicles. Methods Mol Biol. 2017;1660:15-22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7253-1_2
142. Thangaraju K, Neerukonda SN, Katneni U, Buehler PW. Extracellular Vesicles from Red Blood Cells and Their Evolving Roles in Health, Coagulopathy and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):153. https://doi.org/10.3390/ijms22010153
143. Pernow J, Mahdi A, Yang J, Zhou Z. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115(11):1596-1605. https://doi.org/10.1093/cvr/cvz156
144. Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A Comprehensive Review on Eryptosis. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(5):1977-2000. https://doi.org/10.1159/000447895
145. Qadri SM, Bissinger R, Solh Z, Oldenborg PA. Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho) physiological implications of programmed cell death of erythrocytes. *Blood Rev*. 2017;31(6):349-361. https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.06.001
146. Bonan NB, Steiner TM, Kuntsevich V, Virzi GM, Azevedo M, Nakao LS, Barreto FC, Ronco C, Thijssen S, Kotanko P, Pecoits-Filho R, Moreno-Amaral AN. Uremic Toxicity-Induced Eryptosis and Monocyte Modulation: The Erythrophagocytosis as a Novel Pathway to Renal Anemia. *Blood Purif*. 2016;41(4):317-23. https://doi.org/10.1159/000443784
147. Tozoni SS, Dias GF, Bohnen G, Grobe N, Pecoits-Filho R, Kotanko P, Moreno-Amaral AN. Uremia and Hypoxia Independently Induce Eryptosis and Erythrocyte Redox Imbalance. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53:794-804. https://doi.org/10.33594/000000173
148. Zhou Z, Mahdi A, Tratsiakovich Y, Zahoran S, Kovamees O, Nordin F, Uribe Gonzalez AE, Alvarsson M, Ostenson CG, Andersson DC, Hedin U, Hermesz E, Lundberg JO, Yang J, Pernow J. Erythrocytes From Patients With Type 2 Diabetes Induce Endothelial Dysfunction Via Arginase I. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):769-780. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.052
149. Yang J, Zheng X, Mahdi A, Zhou Z, Tratsiakovich Y, Jiao T, Kiss A, Kovamees O, Alvarsson M, Catrina SB, Lundberg JO, Brismar K, Pernow J. Red Blood Cells in Type 2 Diabetes Impair Cardiac Post-Ischemic Recovery Through an Arginase-Dependent Modulation of Nitric Oxide Synthase and Reactive Oxygen Species. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(4):450-463. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.03.006
150. Yang J, Gonon AT, Sjoquist PO, Lundberg JO, Pernow J. Arginase regulates red blood cell nitric oxide synthase and export of cardioprotective nitric oxide bioactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(37):15049-54. https://doi.org/10.1073/pnas.1307058110
151. Bor-Kucukatay M, Yalcin O, Gokalp O, Kipmen-Korgun D, Yesilkaya A, Baykal A, Ispir M, Senturk UK, Kaputlu I, Baskurt OK. Red blood cell rheological alterations in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000;22(4):267-75.
152. Merx MW, Gorressen S, van de Sandt AM, Cortese-Krott MM, Ohlig J, Stern M, Rassaf T, Godecke A, Gladwin MT, Kelm M. Depletion of circulating blood NOS3 increases severity of myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Basic Res Cardiol*. 2014;109(1):398. https://doi.org/10.1007/s00395-013-0398-1
153. Diederich L, Suvorava T, Sansone R, Keller TCS 4th, Barbarino F, Sutton TR, Kramer CM, Luckstadt W, Isakson BE, Gohlke H, Feelisch M, Kelm M, Cortese-Krott MM. On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability. *Front Physiol*. 2018;9:332. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00332
154. Simmonds MJ, Detterich JA, Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology*. 2014;51(2-3):121-34. https://doi.org/10.3233/BIR-140653
155. McMahon TJ. Red Blood Cell Deformability, Vasoactive Mediators, and Adhesion. *Front Physiol*. 2019;10:1417. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01417
156. Gyawali P, Richards RS, Uba Nwose E. Erythrocyte morphology in metabolic syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(5):523-31. https://doi.org/10.1586/ehm.12.47
157. Belanger AM, Keggi C, Kanias T, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Effects of nitric oxide and its congeners on sickle red blood cell deformability. *Transfusion*. 2015;55(10):2464-72. https://doi.org/10.1111/trf.13134
158. Gallagher PG. Disorders of erythrocyte hydration. *Blood*. 2017;130(25):2699-2708. https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-590810
159. Caulier A, Rapetti-Mauss R, Guizouarn H, Picard V, Garcon L, Badens C. Primary red cell hydration disorders: Pathogenesis and diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2018;40 Suppl 1:68-73. https://doi.org/10.1111/ijlh.12820
160. Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Мухамадияров Р.А., Великанова Е.А. Детекция окислительного стресса в артериальных эндотелиальных клетках человека при воздействии кальций-фосфатных бионов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65(1): 70-78. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.70-78.

References:

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J *Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-1788. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7
3. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2017;248:382-388. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.106
4. Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002545. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002545
5. Crowe F, Zemedikun DT, Okoth K, Adderley NJ, Rudge G, Sheldon M, Nirantharakumar K, Marshall T. Comorbidity phenotypes and risk of mortality in patients with ischaemic heart disease in the UK. *Heart.* 2020;106(11):810-816. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316091
6. Cruz-Ávila HA, Vallejo M, Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Comorbidity Networks in Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.* 2020;11:1009. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01009
7. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(8):967-73. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00104-2
8. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005;112(17):2627-33. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198
9. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2008;156(3):556-63. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.016
10. Larsson TE, Olauson H, Hagstrom E, Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):333-9. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196675
11. McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, Gallagher H, Rafiq M, Jones S. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *PLoS One.* 2013;8(9):e74996. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074996
12. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, Loehr LR, Astor BC, Coresh J, Folsom AR. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):756-64. https://doi.org/10.3945/ajcn.114.085167
13. Rohrmann S, Garmo H, Malmstrom H, Hammar N, Jungner I, Walldius G, Van Hemelrijck M. Association between serum calcium concentration and risk of incident and fatal cardiovascular disease in the prospective AMORIS study. *Atherosclerosis.* 2016;251:85-93. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.004
14. Reid IR, Gamble GD, Bolland MJ. Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. *J Intern Med.* 2016;279(6):524-40. https://doi.org/10.1111/joim.12464
15. Campos-Obando N, Lahousse L, Brusselle G, Stricker BH, Hofman A, Franco OH, Uitterlinden AG, Zillikens MC. Serum phosphate levels are related to all-cause, cardiovascular and COPD mortality in men. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(9):859-871. https://doi.org/10.1007/s10654-018-0407-7
16. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5 Suppl 1:S23-30. https://doi.org/10.2215/CJN.05910809
17. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257-72. https://doi.org/ 10.2215/CJN.09750913
18. Moe SM. Calcium Homeostasis in Health and in Kidney Disease. *Compr Physiol.* 2016;6(4):1781-1800. https://doi.org/ 10.1002/cphy.c150052
19. Peacock M. Phosphate Metabolism in Health and Disease. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(1):3-15. https://doi.org/ 10.1007/s00223-020-00686-3
20. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Ionized Calcium and Risk of Cardiovascular Disease: 106 774 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2021;67(1):265-275. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa245
21. Ginsberg C, Houben AJHM, Malhotra R, Berendschot TTJM, Dagnelie PC, Kooman JP, Webers CA, Stehouwer CDA, Ix JH. Serum Phosphate and Microvascular Function in a Population-Based Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1626-1633. https://doi.org/10.2215/CJN.02610319
22. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, Hildebrand K, Fung M, Verma S, Lonn EM. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation.* 2011;123(2):163-9. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953653
23. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1-46. https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014
24. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 1998;136(3):480-90. https://doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70224-8
25. Reffelmann T, Ittermann T, Dorr M, Volzke H, Reinthaler M, Petersmann A, Felix SB. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis.* 2011;219(1):280-4. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.038
26. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, van der Harst P, Geleijnse JM, Feskens EJ, Navis G, Bakker SJ; PREVEND Study Group. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1299-306. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.054114
27. Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, Yan W, Dai K. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(3):e57720. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057720
28. Adebamowo SN, Jimenez MC, Chiuve SE, Spiegelman D, Willett WC, Rexrode KM. Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke.* 2014;45(10):2881-6. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005917
29. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(10):1035-1043. https://doi.org/10.1007/s10654-016-0164-4
30. Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MJ, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002707. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002707
31. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(9):873-882. https://doi.org/10.1007/s10654-018-0388-6
32. Rodriguez-Ortiz ME, Gomez-Delgado F, Arenas de Larriva AP, Canalejo A, Gomez-Luna P, Herencia C, Lopez-Moreno J, Rodriguez M, Lopez-Miranda J, Almaden Y. Serum Magnesium is associated with Carotid Atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk (CORDIOPREV Study). *Sci Rep.* 2019;9(1):8013. https://doi.org/10.1038/s41598-019-44322-z
33. Rooney MR, Alonso A, Folsom AR, Michos ED, Rebholz CM, Misialek JR, Chen LY, Dudley S, Lutsey PL. Serum magnesium and the incidence

of coronary artery disease over a median 27 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(1):52-60. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz256
34. Li Q, Chen Q, Zhang H, Xu Z, Wang X, Pang J, Ma J, Ling W, Li D. Associations of serum magnesium levels and calcium-magnesium ratios with mortality in patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab.* 2020;46(5):384-391. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.003
35. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Wheeler DC, Stolina M, Dehmel B, Goodman WG, Floege J; Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation.* 2015;132(1):27-39. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876
36. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(12):856-866. https://doi.org/10.7326/M16-1165
37. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;319(15):1600-1612. https://doi.org/10.1001/jama.2017.21640
38. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, Yelangi A, Sundus S, Bachuwa G, Alkotob ML, Manson JE. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(8):765-776. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870
39. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schafer C, Jahnen-Dechent W. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J Biol Chem.* 2008;283(21):14815-25. https://doi.org/10.1074/jbc.M709938200
40. Back M, Aranyi T, Cancela ML, Carracedo M, Conceicao N, Leftheriotis G, Macrae V, Martin L, Nitschke Y, Pasch A, Quaglino D, Rutsch F, Shanahan C, Sorribas V, Szeri F, Valdivielso P, Vanakker O, Kempf H. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med.* 2019;5:196. https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00196
41. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res.* 2004;95(11):1046-57. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000149165.99974.12
42. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):2-11. https://doi.org/10.1007/s00774-020-01175-1
43. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, Kobayashi Y, Furuya Y, Yasuda H, Fukuda C, Tsuda E. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):19-26. https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6
44. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2035-46. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64482-3
45. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, Karsenty G, Giachelli CM. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med.* 2002;196(8):1047-55. https://doi.org/10.1084/jem.20020911
46. Paloian NJ, Leaf EM, Giachelli CM. Osteopontin protects against high phosphate-induced nephrocalcinosis and vascular calcification. *Kidney Int.* 2016;89(5):1027-1036. https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.046
47. Orriss IR, Arnett TR, Russell RG. Pyrophosphate: a key inhibitor of mineralisation. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;28:57-68. https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.03.003
48. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renne T, Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13333-41. https://doi.org/10.1074/jbc.M210868200
49. Busch E, Hohenester E, Timpl R, Paulsson M, Maurer P. Calcium affinity, cooperativity, and domain interactions of extracellular EF-hands present in BM-40. *J Biol Chem.* 2000;275(33):25508-15. https://doi.org/10.1074/jbc.M001770200
50. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997;386(6620):78-81. https://doi.org/10.1038/386078a0
51. Viegas CS, Rafael MS, Enriquez JL, Teixeira A, Vitorino R, Luis IM, Costa RM, Santos S, Cavaco S, Neves J, Macedo AL, Willems BA, Vermeer C, Simes DC. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):399-408. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304823
52. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med.* 2013;19(4):217-26. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.008
53. Rafael MS, Cavaco S, Viegas CS, Santos S, Ramos A, Willems BA, Herfs M, Theuwissen E, Vermeer C, Simes DC. Insights into the association of Gla-rich protein and osteoarthritis, novel splice variants and γ-carboxylation status. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1636-46. https://doi.org/10.1002/mnfr.201300941
54. Tesfamariam B. Involvement of Vitamin K-Dependent Proteins in Vascular Calcification. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2019;24(4):323-333. https://doi.org/10.1177/1074248419838501
55. Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients.* 2020;12(2):583. https://doi.org/10.3390/nu12020583
56. Xiao H, Chen J, Duan L, Li S. Role of emerging vitamin K-dependent proteins: Growth arrest-specific protein 6, Gla-rich protein and periostin (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(3):1. https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4835
57. Heiss A, Pipich V, Jahnen-Dechent W, Schwahn D. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition. *Biophys J.* 2010;99(12):3986-95. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.10.030
58. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schafer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res.* 2011;108(12):1494-509. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260
59. Wu CY, Young L, Young D, Martel J, Young JD. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. *PLoS One.* 2013;8(9):e75501. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075501
60. Rochette CN, Rosenfeldt S, Heiss A, Narayanan T, Ballauff M, Jahnen-Dechent W. A shielding topology stabilizes the early stage protein-mineral complexes of fetuin-A and calcium phosphate: a time-resolved small-angle X-ray study. *Chembiochem.* 2009;10(4):735-40. https://doi.org/10.1002/cbic.200800719
61. Chen X, Zhang Y, Chen Q, Li Q, Li Y, Ling W. Lower Plasma Fetuin-A Levels Are Associated With a Higher Mortality Risk in Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(11):2213-2219. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309700
62. Peng W, Zhang C, Wang Z, Yang W. Prediction of all-cause mortality with hypoalbuminemia in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biomarkers.* 2019;24(7):631-637. https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1652686
63. Xie WM, Ran LS, Jiang J, Chen YS, Ji HY, Quan XQ. Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(5):e13091. https://doi.org/10.1111/eci.13091
64. Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, Lundgren J, Sabin CA, Phillips AN, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Albumin and Incident Cardiovascular Disease: Results From the CGPS and an Updated Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(2):473-482. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313681
65. Seidu S, Kunutsor SK, Khunti K. Serum albumin, cardiometabolic and other adverse outcomes: systematic review and meta-analyses of 48 published observational cohort studies involving 1,492,237 participants. *Scand Cardiovasc J.* 2020;54(5):280-293. doi: 10.1080/14017431.2020.1762918
66. Pignatelli P, Farcomeni A, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Serum albumin and risk of cardiovascular events in primary and secondary prevention: a systematic review of observational studies and Bayesian meta-regression analysis. *Intern Emerg Med.* 2020;15(1):135-143. https://doi.org/10.1007/s11739-019-02204-2

67. Pruijm M, Lu Y, Megdiche F, Piskunowicz M, Milani B, Stuber M, Bachtler M, Vogt B, Burnier M, Pasch A. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2017;35(10):2044-2052. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001406
68. Nakazato J, Hoshide S, Wake M, Miura Y, Kuro-O M, Kario K. Association of calciprotein particles measured by a new method with coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: A cross-sectional study. *J Cardiol.* 2019;74(5):428-435. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.04.008
69. Kutikhin A. G., Shishkova D. K., Khryachkova O. N., Frolov A. V., Shabaev A. R., Zagorodnikov N. I., Markova V. E., Bogdanov L. A., Osyaev N. Yu.,Indukaeva E. V., Gruzdeva O. V. Formation of calcium phosphate bions in patientswith carotid and coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(12):3881. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3881
70. Eelderink C, Te Velde-Keyzer CA, Frenay AS, Vermeulen EA, Bachtler M, Aghagolzadeh P, van Dijk PR, Gansevoort RT, Vervloet MG, Hillebrands JL, Bakker SJL, van Goor H, Pasch A, de Borst MH; NIGRAM2+ consortium. Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVEND Study. Arterioscler *Thromb Vasc Biol.* 2020;40(8):1942-1951. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314187
71. Keyzer CA, de Borst MH, van den Berg E, Jahnen-Dechent W, Arampatzis S, Farese S, Bergmann IP, Floege J, Navis G, Bakker SJ, van Goor H, Eisenberger U, Pasch A. Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):239-48. https://doi.org/10.1681/ASN.2014070670
72. Dahle DO, Asberg A, Hartmann A, Holdaas H, Bachtler M, Jenssen TG, Dionisi M, Pasch A. Serum Calcification Propensity Is a Strong and Independent Determinant of Cardiac and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(1):204-12. https://doi.org/10.1111/ajt.13443
73. Pasch A, Block GA, Bachtler M, Smith ER, Jahnen-Dechent W, Arampatzis S, Chertow GM, Parfrey P, Ma X, Floege J. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):315-322. https://doi.org/10.2215/CJN.04720416
74. Bostom A, Pasch A, Madsen T, Roberts MB, Franceschini N, Steubl D, Garimella PS, Ix JH, Tuttle KR, Ivanova A, Shireman T, Gohh R, Merhi B, Jarolim P, Kusek JW, Pfeffer MA, Liu S, Eaton CB. Serum Calcification Propensity and Fetuin-A: Biomarkers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol.* 2018;48(1):21-31. https://doi.org/10.1159/000491025
75. Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, Dobre MA, Chen J, Hsu CY, Leonard MB, Go AS, Rao PS, Lash JP, Townsend RR, Feldman HI, de Boer IH, Block GA, Wolf M, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):806-814. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.024
76. Bundy JD, Cai X, Mehta RC, Scialla JJ, de Boer IH, Hsu CY, Go AS, Dobre MA, Chen J, Rao PS, Leonard MB, Lash JP, Block GA, Townsend RR, Feldman HI, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1562-1571. https://doi.org/10.2215/CJN.04710419
77. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, Mark DB, Rozema T, Nahin RL, Lindblad L, Lewis EF, Drisko J, Lee KL; TACT Investigators. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA.* 2013;309(12):1241-50. https://doi.org/10.1001/jama.2013.2107
78. Escolar E, Lamas GA, Mark DB, Boineau R, Goertz C, Rosenberg Y, Nahin RL, Ouyang P, Rozema T, Magaziner A, Nahas R, Lewis EF, Lindblad L, Lee KL. The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(1):15-24. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000663
79. Ujueta F, Arenas IA, Escolar E, Diaz D, Boineau R, Mark DB, Golden P, Lindblad L, Kim H, Lee KL, Lamas GA. The effect of EDTA-based chelation on patients with diabetes and peripheral artery disease in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *J Diabetes Complications.* 2019;33(7):490-494. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.04.005
80. Yamada H, Kuro-O M, Ishikawa SE, Funazaki S, Kusaka I, Kakei M, Hara K. Daily variability in serum levels of calciprotein particles and their association with mineral metabolism parameters: A cross-sectional pilot study. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(3):226-230. https://doi.org/10.1111/nep.12994
81. Avila MD, Escolar E, Lamas GA. Chelation therapy after the trial to assess chelation therapy: results of a unique trial. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(5):481-8. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000096
82. Quinones H, Hamdi T, Sakhaee K, Pasch A, Moe OW, Pak CYC. Control of metabolic predisposition to cardiovascular complications of chronic kidney disease by effervescent calcium magnesium citrate: a feasibility study. J *Nephrol.* 2019;32(1):93-100. https://doi.org/10.1007/s40620-018-0559-2
83. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Silver B, Pasch A, Bouchelouche P, Pedersen L, Rasmussen LM, Brandi L. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity-A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Kidney Int Rep.* 2016;2(3):380-389. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.12.008
84. Thiem U, Soellradl I, Robl B, Watorek E, Blum S, Dumfarth A, Marculescu R, Pasch A, Haller MC, Cejka D. The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clin Kidney J.* 2020;14(2):631-638. https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa154
85. Smith ER, Pan FFM, Hewitson TD, Toussaint ND, Holt SG. Effect of Sevelamer on Calciprotein Particles in Hemodialysis Patients: The Sevelamer Versus Calcium to Reduce Fetuin-A-Containing Calciprotein Particles in Dialysis (SCaRF) Randomized Controlled Trial. *Kidney Int Rep.* 2020;5(9):1432-1447. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.014
86. Pasch A, Farese S, Graber S, Wald J, Richtering W, Floege J, Jahnen-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1744-52. https://doi.org/10.1681/ASN.2012030240
87. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Velikanova E, Bogdanov L, Glushkova T, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8802. https://doi.org/10.3390/ijms21228802
88. Smith ER, Hewitson TD, Cai MMX, Aghagolzadeh P, Bachtler M, Pasch A, Holt SG. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci Rep.* 2017;7(1):5686. https://doi.org/10.1038/s41598-017-05474-y
89. Ruderman I, Smith ER, Toussaint ND, Hewitson TD, Holt SG. Longitudinal changes in bone and mineral metabolism after cessation of cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):113. https://doi.org/10.1186/s12882-018-0910-9
90. Cai MMX, Smith ER, Kent A, Huang L, Hewitson TD, McMahon LP, Holt SG. Calciprotein Particle Formation in Peritoneal Dialysis Effluent Is Dependent on Dialysate Calcium Concentration. *Perit Dial Int.* 2018;38(4):286-292. https://doi.org/10.3747/pdi.2017.00163
91. Bressendorff I, Hansen D, Pasch A, Holt SG, Schou M, Brandi L, Smith ER. The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers: post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;gfz234. https://doi.org/10.1093/ndt/gfz234
92. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovsky AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep.* 2016;6:27255. https://doi.org/10.1038/srep27255
93. Koppert S, Buscher A, Babler A, Ghallab A, Buhl EM, Latz E, Hengstler JG, Smith ER, Jahnen-Dechent W. Cellular Clearance and Biological Activity of Calciprotein Particles Depend on Their Maturation State and Crystallinity. *Front Immunol.* 2018;9:1991. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01991
94. Shishkova D, Velikanova E, Sinitsky M, Tsepokina A, Gruzdeva O,

Bogdanov L, Kutikhin A. Calcium Phosphate Bions Cause Intimal Hyperplasia in Intact Aortas of Normolipidemic Rats through Endothelial Injury. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5728. https://doi.org/10.3390/ijms20225728
95. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-636. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
96. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(9):1021-33. https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1207527
97. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016;248:97-109. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007
98. Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, Jackson C, Smith ER, Odermatt A, Radpour R, Pasch A. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor-α. *Atherosclerosis.* 2016;251:404-414. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044.
99. Aghagolzadeh P, Radpour R, Bachtler M, van Goor H, Smith ER, Lister A, Odermatt A, Feelisch M, Pasch A. Hydrogen sulfide attenuates calcification of vascular smooth muscle cells via KEAP1/NRF2/NQO1 activation. *Atherosclerosis.* 2017;265:78-86. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.012.
100. Viegas CSB, Santos L, Macedo AL, Matos AA, Silva AP, Neves PL, Staes A, Gevaert K, Morais R, Vermeer C, Schurgers L, Simes DC. Chronic Kidney Disease Circulating Calciprotein Particles and Extracellular Vesicles Promote Vascular Calcification: A Role for GRP (Gla-Rich Protein). Arterioscler *Thromb Vasc Biol.* 2018;38(3):575-587. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310578
101. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Yuzhalin A.E., Kudryavtseva Yu.A., Popova A.N., Russakov D.M., Kutikhin A.G. Lysosome-dependent cell death defines specific endothelial toxicity of calcium phosphate bions. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(4):12-21. (In Russ.) https://doi.org/10.15372/SSMJ20190402
102. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(6):392-404. https://doi.org/10.1038/nri3671
103. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity.* 2014;41(1):21-35. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013
104. Gasteiger G, Rudensky AY. Interactions between innate and adaptive lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(9):631-9. https://doi.org/10.1038/nri3726
105. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:643-75. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112220
106. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem*. 2016;60(3):275-301. https://doi.org/10.1042/EBC20160017
107. 101. Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(6):327-340. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0326-7
108. Nemeth T, Sperandio M, Mocsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(4):253-275. https://doi.org/10.1038/s41573-019-0054-z
109. Schloss MJ, Swirski FK, Nahrendorf M. Modifiable Cardiovascular Risk, Hematopoiesis, and Innate Immunity. *Circ Res.* 2020;126(9):1242-1259. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315936
110. Poller WC, Nahrendorf M, Swirski FK. Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020;126(8):1061-1085. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315895.
111. Herrmann M, Schafer C, Heiss A, Graber S, Kinkeldey A, Buscher A, Schmitt MM, Bornemann J, Nimmerjahn F, Herrmann M, Helming L, Gordon S, Jahnen-Dechent W. Clearance of fetuin-A--containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res.* 2012;111(5):575-84. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261479
112. Hyun YM, Lefort CT, Kim M. Leukocyte integrins and their ligand interactions. *Immunol Res.* 2009;45(2-3):195-208. https://doi.org/10.1007/s12026-009-8101-1
113. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107(3):331-9. https://doi.org/10.1093/cvr/cvv154
114. Allen S, Moran N. Cell Adhesion Molecules: Therapeutic Targets for Inhibition of Inflammatory States. Semin Thromb Hemost. 2015;41(6):563-71. https://doi.org/10.1055/s-0035-1556588
115. Dustin ML. Integrins and Their Role in Immune Cell Adhesion. *Cell.* 2019;177(3):499-501. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.038
116. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med.* 2017;23(3):279-287. https://doi.org/10.1038/nm.4294
117. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(2):134-147. https://doi.org/10.1038/nri.2017.105
118. Thalin C, Hisada Y, Lundstrom S, Mackman N, Wallen H. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(9):1724-1738. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312463
119. Doring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights. *Circ Res.* 2020;126(9):1228-1241. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315931
120. Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood.* 2019;133(20):2178-2185. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530
121. Jimenez-Alcazar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, Bilyy R, Krenn V, Renne C, Renne T, Kluge S, Panzer U, Mizuta R, Mannherz HG, Kitamura D, Herrmann M, Napirei M, Fuchs TA. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science.* 2017;358(6367):1202-1206. https://doi.org/10.1126/science.aam8897
122. Franck G, Mawson TL, Folco EJ, Molinaro R, Ruvkun V, Engelbertsen D, Liu X, Tesmenitsky Y, Shvartz E, Sukhova GK, Michel JB, Nicoletti A, Lichtman A, Wagner D, Croce KJ, Libby P. Roles of PAD4 and NETosis in Experimental Atherosclerosis and Arterial Injury: Implications for Superficial Erosion. *Circ Res.* 2018;123(1):33-42. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312494
123. Becker RC, Sexton T, Smyth SS. Translational Implications of Platelets as Vascular First Responders. *Circ Res.* 2018;122(3):506-522. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310939
124. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166-179. https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0
125. Aslan JE. Platelet Proteomes, Pathways, and Phenotypes as Informants of Vascular Wellness and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(3):999-1011. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314647
126. Duvernay MT, Temple KJ, Maeng JG, Blobaum AL, Stauffer SR, Lindsley CW, Hamm HE. Contributions of Protease-Activated Receptors PAR1 and PAR4 to Thrombin-Induced GPIIbIIIa Activation in Human Platelets. *Mol Pharmacol*. 2017;91(1):39-47. https://doi.org/10.1124/mol.116.106666
127. Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:2712. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02712
128. Lin YC, Ko YC, Hung SC, Lin YT, Lee JH, Tsai JY, Kung PH, Tsai MC, Chen YF, Wu CC. Selective Inhibition of PAR4 (Protease-Activated Receptor 4)-Mediated Platelet Activation by a Synthetic Nonanticoagulant Heparin Analog. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):694-703. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311758
129. Puhm F, Boilard E, Machlus KR. Platelet Extracellular Vesicles: Beyond the Blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):87-96. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314644
130. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, Alden E, Patel-Hett SR, Battinelli E, Klement GL, Sola-Visner M, Italiano JE Jr. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood.* 2009;113(5):1112-21. https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-163832
131. Arraud N, Linares R, Tan S, Gounou C, Pasquet JM, Mornet S, Brisson AR. Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *J Thromb Haemost.* 2014;12(5):614-27. https://doi.org/10.1111/jth.12554
132. Aatonen MT, Ohman T, Nyman TA, Laitinen S, Gronholm M, Siljander PR. Isolation and characterization of platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2014;3:24692. https://doi.org/10.3402/jev.v3.24692
133. French SL, Butov KR, Allaeys I, Canas J, Morad G, Davenport P, Laroche A, Trubina NM, Italiano JE, Moses MA, Sola-Visner M, Boilard E, Panteleev MA, Machlus KR. Platelet-derived extracellular

vesicles infiltrate and modify the bone marrow during inflammation. *Blood Adv.* 2020;4(13):3011-3023. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001758
134. Milioli M, Ibanez-Vea M, Sidoli S, Palmisano G, Careri M, Larsen MR. Quantitative proteomics analysis of platelet-derived microparticles reveals distinct protein signatures when stimulated by different physiological agonists. *J Proteomics.* 2015;121:56-66. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.03.013
135. Nomura S, Uehata S, Saito S, Osumi K, Ozeki Y, Kimura Y. Enzyme immunoassay detection of platelet-derived microparticles and RANTES in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):506-12.
136. Chiva-Blanch G, Laake K, Myhre P, Bratseth V, Arnesen H, Solheim S, Badimon L, Seljeflot I. Platelet-, monocyte-derived and tissue factor-carrying circulating microparticles are related to acute myocardial infarction severity. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172558. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172558
137. Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost.* 2009;7(7):1057-66. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03455.x
138. Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X. Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(12):2341-9. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207522
139. Boulanger CM, Loyer X, Rautou PE, Amabile N. Extracellular vesicles in coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(5):259-272. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.7
140. Ridger VC, Boulanger CM, Angelillo-Scherrer A, Badimon L, Blanc-Brude O, Bochaton-Piallat ML, Boilard E, Buzas EI, Caporali A, Dignat-George F, Evans PC, Lacroix R, Lutgens E, Ketelhuth DFJ, Nieuwland R, Toti F, Tunon J, Weber C, Hoefer IE. Microvesicles in vascular homeostasis and diseases. Position Paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology. *Thromb Haemost.* 2017;117(7):1296-1316. https://doi.org/10.1160/TH16-12-0943
141. Kuo WP, Tigges JC, Toxavidis V, Ghiran I. Red Blood Cells: A Source of Extracellular Vesicles. *Methods Mol Biol.* 2017;1660:15-22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7253-1_2
142. Thangaraju K, Neerukonda SN, Katneni U, Buehler PW. Extracellular Vesicles from Red Blood Cells and Their Evolving Roles in Health, Coagulopathy and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):153. https://doi.org/10.3390/ijms22010153
143. Pernow J, Mahdi A, Yang J, Zhou Z. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2019;115(11):1596-1605. https://doi.org/10.1093/cvr/cvz156
144. Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A Comprehensive Review on Eryptosis. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(5):1977-2000. https://doi.org/10.1159/000447895
145. Qadri SM, Bissinger R, Solh Z, Oldenborg PA. Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho)physiological implications of programmed cell death of erythrocytes. *Blood Rev.* 2017;31(6):349-361. https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.06.001
146. Bonan NB, Steiner TM, Kuntsevich V, Virzi GM, Azevedo M, Nakao LS, Barreto FC, Ronco C, Thijssen S, Kotanko P, Pecoits-Filho R, Moreno-Amaral AN. Uremic Toxicity-Induced Eryptosis and Monocyte Modulation: The Erythrophagocytosis as a Novel Pathway to Renal Anemia. *Blood Purif.* 2016;41(4):317-23. https://doi.org/10.1159/000443784
147. Tozoni SS, Dias GF, Bohnen G, Grobe N, Pecoits-Filho R, Kotanko P, Moreno-Amaral AN. Uremia and Hypoxia Independently Induce Eryptosis and Erythrocyte Redox Imbalance. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53:794-804. https://doi.org/10.33594/000000173
148. Zhou Z, Mahdi A, Tratsiakovich Y, Zahoran S, Kovamees O, Nordin F, Uribe Gonzalez AE, Alvarsson M, Ostenson CG, Andersson DC, Hedin U, Hermesz E, Lundberg JO, Yang J, Pernow J. Erythrocytes From Patients With Type 2 Diabetes Induce Endothelial Dysfunction Via Arginase I. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(7):769-780. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.052
149. Yang J, Zheng X, Mahdi A, Zhou Z, Tratsiakovich Y, Jiao T, Kiss A, Kovamees O, Alvarsson M, Catrina SB, Lundberg JO, Brismar K, Pernow J. Red Blood Cells in Type 2 Diabetes Impair Cardiac Post-Ischemic Recovery Through an Arginase-Dependent Modulation of Nitric Oxide Synthase and Reactive Oxygen Species. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(4):450-463. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.03.006
150. Yang J, Gonon AT, Sjoquist PO, Lundberg JO, Pernow J. Arginase regulates red blood cell nitric oxide synthase and export of cardioprotective nitric oxide bioactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(37):15049-54. https://doi.org/10.1073/pnas.1307058110
151. Bor-Kucukatay M, Yalcin O, Gokalp O, Kipmen-Korgun D, Yesilkaya A, Baykal A, Ispir M, Senturk UK, Kaputlu I, Baskurt OK. Red blood cell rheological alterations in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000;22(4):267-75.
152. Merx MW, Gorressen S, van de Sandt AM, Cortese-Krott MM, Ohlig J, Stern M, Rassaf T, Godecke A, Gladwin MT, Kelm M. Depletion of circulating blood NOS3 increases severity of myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Basic Res Cardiol.* 2014;109(1):398. https://doi.org/10.1007/s00395-013-0398-1
153. Diederich L, Suvorava T, Sansone R, Keller TCS 4th, Barbarino F, Sutton TR, Kramer CM, Luckstadt W, Isakson BE, Gohlke H, Feelisch M, Kelm M, Cortese-Krott MM. On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability. *Front Physiol.* 2018;9:332. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00332
154. Simmonds MJ, Detterich JA, Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology.* 2014;51(2-3):121-34. https://doi.org/10.3233/BIR-140653
155. McMahon TJ. Red Blood Cell Deformability, Vasoactive Mediators, and Adhesion. *Front Physiol.* 2019;10:1417. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01417
156. Gyawali P, Richards RS, Uba Nwose E. Erythrocyte morphology in metabolic syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2012;5(5):523-31. https://doi.org/10.1586/ehm.12.47
157. Belanger AM, Keggi C, Kanias T, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Effects of nitric oxide and its congeners on sickle red blood cell deformability. *Transfusion.* 2015;55(10):2464-72. https://doi.org/10.1111/trf.13134
158. Gallagher PG. Disorders of erythrocyte hydration. *Blood.* 2017;130(25):2699-2708. https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-590810
159. Caulier A, Rapetti-Mauss R, Guizouarn H, Picard V, Garcon L, Badens C. Primary red cell hydration disorders: Pathogenesis and diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 2018;40 Suppl 1:68-73. https://doi.org/10.1111/ijlh.12820
160. A.G. Kutikhin, D.K. Shishkova, R.A. Mukhamadiyarov, E.A. Velikanova. Detection of oxidative stress induced by calcium phosphate bions in human arterial endothelial cells. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy).* (In Russ.). 2021; 65(1): 70-78. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.70-78.

Сведения об авторе

***Кутихин Антон Геннадьевич**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).*
***ORCID:** 0000-0001-8679-4857*

Author

***Dr. Anton G. Kutikhin**, MD, PhD, Head of the Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).*
***ORCID:** 0000-0001-8679-4857*

Статья поступила:11.05.2021г.
Принята в печать:31.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 11.05.2021
Accepted: 31.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-6-2-103-115

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ПОТЕНЦИАЛЬНО МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ

ОЛЕСИН А.И., * КОНСТАНТИНОВА И.В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В настоящее время около 34 миллионов человек во всем мире страдают фибрилляцией предсердий, причем к 2060 году прогнозируется удвоение их количества. Несмотря на разработанные в последние годы принципы терапии различных клинических форм фибрилляции предсердий, ее возникновение связано с повышенным риском развития осложнений, таких, как системные тромбоэмболии, прогрессирование сердечной недостаточности, инсульт, инфаркт миокарда и т.д. Фибрилляция предсердий, из-за высокого риска инвалидизации и смертности, представляет собой как социальную, так и экономическую проблему для здравоохранения большинства стран мира, в том числе обусловленную значительными финансовыми затратами, направленными на ее лечение.

Основной целью как российского, так и здравоохранения других стран является снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время комитетом ВОЗ ожирение, представленное в большинстве случаев метаболическим синдромом, а также фибрилляция предсердий названы «эпидемиями XXI века». Фибрилляция предсердий, однажды развившись, практически всегда рецидивирует, переходя, в конечном итоге, из пароксизмальной или персистирующей в перманентную форму. Известны многочисленные причины и факторы риска развития фибрилляции предсердий, однако наиболее частой причиной является метаболический синдром. В настоящем обзоре представлен анализ потенциальных предикторов развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: влияние абдоминального ожирения и избыточного индекса массы тела, артериальной гипертензии, гипергликемии и гиперлипидемии, роль воспаления перикардиальной жировой ткани, влияние обструктивного апноэ во время сна, злоупотребления алкоголем, кофе, энергетическими напитками, табакокурением. Обсуждаются электрофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом, риск развития фибрилляции предсердий, а также основные направления первичной профилактики этой аритмии.

Ключевые слова: метаболический синдром, первичная профилактика, фибрилляции предсердий.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Олесин А.И., Константинова И.В. Первичная профилактика фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: роль коррекции потенциально модифицируемых факторов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(2): 103-115. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-103-115

Корреспонденцию адресовать:

Олесин Александр Иосифович. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41, e-mail: olesin58@mail.ru

© Олесин А.И. и др.

REVIEW ARTICLES

PRIMARY PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: CORRECTION OF MODIFIABLE RISK FACTORS

ALEXANDER I. OLESIN **, IRINA V. KONSTANTINOVA

Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

English ▶

Abstract

Currently, around 34 million people worldwide suffer from atrial fibrillation (AF), with the number projected to double by 2060. Despite the treatment of AF has been significantly improved during the recent years, AF is still associated with an increased risk of severe complications such as systemic thromboembolism, progression of heart failure, stroke, and myocardial infarction. Due to a high risk of disability and mortality, AF represent a major socioeconomic problem for the healthcare in most countries, also because of related financial costs. Obesity, most often represented by metabolic syndrome, is widely recognized as an epidemic of the XXI century. Here we review the features of AF development in patients with metabolic syndrome, suggesting novel avenues for the primary prevention of AF.

Keywords: metabolic syndrome, primary prevention, atrial fibrillation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexander I. Olesin, Irina V. Konstantinova. Primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome: correction of modifiable risk factors. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(2):103-115 . (In Russ.). https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-103-115

***Corresponding author:**

Dr. Alexander I. Olesin. 41 Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation, e-mail: olesin58@mail.ru

© Dr. Alexander I. Olesin et al.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто регистрируемой аритмией, причем ее возникновение связано с высоким риском смертности, развития инсульта и других осложнений [1]. ФП, однажды развившись, практически всегда рецидивирует, переходя, в конечном итоге, из пароксизмальной или персистирующей в перманентную форму [1]. Известны многочисленные причины и факторы риска развития ФП, такие, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, пороки сердца, различные клинические варианты течения ишемической болезни сердца, гипертиреоз, злоупотребление алкоголем, обструктивное апноэ во сне, электролитный и/или вегетативный дисбаланс и т.д. [1,2,3,4]. Наиболее частой причиной развития ФП является метаболический синдром (МС), включающий совокупность таких потенциальных факторов риска ее возникновения, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия и гиперлипидемия [1,4].

В последние годы во всем мире ожирение достигло масштабов пандемии: в среднем у 2 миллиардов людей был выявлен избыточный вес, из которых у 650 миллионов – абдоминальное ожирение, представленное в большинстве случаев МС [5], причем в России этот синдром регистрируется в среднем у 30% взрослых пациентов [6]. Во многих странах наблюдается экспоненциальный прирост развития как ФП, так и количества пациентов с МС. В Европе прогнозируется увеличение пациентов с ФП с 8,8 миллиона в 2010 году до 17,9 миллиона в 2060 году [7]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время МС являлся причиной около 35% из всех случаев ФП [1,3,6,8].

В связи с вышеизложенным, выявление больных МС с потенциальным риском развития ФП и определение принципов ее первичной профилактики, является одной их актуальных проблем современной клинической медицины.

Метаболический синдром, его компоненты и фибрилляция предсердий: патогенетическая взаимосвязь

Основой развития МС является первичная, генетически детерминированная инсулинорезистентность и сопутствующая гиперинсулинемия. Термин МС был впервые предложен M. Hanefeld и W. Leoonardt (1981) в результате обобщения разнообразных метаболических нарушений у пациентов с избыточным весом и ожирением [4,6]. В 1988 г. G. Reaven описал причину развития МС – наличие резистентности к инсулину [4,6]. В последние годы было предложено 7, в ряде случаев альтернативных, критериев диагностики этого синдрома [4,6].

В настоящее время диагностика МС основывается на следующих критериях, включающих основной и дополнительные признаки [4]*:

Основной признак: абдоминальный тип ожирения с окружностью талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

артериальная гипертензия – артериальное давление > 130/85 мм рт. ст. или поддержание уровня артериального давления в пределах нормальных значений при использовании гипотензивных средств;

содержание триглицеридов плазмы крови >1,7 ммоль/л;

содержание холестерина липопротеидов высокой плотности плазмы крови <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин;

содержание холестерина липопротеидов низкой плотности плазмы крови >3,0 ммоль/л;

гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л);

нарушение толерантности к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л.

Наличие основного признака и двух дополнительных критериев подтверждают диагноз МС.

Патофизиологическая основа взаимосвязи формирования ФП у больных МС сложна и многофакторна, причем в большинстве случаев наблюдается линейная закономерность между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и частотой развития этой аритмии [2,3,8,9]. В ряде исследований было показано, что увеличение ИМТ на 1 кг/м^2, при исходных его значениях более 30 кг/м^2, приводило к возрастанию риска развития ФП на 4% и более в год, независимо от пола, наличия сахарного диабета и артериальной гипертензии [8,9].

У больных МС наблюдается «парадокс ожирения», проявляющийся низкой смертностью, несмотря на увеличение ИМТ и наличие различных форм ФП [8,9,10]. По данным длительных проспективных исследований, низкая летальность пациентов как с избыточным весом (с ИМТ 25–29 кг/м^2), так и абдоминальным ожирением (с ИМТ 30–35 кг/м^2 и более) наблюдалась при выявлении не только ФП, но и различных других заболеваний кардиоваскулярной системы [10,11,12].

Абдоминальное ожирение и избыточный ИМТ у больных МС вызывает увеличение общего объема крови, минутного объема и сердечного выброса, что приводит к гипертрофии левого желудочка, к развитию его диастолической дисфункции и дилатации левого предсердия [3,4,6]. Прогрессирование гипертрофии и дисфункции левого желудочка могут вызвать нарушение архитектоники кардиомиоцитов левого предсердия, обеспечивая формирование аритмогенного субстрата для развития ФП [3,13].

Помимо абдоминального ожирения, другие компоненты МС, такие, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия могут самостоятельно или опосредованно повышать риск развития ФП путем формирования фиброза и структурного ремоделирования миокарда предсердий, способствующих возникновению различных электрофизиологических механизмов ее развития [1,8,13].

Артериальная гипертензия. Через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активного синтеза адипоцитами альдостерона, наряду с увеличением ИМТ, артериальная гипертензия способствует прогрессированию дисфункции левого желудочка и увеличению объема левого предсердия [14,15].

Гипергликемия и гиперлипидемия. У больных МС гипергликемия и гиперлипидемия ассоциируются с развитием гипертрофии и фиброза сердечной мышцы предсердий, в том числе в результате воздействия конечных продуктов гликирования, а также бета-трансформирующего фактора роста, провоспалительных цитокинов и других метаболических субстратов [13,15,16].

Роль воспаления перикардиальной жировой ткани. В настоящее время известно, что между волокнистой сумкой перикарда и средостенной

плеврой располагается прослойка жировых наслоений, получившая название перикардиальная жировая ткань, причем у здорового человека ее толщина не превышает 0,2-0,3 см [17]. В последние годы под перикардиальными жировыми наслоениями подразумевают комбинацию эпикардиального и перикардиального жира [17]. Эпикардиальная жировая ткань охватывает около 80% поверхности сердца, включая предсердия и желудочки, венечные артерии, предсердно-желудочковые и межжелудочковые борозды [17]. Основной ее физиологической функцией являются терморегуляция, источник энергии и защита от механических воздействий, а также она содержит ганглиозные сплетения, представленные преимущественно парасимпатическими нейронами, являющиеся основными медиаторами вегетативной регуляции работы сердца [17,18,19]. Объем эпикардиальной жировой прослойки, в том числе расположенной в области левого предсердия, коррелирует с развитием ФП, риск ее возникновения повышается при увеличении массы эпикардиального жира [18,19].

Эпикардиальная жировая ткань продуцирует множество различных про- и противовоспалительных адипоцитокинов, факторов роста, метаболических субстратов, напрямую диффундирующих в сердечную мышцу [17,18]. У пациентов с ФП количество CD45 + клеток (пан-лейкоцитарный маркер), CD3 + Т-лимфоцитов, CD68 + клеток (маркер дендритных клеток) были достоверно выше в когорте пациентов МС с ФП в сравнении с больными без нарушений ритма сердца [20,21,22]. У больных МС с ФП в эпикардиальной жировой ткани отмечалось достоверно выше содержание альфа-фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 бета, интерлейкина-6, каппа-бетта ядерного фактора правого предсердия в сравнении с больными без нарушений сердечного ритма, причем повышение содержания альфа-фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 высоко коррелировало с увеличением фиброза и лимфомоноцитарной инфильтрацией миокарда предсердий [21,22,23]. Поэтому была высказана гипотеза, что, по-видимому, местное воспаление эпикардиальной жировой ткани, индуцируемое иммунными клетками и регулируемое цитокиновым ответом, является одним из основных механизмов при формировании ФП у больных МС [22,23].

Наряду с воспалением формирование фиброза миокарда предсердий у больных МС считается основным субстратом развития ФП [1,13]. Провоспалительные цитокины и факторы роста, такие как активин А и матриксные металлопротеиназы, у пациентов МС способствуют образованию фиброзной ткани сердечной мышцы предсердий [21,22,24]. Активин-А является членом суперсемейства бета-трансформирующих факторов роста и индуцировал экспрессию бета-1- и бета-2- трансформирующего фактора роста [21,23]. В эксперименте было обнаружено, что бета-1- трансформирующий фактор роста вызывал избирательный фиброз предсердий и увеличивал индукцию ФП за счет возникновения зон с неоднородным проведением возбуждения по миокарду предсердий с последующим развитием волн re-entry, которые, в конечном итоге, являются электрофизиологической основой формирования ФП [24,25,26,27]. В других экспериментальных и клинических исследованиях развитие этой аритмии было преимущественно обусловлено как увеличением массы эпикардиальной жировой ткани сердца, так и формированием участков фиброза сердечной мышцы в обеих предсердных камерах, представленных в большей степени в области задней стенки левого предсердия [26,27,28,29].

Влияние обструктивного апноэ во время сна, злоупотребления алкоголем, кофе, энергетическими напитками, табакокурении на развитие фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом

Злоупотребление алкоголем, кофе, табакокурение, развитие обструктивного апноэ во время сна, а также предсердная экстрасистолия (ПЭ) могут способствовать формированию участков фиброза левого предсердия, тем самым повышая индукцию ФП у больных МС [1,3,15].

В настоящее время обструктивное апноэ во время сна является одним из предикторов развития ФП у больных МС [30,31]. Различные клинические исследования показали, что у пациентов МС с обструктивным ночным апноэ наблюдалось повышение риска развития ФП как минимум в четыре и более раз в сравнении с пациентами без нарушений дыхания во время сна [30,31,32].

Сходная оценка риска развития ФП у больных МС была получена при злоупотреблении алкоголем, кофе, энергетическими напитками, табакокурении в сравнении с пациентами без вредных привычек [29,30,31].

Возникновение ФП у больных МС в как результате апноэ во время сна, так и при воздействии других факторов (злоупотребление алкоголем, кофе, энергетическими напитками, табакокурение) можно объяснить следующими механизмами. Во-первых, активизация симпатикоадреналовой системы, вызванная гипоксией и гиперкапнией, наблюдающаяся в конце эпизода апноэ, может привести к кратковременному повышению артериального давления [31,32]. Во-вторых, интенсивные вдохи во время окончания апноэ повышали внутригрудное давление, способствуя увеличению объема левого предсердия, приводя к перерастяжению его стенок [32,33]. В-третьих, гипоксия, гиперкапния и избыточное парасимпатическое влияние на сердце вследствие активации блуждающего нерва, вызванные ночным апноэ, укорачивали эффективный рефрактерный период и увеличивали дисперсию проведения возбуждения по миокарду предсердий, приводя к спонтанному развитию ФП [31,32]. В-четвертых, развитие при обструктивном ночном апноэ отрицательного давления в трахее, в том числе за счет стимуляции блуждающего нерва, способствовало замедленному восстановлению неравномерной рефрактерности сердечной мышцы предсердий, что увеличивало индукцию ФП [32,33]. В-пятых, алкоголь, кофеин, никотин и энергетические напитки соответственно как самостоятельно, так в сочетании с апноэ во время сна повышали активность системных воспалительных медиаторов «оксидативного стресса» у больных МС, что, вероятно, обуславливало и/или способствовало формированию зон фиброза миокарда предсердий, приводя к возникновению ФП [27,29,32,33].

Однако в настоящее время вклад как ночных обструктивных эпизодов нарушения дыхания, так и при их сочетании с воздействием других факторов (злоупотребление алкоголем, кофе, энергетическими напитками, табакокурение) на развитие ФП у больных МС недостаточно изучен. По-видимому, оценка значимости влияния, в частности, обструктивного ночного апноэ на развитие этой аритмии у пациентов с МС требует дальнейшего более детального изучения.

Электрофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом

В настоящее время механизмы развития ФП у больных МС недостаточно изучены, и часто их интерпретация является «предметом научных спекуляций» [1,15], так как в подавляющем большинстве случаев представление об электрофизиологических принципах формирования ФП основывалось на экспериментальных данных [1,15,26,29,30]. В последние годы получила распространение теория индукции ФП в результате развития «оксидативного стресса» с последующим формированием диастолической перегрузки ионами Ca^{++} кардиомиоцитов предсердий и последующей одновременной активизацией ректификационных входящих калиевых токов [29,30,31], что вначале вызывает возникновение участков сердечной мышцы предсердий с неравномерным проведением возбуждения и рефрактерностью, а затем – развитие предсердных эктопий вследствие активизации триггерных механизмов и/или re-entry [1,15,21,26,27]. В дальнейшем ПЭ, действуя как драйвер, через формирование ротора в области задней стенки левого предсердия приводит к возникновению пароксизмальной или персистирующей, или перманентной формы ФП [1,15,21,26,27]. У больных МС с ФП достаточно редко наблюдается формирование эктопического очага в предсердиях и/или регистрируется эктопическая активность в легочных венах [1,30]. Однако следует помнить, что при подавлении активности эктопических очагов в предсердиях и/или легочных венах путем использования катетерной абляции как метода выбора терапии ФП, ее эффективность у пациентов МС снижается с увеличением ИМТ [1,26]. Поэтому у больных МС только при отсутствии эффекта медикаментозной антиаритмической терапии ФП показано использование различных хирургических методов лечения этой аритмии [1,26].

Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом

ФП регистрируется в среднем у 10% из общего числа больных с МС, причем частота ее выявления составляет 20% и более в старшей возрастной группе, например, более 65 лет [1,2,3,34].

В настоящее время для своевременной диагностики ФП всем пациентам, особенно старше 65 лет, рекомендуется пальпация пульса по принципу «пульс-скрининг», а при выявлении его неритмичности – показано проведение регистрации электрокардиограммы [1]. Однако при использовании этого принципа выявления

ФП наблюдалось достаточно большое количество ложноположительных эпизодов выявления нерегулярности пульса, что увеличивало нагрузку на первичное звено оказания медицинской помощи [34].

Для оценки риска развития первых эпизодов ФП, в том числе у больных МС, было предложено не менее 21 риск-стратификаций, включающих Фрамингемские шкалы (1994–2014) [35]. Мета-анализ предложенных риск-стратификаций показал, что наиболее информативной моделью для пятилетнего прогнозирования возникновения первых приступов ФП оказалась CHARGE-AF система [36], включающая такие простые и общедоступные показатели, как возраст, пол, антропометрические параметры, уровень артериального давления и т.д. [35]. Точность пятилетнего первичного прогнозирования ФП при использовании CHARGE-AF модели и выявлении высокого риска развития этой аритмии, согласно проведенному ретроспективному анализу, составила в среднем около 50% [37].

В последние годы появились единичные работы по определению конкретных сроков развития ФП, основанных на модели динамического наблюдения за больными МС [38,39].

Таким образом, оценка пяти- или десятилетнего риска развития ФП проводилась преимущественно на основании ретроспективного анализа информативности различных риск-стратификаций или при проспективном исследовании на относительно небольшой выборке больных МС [35,37,38,39]. Поэтому, вероятно, для повышения точности прогнозирования развития первых эпизодов ФП у больных МС, с определением, например, возможных конкретных сроков ее возникновения (от нескольких месяцев до одного года) следует использовать проведение крупных, возможно, многоцентровых, проспективных исследований. С другой стороны, при выявлении высокого риска развития ФП у больных МС, например, в течение пятилетнего периода наблюдения, в качестве первичной профилактики ее возникновения, по-видимому, показано использование коррекции потенциально модифицируемых факторов, обусловливающих развитие этой аритмии.

Возможность использования коррекции потенциально модифицируемых факторов в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом.

Все компоненты МС (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, повышение толерантности к глюкозе или сахарный диабет), а также употребление алкоголя, кофе, энергетических напитков, табакокурение, наличие гиподинамии, обструктивного ночного апноэ, ПЭ могут быть отнесены к модифицируемым факторам риска развития ФП.

Абдоминальное ожирение. Нормализация окружности талии (< 80 см у женщин и < 94 см у мужчин), ИМТ (< 25 кг/м^2) характеризует снижение риска развития ФП у больных МС (в зависимости от исходных значений вышеуказанных параметров) в среднем на 18%–20% [42,43,44]. Для снижения ИМТ в большинстве случаев используются различные виды диет и/или аэробные физические нагрузки. Наиболее эффективной для уменьшения ИМТ и окружности талии у больных МС оказалась средиземноморская диета [42,43,44]. У больных МС уже при уменьшении ИМТ на 10% и более от исходных величин отмечалось улучшение сократительной функции сердца, уменьшение дисфункции левого желудочка и объема левого предсердия, массы эпикардиальной жировой ткани [42,43,44,45]. В случае отсутствия снижения ИМТ, например, при исходных значениях этого индекса > 30 кг/м^2 и наличии всех компонентов МС, путем использования диеты, физических нагрузок и т.д., методом выбора лечения ожирения, как правило, являются хирургические методы [43,44,45,46].

Нормализация содержания глюкозы плазмы крови у больных МС с сахарным диабетом. У больных МС и сахарным диабетом достижение целевых значений содержания глюкозы крови, включая уровень гликозилированного гемоглобина, (не выходящих за пределы колебаний нормальных величин) позволило снизить риск развития ФП в среднем на 2,5% – 3% [43,44,45]. В последние годы в качестве гипогликемической терапии сахарного диабета у больных МС, в дополнение к метформину, рекомендуется использовать агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (например, лираглутид и др.) или ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (например, эмпаглифозин и др.), позволяющие не только нормализовать уровень глюкозы крови, но и снизить ИМТ, массу эпикардиальной жировой ткани, активность провоспалительных цитокинов [16,43,44,45]. По предварительным данным, добавление этих препаратов к терапии сахарного диабета у

больных МС позволит снизить риск развития ФП в среднем еще на 5%, но, возможно, и более [16,43,44,45].

Нормализация артериального давления. У больных МС достижение целевых значений артериального давления менее 130/85 мм рт. ст. позволяет снизить риск развития ФП в среднем на 20% [43,44,45,47]. Наиболее эффективными гипотензивными препаратами оказались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или ангиотензиновых рецепторов, салуретики, бета-адреноблокаторы [43,44,45,48]. Положительный эффект достижения стойкого нормотензивного эффекта гипотензивной терапии обусловлен развитием обратного структурного ремоделирования сердца, проявляющегося уменьшением дисфункции левого желудочка, объема левого предсердия, массы миокарда левого желудочка [43,44,45].

Нормализация содержания липидов крови у больных МС. Нормализация уровня липидов крови, например, при использовании статинов, позволила снизить риск развитии ФП у больных МС в среднем на 5%, а при достижении целевого уровня холестерина 3,5 ммоль/л риск развития этой аритмии снижался еще на 5%, суммарно достигая 10% [43,44,45,49].

Коррекция гиподинамии: использование аэробных физических нагрузок. Физические нагрузки умеренной или высокой интенсивности, выполняемые ежедневно, длительностью 60–90 минут [50], способствуют уменьшению ИМТ, окружности талии, уменьшению дисфункции левого желудочка, объема левого предсердия и снижению риска развития ФП у больных МС (дополнительно к снижению массы тела) в среднем на 9% – 12% (в зависимости от исходных значений ИМТ и интенсивности, а также продолжительности выполняемых нагрузок) [43,44,45]. В последние годы было предложено у больных МС использовать в качестве физической нагрузки умеренной интенсивности модулированную кинезотерапию (ходьба в соответствии с частотой собственного ритма сердца), причем ее применение на протяжении нескольких месяцев позволило снизить риск развития ФП на 50% и более при его оценке, проведенной на основании динамического наблюдения больных МС [39,40,51].

Табакокурение больными МС. Отказ от табакокурения больными МС обуславливает снижение риска развития ФП в среднем до 10% [43,44,45].

Употребление алкоголя, кофе, энергетических напитков больными МС. Полный отказ от употребления алкоголя, кофе и энергетических напитков не уменьшал риска развития ФП у больных МС [43,44,45]. Следует отметить, что допустимая доза алкоголя, не влияющая на потенциальный риск развития ФП у больных МС, не должна превышать 10 г 96% этилового спирта в день, что эквивалентно 60 мл алкогольных напитков крепостью 40°, 240 мл сухого вина – 9–12°, 660 мл пива – до 5,5% [43,44,45]. Употребление кофеина с кофе или чаем до 436 мг/сутки или энергетических напитков до 660 мл/сутки не влияет на первоначальную индукцию ФП у больных МС [43,44,45,52]. Для справки: чашка кофе эспрессо, изготовленная кофе-машиной из зернового кофе, содержит 65–75 мг кофеина, латте – 30–35 мг, капучино – 30–35 мг, американо – 80–85 мг кофеина, один пакетик черного и зеленого чая содержит в среднем 30 и 25 мг кофеина соответственно [44,45,52].

Использование антиоксидантов, полиненасыщенных жирных кислот. Добавление в пищу различных антиоксидантов, омега 3-6-9 полиненасыщенных жирных кислот не снижало риск развития ФП у больных МС [43,44,45].

Коррекция обструктивного ночного апноэ у больных МС. Для устранения отрицательного влияния на сердце эпизодов обструктивного ночного апноэ широко используется терапия принудительного создания постоянного положительного давления в дыхательных путях, сокращенно обозначаемая как «CPAP» (continuous positive airway pressure) терапия: в дыхательные пути через гибкую трубку и носовую маску подается постоянный поток воздуха под определенным давлением [32,33]. Однако степень снижения риска развития ФП у больных МС при применении этого метода коррекции обструктивного ночного апноэ достоверно не определена, и, по предварительным оценкам, она не превышает 5% [44,45,53].

Устранение ПЭ у больных МС. В большинстве случаев ПЭ у больных МС расценивается как эктопия с потенциально благоприятным течением, часто не нуждающаяся в использовании медикаментозной противоаритмической терапии за исключением субъективного ощущения экстрасистолии [1]. С другой стороны, у этих пациентов частая, устойчивая и/или рецидивирующая предсердная эктопия может самостоятельно или опосредованно увеличить потенциальный риск развития ФП [39,54,55].

Антиаритмическая терапия, применяемая для подавления ПЭ у больных МС, как правило, используется у пациентов с высоким и очень риском развития ФП, например, от нескольких месяцев до полугода [39,41,55]. Исследования по использованию противоаритмических препаратов у больных МС с ПЭ в качестве первичной профилактики ФП немногочисленны, что, вероятно, обусловлено высоким риском развития негативных явлений в сравнении с прогнозируемым положительным результатом применяемой терапии [55]. Единичные исследования показали, что при выявлении очень высокого риска развития первоначальной ФП, определенного, согласно результатам динамического наблюдения за больными МС с ПЭ, медикаментозная антиаритмическая терапия предсердной эктопии, представленная в большинстве случаев селективными бета-адреноблокаторами, позволила снизить возникновение этой аритмии в среднем на 40–50% [41,44,45].

Использование антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных МС с высоким риском развития ФП. Международным обществом по тромбозам и гемостазу у больных МС, в том числе у пациентов без нарушений ритма сердца, для предупреждения венозных тромбозов, тромбоэмболический осложнений и инсульта при высоком риске их развития рекомендовано применение антикоагулянтов, причем при ИМТ ≤ 40 кг/м^2 или массой пациента ≤ 120 кг могут быть использованы прямые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и др.) или варфарин, а при больших значениях этих параметров – рекомендовано применение только варфарина [56]. Риск развития ФП у больных МС, определенный с помощью CHARGE-AF системы, высоко коррелировал с потенциальной возможностью возникновения тромбоэмболических осложнений, оцененной по шкале CHA(2)DS(2)-VASc [37]. Поэтому, гипотетически, выявление 2 и более баллов по шкале CHA(2)DS(2)-VASc у больных МС с высоким риском развития ФП может являться основанием применения антикоагулянтов (с учетом риска возникновения возможного кровотечения, определенного по шкале HAS-BLED [1]). В настоящее время планируется исследование по оценке целесообразности применения антикоагулянтов у больных МС в зависимости как от риска развития ФП, так и тромбоэмболических осложнений, инсульта, причем выявление нарушений сердечного ритма будет проводиться по данным постоянного мониторирования электрокардиограммы путем использования безэлектродных петлевых регистраторов [37,43].

Заключение

В последние годы ожирение является серьезной проблемой для здравоохранения во многих странах мира. Несмотря на то, что известны и внедрены три основных принципа ведения больных с ФП: адекватная антикоагулянтная терапия, контроль ритма или частоты сердечных сокращений [1], наличие этой аритмии практически всегда сопровождается высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, инсульта, инфаркта миокарда, прогрессированием сердечной недостаточности и т.д. [1]. Согласно проведенному ретроспективному мета-анализу, наиболее информативной моделью для оценки риска развития ФП (после сравнения 21 риск-стратификации) оказалась CHARGE-AF система, причем точность пятилетнего первичного прогнозирования этой аритмии, при выявлении высокого риска ее возникновения, составила в среднем около 50% [37]. Между тем, для определения в реальной клинической практике конкретных сроков развития первых эпизодов ФП у больных МС, например, от нескольких месяцев до года, по-видимому, показано, проведение крупных, возможно, многоцентровых, проспективных исследований.

Учитывая, что распространенность ФП увеличивается в геометрической прогрессии, для предупреждения развития этой аритмии у больных МС необходима разработка основных стратегий первичной профилактики. В настоящем обзоре продемонстрировано, что коррекция отдельных потенциально модифицируемых предикторов развития ФП у больных МС может уменьшить риск ее возникновения, в зависимости от значимости каждого конкретного фактора, в среднем от 3% до 20% [42,43,44], а при комплексной их корректировке, возможно, может достигать 50%. Однако для достижения реального снижения риска развития ФП у больных МС, помимо ретроспективного анализа, по-видимому, показано проведение крупномасштабных проспективных рандомизированных клинических исследований с использованием в качестве первичной профилактики как комплексной коррекции потенциально модифици-

руемых предикторов развития этой аритмии, так и других стратегий, например, различных хирургических методов лечения абдоминального ожирения, способов коррекции обструктивного ночного апноэ, определение принципов инактивации продуктов воспаления эпикардиальной жировой ткани и т.д.

С другой стороны, компоненты МС, представленные абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом или повышением толерантности к глюкозе, гиперлипидемией, являются потенциально модифицируемыми. Поэтому здоровый образ жизни, начиная с детского и подросткового возраста, включающий пропаганду, в том числе на уровне системы государственного здравоохранения, рационального питания, занятий физкультурой и спортом, отказом от вредных привычек и т.д., по-видимому, будут являться основой первичной профилактики как МС, так и ФП [50].

Литература:

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Nyström PK, Carlsson AC, Leander K, de Faire U, Hellenius ML, Gigante B. Obesity, metabolic syndrome and risk of atrial fibrillation: a Swedish, prospective cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127111. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127111
3. Kim YG, Choi KJ, Han S, Hwang KW, Kwon CH, Park GM, Won KB, Ann SH, Kim J, Kim SJ, Lee SG, Nam GB, Kim YH. Metabolic Syndrome and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Middle-Aged East Asian Men. *Circ J.* 2018;82(7):1763-1769. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0113
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
5. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1859-1922. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3
6. Мамедов М.Н. Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности и лечение. Москва: Известия Управления делами Президента Российской Федерации, 2011. – 160 с.
7. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2746-2751. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht280
8. Foy AJ, Mandrola J, Liu G, Naccarelli GV. Relation of Obesity to New-Onset Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Adults. *Am J Cardiol.* 2018;121(9):1072-1075. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.019
9. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, Buring JE, Albert CM. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2319-2327. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.029
10. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, Milani RV. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):142-150. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.003
11. Lee H, Choi EK, Lee SH, Han KD, Rhee TM, Park CS, Lee SR, Choe WS, Lim WH, Kang SH, Cha MJ, Oh S. Atrial fibrillation risk in metabolically healthy obesity: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol.* 2017;240:221-227. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.103
12. Pandey A, Gersh BJ, McGuire DK, Shrader P, Thomas L, Kowey PR, Mahaffey KW, Hylek E, Sun S, Burton P, Piccini J, Peterson E, Fonarow GC. Association of Body Mass Index With Care and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the ORBIT-AF Registry. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(3):355-363. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.12.001
13. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):2022-2035. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.002
14. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res.* 2018;122(2):352-368. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311402
15. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm.* 2017;14(1):e3-e40. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028
16. De Sensi F, De Potter T, Cresti A, Severi S, Breithardt G. Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(5):364-373. https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.03
17. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J.* 2017;38(17):1294-1302. https://doi.org/ 10.1093/eurheartj/ehw045
18. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left Atrial Epicardial Fat Volume Is Associated With Atrial Fibrillation: A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6):e008232. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008232
19. Heckbert SR, Wiggins KL, Blackshear C, Yang Y, Ding J, Liu J, McKnight B, Alonso A, Austin TR, Benjamin EJ, Curtis LH, Sotoodehnia N, Correa A. Pericardial fat volume and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Jackson Heart Study. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(6):1115-1121. https://doi.org/10.1002/oby.21835
20. Smorodinova N, Blaha M, Melenovsky V, Rozsivalova K, Pridal J, Durisova M, Pirk J, Kautzner J, Kusera T. Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm. *PLoS One.* 2017;12(1):e01726911. https://doi.

org/10.1371/journal.pone.0172691
21. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clément K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805a. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht099
22. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2360-2372. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509
23. Wu L, Emmens RW, van Wezenbeek J, Stooker W, Allaart CP, Vonk ABA, van Rossum AC, Niessen HWM, Krijnen PAJ. Atrial inflammation in different atrial fibrillation subtypes and its relation with clinical risk factors. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(10):1271-1281. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01619-8
24. Saxton SN, Heagerty AM, Withers SB. Perivascular adipose tissue: An immune cell metropolis. *Exp Physiol*. 2020;105(9):1440-1443. https://doi.org/10.1113/EP087872
25. Javed S, Gupta D, Lip GYH. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(1):59-67. https://doi.org/ 10.1093/ehjcvp/pvaa013
26. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058. PMID: 26139051
27. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(5):425-435. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002
28. Al-Rawahi M, Proietti R, Thanassoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms and interventions. *Int J Cardiol*. 2015;195:98-103. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.129
29. Mason FE, Pronto JRD, Alhussini K, Maack C, Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2020;115(6):72. https://doi.org/10.1007/s00395-020-00827-7
30. Al-Kaisey AM, Parameswaran R, Kalman JM. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(3):113-120. https://doi.org/10.15420/aer.2020.19
31. Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):133-145. https://doi.org/ 10.1111/pace.13825
32. Anter E, Di Biase L, Contreras-Valdes FM, Gianni C, Mohanty S, Tschabrunn CM, Viles-Gonzalez JF, Leshem E, Buxton AE, Kulbak G, Halaby RN, Zimetbaum PJ, Waks JW, Thomas RJ, Natale A, Josephson ME. Atrial Substrate and Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(11):e005407. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005407
33. Shantha G, Pelosi F, Morady F. Relationship Between Obstructive Sleep Apnoea and AF. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(3):180-183. https://doi.org/10.15420/aer.2019.35.2
34. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(3):195-203. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011
35. Himmelreich JCL, Veelers L, Lucassen WAM, Schnabel RB, Rienstra M, van Weert HCPM, Harskamp RE. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2020;22(5):684-694. https://doi.org/10.1093/europace/euaa005
36. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, Sinner MF, Sotoodehnia N, Fontes JD, Janssens AC, Kronmal RA, Magnani JW, Witteman JC, Chamberlain AM, Lubitz SA, Schnabel RB, Agarwal SK, McManus DD, Ellinor PT, Larson MG, Burke GL, Launer LJ, Hofman A, Levy D, Gottdiener JS, Kääb S, Couper D, Harris TB, Soliman EZ, Stricker BH, Gudnason V, Heckbert SR, Benjamin EJ. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000102. https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000102
37. Himmelreich JCL, Lucassen WAM, Harskamp RE, Aussems C, van Weert HCPM, Nielen MMJ. CHARGE-AF in a national routine primary care electronic health records database in the Netherlands: validation for 5-year risk of atrial fibrillation and implications for patient selection in atrial fibrillation screening. *Open Heart*. 2021;8(1):e001459. https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001459
38. Олесин А.И., Литвиненко В.А., Аль-Барбари А.В., Константинова И.В., Смолин З.Ю., Просяникова О.Н. Оценка риска развития фибрилляция предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование. ***Российский кардиологический журнал***. 2014;19(12):25-30. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-25-30
39. Олесин А.И., Литвиненко В.А., Шлапакова А.В., Константинова И.В. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом при регистрации предсердной экстрасистолии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):25-34. http://dx.doi: 10.15829/2311-1623-4-11
40. Олесин А.И., Литвиненко В.А., Константинова И.В., Шлапакова А.В. Возможность использования противоаритмических препаратов II класса и модулированной кинезотерапии в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом. ***Российский кардиологический журнал***. 2015;(11):75-80. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-75-80
41. Олесин А.И., Литвиненко В.А., Шлапакова А.В., Константинова И.В., Зуева Ю.С. Возможность использования фармакологической антиаритмической терапии в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом с предсердной экстрасистолией: проспективное исследование. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2019;7(22):29-37. http://doi: 10.15829/2311-1623-7-22
42. Isakadze N, B P, B S, Patel R, Baer J, Isiadinso I, Alonso A, Lloyd M, Sperling L. Life's Simple 7 Approach to Atrial Fibrillation Prevention. *J Atr Fibrillation*. 2018;11(3):2051. https://doi.org/ 10.4022/jafib.2051
43. Wang W, Norby FL, Rooney MR, Zhang M, Gutierrez A, Garg P, Soliman EZ, Alonso A, Dudley SC Jr, Lutsey PL, Chen LY. Association of Life's Simple 7 with Atrial Fibrillation Burden (From the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2020;137:31-38. https://doi.org/ 10.1016/j.amjcard.2020.09.033
44. Vyas V, Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(1):28-36. https://doi.org/10.15420/aer.2018.76.2
45. Zheng Y, Xie Z, Li J, Chen C, Cai W, Dong Y, Xue R, Liu C. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):90. https://doi.org/ 10.1186/s12872-021-01858-1
46. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström L, Karason K. Bariatric Surgery and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Swedish Obese Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2497-2504. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.940
47. Meng X, Xu X. What Is the Ideal Blood Pressure Treatment Target for Primary Prevention and Management of Atrial Fibrillation? *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:586183. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.586183
48. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Upstream Therapy for Atrial Fibrillation Prevention: The Role of Sacubitril/Valsartan. *Cardiol Res*. 2020;11(4):213-218. https://doi.org/10.14740/cr1073
49. Fang WT, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(5):744-756. https://doi.org/ 10.1111/j.1365-2125.2012.04258.x
50. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678
51. Голуб Я.В. Физиологические механизмы влияния модулированной кинезотерапии на систему кровообращения. *Физиология человека*. 2002;28(6):119-126. https://doi.org/10.1023/A:1021172927503
52. Larsen JR, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological

management of metabolic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(4):397-410. http://doi:10.1080/17512433.2018.1429910
53. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301-334. https://doi.org/10.5664/jcsm.7638
54. O'Neal WT, Kamel H, Judd SE, Safford MM, Vaccarino V, Howard VJ, Howard G, Soliman EZ. Usefulness of Atrial Premature Complexes on Routine Electrocardiogram to Determine the Risk of Atrial Fibrillation (from the REGARDS Study). *Am J Cardiol*. 2017;120(5):782-785. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.007
55. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP, Khatib S, Milani RV. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):394-409. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.02
56. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(6):1308-1313. https://doi.org/10.1111/jth.13323

References:

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Nyström PK, Carlsson AC, Leander K, de Faire U, Hellenius ML, Gigante B. Obesity, metabolic syndrome and risk of atrial fibrillation: a Swedish, prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127111. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127111
3. Kim YG, Choi KJ, Han S, Hwang KW, Kwon CH, Park GM, Won KB, Ann SH, Kim J, Kim SJ, Lee SG, Nam GB, Kim YH. Metabolic Syndrome and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Middle-Aged East Asian Men. *Circ J*. 2018;82(7):1763-1769. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0113
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
5. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859-1922. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3
6. Mamedov MN. Metabolicheskii sindrom v Rossii: rasprostranennost', klinicheskie osobennosti i lechenie. Moscow : Izvestiya Upravleniya delami Prezidenta RF; 2011. 160 p. (in Russ.).
7. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-2751. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht280
8. Foy AJ, Mandrola J, Liu G, Naccarelli GV. Relation of Obesity to New-Onset Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Adults. *Am J Cardiol*. 2018;121(9):1072-1075. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.019
9. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, Buring JE, Albert CM. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2319-2327. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.029
10. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, Milani RV. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):142-150. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.003
11. Lee H, Choi EK, Lee SH, Han KD, Rhee TM, Park CS, Lee SR, Choe WS, Lim WH, Kang SH, Cha MJ, Oh S. Atrial fibrillation risk in metabolically healthy obesity: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;240:221-227. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.103
12. Pandey A, Gersh BJ, McGuire DK, Shrader P, Thomas L, Kowey PR, Mahaffey KW, Hylek E, Sun S, Burton P, Piccini J, Peterson E, Fonarow GC. Association of Body Mass Index With Care and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the ORBIT-AF Registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):355-363. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.12.001
13. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):2022-2035. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.002
14. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res*. 2018;122(2):352-368. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311402
15. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3-e40. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028
16. De Sensi F, De Potter T, Cresti A, Severi S, Breithardt G. Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(5):364-373. https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.03
17. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1294-1302. https://doi.org/ 10.1093/eurheartj/ehw045
18. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left Atrial Epicardial Fat Volume Is Associated With Atrial Fibrillation: A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6):e008232. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008232
19. Heckbert SR, Wiggins KL, Blackshear C, Yang Y, Ding J, Liu J, McKnight B, Alonso A, Austin TR, Benjamin EJ, Curtis LH, Sotoodehnia N, Correa A. Pericardial fat volume and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Jackson Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(6):1115-1121. https://doi.org/10.1002/oby.21835
20. Smorodinova N, Blaha M, Melenovsky V, Rozsivalova K, Pridal J, Durisova M, Pirk J, Kautzner J, Kusera T. Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm. *PLoS One*. 2017;12(1):e01726911. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172691
21. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clément K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805a. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht099
22. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects

of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2360-2372. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509
23. Wu L, Emmens RW, van Wezenbeek J, Stooker W, Allaart CP, Vonk ABA, van Rossum AC, Niessen HWM, Krijnen PAJ. Atrial inflammation in different atrial fibrillation subtypes and its relation with clinical risk factors. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(10):1271-1281. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01619-8
24. Saxton SN, Heagerty AM, Withers SB. Perivascular adipose tissue: An immune cell metropolis. *Exp Physiol*. 2020;105(9):1440-1443. https://doi.org/10.1113/EP087872
25. Javed S, Gupta D, Lip GYH. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(1):59-67. https://doi.org/ 10.1093/ehjcvp/pvaa013
26. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058. PMID: 26139051
27. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(5):425-435. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002
28. Al-Rawahi M, Proietti R, Thanassoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms and interventions. *Int J Cardiol*. 2015;195:98-103. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.129
29. Mason FE, Pronto JRD, Alhussini K, Maack C, Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2020;115(6):72. https://doi.org/10.1007/s00395-020-00827-7
30. Al-Kaisey AM, Parameswaran R, Kalman JM. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(3):113-120. https://doi.org/10.15420/aer.2020.19
31. Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):133-145. https://doi.org/ 10.1111/pace.13825
32. Anter E, Di Biase L, Contreras-Valdes FM, Gianni C, Mohanty S, Tschabrunn CM, Viles-Gonzalez JF, Leshem E, Buxton AE, Kulbak G, Halaby RN, Zimetbaum PJ, Waks JW, Thomas RJ, Natale A, Josephson ME. Atrial Substrate and Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(11):e005407. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005407
33. Shantha G, Pelosi F, Morady F. Relationship Between Obstructive Sleep Apnoea and AF. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(3):180-183. https://doi.org/10.15420/aer.2019.35.2
34. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(3):195-203. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011
35. Himmelreich JCL, Veelers L, Lucassen WAM, Schnabel RB, Rienstra M, van Weert HCPM, Harskamp RE. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2020;22(5):684-694. https://doi.org/10.1093/europace/euaa005
36. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, Sinner MF, Sotoodehnia N, Fontes JD, Janssens AC, Kronmal RA, Magnani JW, Witteman JC, Chamberlain AM, Lubitz SA, Schnabel RB, Agarwal SK, McManus DD, Ellinor PT, Larson MG, Burke GL, Launer LJ, Hofman A, Levy D, Gottdiener JS, Kääb S, Couper D, Harris TB, Soliman EZ, Stricker BH, Gudnason V, Heckbert SR, Benjamin EJ. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000102. https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000102
37. Himmelreich JCL, Lucassen WAM, Harskamp RE, Aussems C, van Weert HCPM, Nielen MMJ. CHARGE-AF in a national routine primary care electronic health records database in the Netherlands: validation for 5-year risk of atrial fibrillation and implications for patient selection in atrial fibrillation screening. *Open Heart*. 2021;8(1):e001459. https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001459
38. Olesin AI, Litvinenko VA, Al-Barbari AV, Konstantinova IV, Smolin ZYu, Prosyanikova ON. Atrial fibrillation onset risk in patients with metabolic syndrome: prospective study. *Russian journal of cardiology*. 2014;19(12):25-30. (In Russ.). http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-25-30
39. Olesin AI, Litvinenko VA, Shlapakova AV, Konstantinova IV. Estimation of atrial fibrillation risk development in patients with metabolic syndrome during atrial extrasystole registration. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevanii* 2016;4(11):17-27. (In Russ.). http://dx.doi: 10.15829/2311-1623-4-11
40. Olesin AI, Litvinenko VA, Konstantinova IV, Shlapakova AV. A possibility to use antiarrhythmic medications from ii class and modulated kinesitherapy as primary prevention of atrial fibrillation in metabolic syndrome patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(11):75-80. (In Russ.). http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-75-80
41. Olesin AI, Litvinenko VA, Shalapakova AV, Konstantinova IV, Zhyeva YS. Antiarrhythmic drug therapy possibilities for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome and premature atrial contractions: a prospective study. Antiarrhythmic drug therapy possibilities for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome and premature atrial contractions: a prospective study. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2019;7(22):22-28. (In Russ.). http://doi: 10.15829/2311-1623-7-22
42. Isakadze N, B P, B S, Patel R, Baer J, Isiadinso I, Alonso A, Lloyd M, Sperling L. Life's Simple 7 Approach to Atrial Fibrillation Prevention. *J Atr Fibrillation*. 2018;11(3):2051. https://doi.org/ 10.4022/jafib.2051
43. Wang W, Norby FL, Rooney MR, Zhang M, Gutierrez A, Garg P, Soliman EZ, Alonso A, Dudley SC Jr, Lutsey PL, Chen LY. Association of Life's Simple 7 with Atrial Fibrillation Burden (From the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2020;137:31-38. https://doi.org/ 10.1016/j.amjcard.2020.09.033
44. Vyas V, Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(1):28-36. https://doi.org/10.15420/aer.2018.76.2
45. Zheng Y, Xie Z, Li J, Chen C, Cai W, Dong Y, Xue R, Liu C. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):90. https://doi.org/ 10.1186/s12872-021-01858-1
46. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström L, Karason K. Bariatric Surgery and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Swedish Obese Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2497-2504. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.940
47. Meng X, Xu X. What Is the Ideal Blood Pressure Treatment Target for Primary Prevention and Management of Atrial Fibrillation? *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:586183. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.586183
48. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Upstream Therapy for Atrial Fibrillation Prevention: The Role of Sacubitril/Valsartan. *Cardiol Res*. 2020;11(4):213-218. https://doi.org/10.14740/cr1073
49. Fang WT, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(5):744-756. https://doi.org/ 10.1111/j.1365-2125.2012.04258.x
50. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678
51. Golub IV. Physiological Mechanisms of the Effect of Modulated Kinesotherapy on the Circulatory System. *Fiziologiya cheloveka*. 2002;28(6):119-126 (In Russ.). https://doi.org/10.1023/A:1021172927503
52. Larsen JR, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(4):397-410. http://doi:10.1080/17512433.2018.1429910
53. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301-334. https://doi.org/10.5664/jcsm.7638

54. O'Neal WT, Kamel H, Judd SE, Safford MM, Vaccarino V, Howard VJ, Howard G, Soliman EZ. Usefulness of Atrial Premature Complexes on Routine Electrocardiogram to Determine the Risk of Atrial Fibrillation (from the REGARDS Study). *Am J Cardiol*. 2017;120(5):782-785. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.007
55. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP, Khatib S, Milani RV. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):394-409. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.02
56. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(6):1308-1313. https://doi.org/10.1111/jth.13323

Сведения об авторах

Олесин Александр Иосифович, *доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).*
Вклад в статью: *написание статьи.*
ORCID: *0000-0001-7827-1052*

Константинова Ирина Викторовна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).*
Вклад в статью: *получение и анализ данных литературы*
ORCID: *0000-0003-3350-3088*

Статья поступила: 22.04.2021г.
Принята в печать:29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Alexander I. Olesin, *MD, DSc, Professor, Department of Clinical Therapy and Cardiology, Mechnikov North-West State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation).*
Contribution: *wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0001-7827-1052*

Dr. Irina V. Konstantinova, *MD, PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Therapy and Cardiology, Mechnikov North-West State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation).*
Contribution: *performed literature search and analysis.*
ORCID: *0000-0003-3350-3088*

Received: 22.04.2021
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-116-123

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

КИРА Е.Ф., ПОЛИТОВА А.К., ВЕРШИНИНА Ю.А.* , АЛЕКСАНДРОВА А.Д.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, что отражает медицинскую и социальную значимость проблемы эффективной диагностики и лечения. На сегодняшний день причины возникновения, диагностика и лечение этого заболевания остаются предметом споров. Патогенез заболевания имеет многофакторный характер и исследован недостаточно, неинвазивные методы обследования имеют относительную диагностическую ценность, поэтому современные терапевтические подходы часто не обеспечивают полного излечения. Представленный обзор освещает данные геномных ассоциативных исследований, особенностей экспрессии регуляторных микроРНК в эутопическом эндометрии, роль цитокератина-19 в образцах мочи, регуляция ряда белков − молекулярных шаперонов, белков теплового шока hsp90, аннексин А2, а также белков, участвующих в окислительно-восстановительных процессах (пероксиредоксин 2) в формировании/разрушении ДНК в эутопическом эндометрии, воспалительных факторов указывающих на возможность вовлечения в патогенез эндометриоза. Современные ученые, как клиницисты, так и морфологи, связывают успехи в дальнейшем изучении эндометриоза с комплексными исследованиями, включающими выявление молекулярных аспектов патогенеза заболевания. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Выявление сущности процессов неоангиогенеза, стромообразования, апоптоза, пролиферации, инвазии, нарушения их регуляции и соотношения открывает принципиально новые возможности в разработке патогенетически обоснованной терапии эндометриоза. В настоящее время единственным способом достоверного подтверждения диагноза и установления степени распространенности заболевания считается хирургическое вмешательство. Отсутствие доступных безоперационных методов диагностики в определенной степени затрудняет постановку диагноза и отдаляет сроки проведения лечения. Молекулярно-биологические аспекты этой проблемы еще ждут своего освещения. Недостаточно глубокие познания морфологической сущности заболевания нередко приводят к неправильной интерпретации клинических проявлений, к затруднению своевременной диагностики и неадекватным методам терапии. Несмотря на широкую распространенность, постоянно проводимые научные изыскания, появление новых диагностических методик и совершенствование имеющихся, постановка диагноза эндометриоза сопряжена с определенными трудностями, обусловленными многообразием симптомов и отсутствием высокоспецифичных маркеров. Это и определяет актуальность исследований, направленных на поиск высокоинформативных биомаркеров.

Ключевые слова: эндометриоз, диагностика, белки, гены, микроРНК.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Кира Е.Ф., Политова А.К., Вершинина Ю.А., Александрова А.Д. Роль молекулярно-генетических биомаркеров в патогенезе эндометриоза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 116-123. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-116-123

Корреспонденцию адресовать:

Вершинина Юлия Александровна, 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, e-mail: profkira33@gmail.com

© Кира Е.Ф. и др.

REVIEW ARTICLES

MOLECULAR BIOMARKERS OF ENDOMETRIOSIS

EVGENIY F. KIRA, ALLA K. POLITOVA, YULIYA A. VERSHININA **, ANASTASIA D. ALEXANDROVA

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

Abstract

Albeit endometriosis is one of the most common gynecological diseases, its diagnosis and treatment remain controversial. The reasons behind this include: 1) multifactorial pathogenesis and insufficiently studied mechanisms of endometriosis; 2) relatively low diagnostic value of minimally invasive examination in relation to this disease; 3) inefficiency of current therapeutic approaches in many patient settings. In our opinion, uncovering the causes of endometriosis and factors promoting its progression is the cornerstone of its successful management. Here we review the lessons from genome-wide and candidate gene association studies, discuss the expression of regulatory miRNAs and describe the role of heat shock protein 90, annexin A2, and peroxiredoxin 2 in controlling DNA integrity in the eutopic endometrium. Further, we highlight the role of cytokeratin-19 in urine as a feasible diagnostic marker of endometriosis. Clinicians and basic researchers concur that the molecular basis of endometriosis is still in its infancy and current understanding of its pathophysiology remains poor. Recent progress in -omics approaches and bioinformatics paved the way for complex investigations of regulated cell death, proliferation, cell invasion and angiogenesis, opening the avenue for the novel approaches to treat endometriosis. Yet, the diversity of symptoms and an absence of sensitive and specific biomarkers frequently delay and complicate the diagnosis. In addition, surgery represents the only appropriate option to reliably confirm the diagnosis and to establish the disease extent, reducing patient adherence and postponing the start of the treatment. In this review, we discuss challenges in the diagnosis of endometriosis as well as relevant and potentially informative biomarkers.

Keywords: endometriosis, diagnosis, proteins, genes, microRNAs.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Evgeniy F. Kira, Alla K. Politova, Yuliya A. Vershinina, Anastasia D. Alexandrova. Molecular biomarkers of endometriosis. (In Russ.). *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(2): 116-123. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-116-123

***Corresponding author:**

Dr. Yuliya A. Vershinina. 70, Nizhnyaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation, e-mail: profkira33@gmail.com

© Dr. Evgeniy F. Kira et al.

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, что отражает медицинскую и социальную значимость проблемы эффективной диагностики и лечения. По данным литературы [1], в мире эндометриозом страдают около 170 млн женщин, а частота этой патологии у женщин репродуктивного возраста варьирует в достаточно широких пределах – от 7 до 50% с тенденцией к увеличению. При этом у 50% женщин с эндометриозом диагностируется бесплодие, а частота самопроизвольного прерывания беременности колеблется от 10 до 50% [2].

Известно, что эндометриоз занимает третье место по распространению после воспалительных заболеваний и миомы матки [3]. Согласно нашим данным, в 2019 году в НМХЦ им. Н.И. Пирогова из 600 выполненных лапароскопических оперативных вмешательств, эндометриоз был выявлен в 28,6% случаев. Среди оперированных по поводу кистозных образований яичников доля эндометриоза составила 95%. При этом в 34% случаях данный диагноз до операции не подозревался.

Несмотря на широкую распространенность, проводимые научные изыскания, появление новых диагностических методик и совершенствование имеющихся, постановка диагноза эндометриоза сопряжена с определенными трудностями, обусловленными многообразием симптомов и отсутствием высокоспецифичных неинвазивных маркеров [4].

Учитывая некоторый субъективизм при интерпретации эхограмм, ультразвуковое иссле-

дование в диагностике эндометриоза имеет чувствительность 93%, специфичность 96% и признается одним из наиболее информативных методов. Диагностическая эффективность спиральной компьютерной томографии и МРТ также достаточно высока, но недостаточна. С учетом факторов доступности и стоимости широкое применение этих методов маловероятно [5]. Длительное время к методам диагностики эндометриоза относили определение онкомаркера СА-125 в сыворотке крови. Предполагается, что эндометриоидные гетеротопии содержат большое количество СА-125 по сравнению с эндометрием, а сопутствующая этому локальная воспалительная реакция способствует повышенному поступлению его в кровь [6]. Известно, что концентрация СА-125 также повышается у здоровых женщин во время менструации, при воспалительных процессах придатков матки, доброкачественной гиперплазии эндометрия и серозном раке яичников. Чувствительность метода определения СА-125 для эндометриоза составляет не более 70%, что в целом ограничивает его клиническое применение для диагностики эндометриоза [7].

В настоящее время «золотым стандартом» постановки диагноза и определения степени распространенности заболевания остается лапароскопия с гистологическим подтверждением. Однако инвазивная диагностика имеет существенные недостатки, что и определяет актуальность исследований, направленных на поиск высокоинформативных биомаркеров.

На сегодняшний день причины возникновения, диагностика и лечение этого заболевания остаются предметом споров. Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению этиологии и патогенеза эндометриоза, до сих пор не существует единой точки зрения на его происхождение. Предложен целый ряд теорий: нарушение эмбриогенеза, рефлюкс эндометрия из полости матки через маточные трубы на брюшину, диссеминация тканей эндометрия из полости матки по кровеносным или лимфатическим сосудам, транслокация эндометрия из полости матки при хирургических операциях, развитие эндометриоза в результате нарушений гормональной регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-органы мишени, снижение иммунитета [8]. Поэтому эндометриоз называют болезнью теорий. Предложено множество теорий, объясняющих причины развития эндометриоза в зависимости от вызывающих его развитие факторов: ретроградная менструация [9], метастазирование эндометриальных частиц лимфогенным и гематогенным путем с их последующей имплантацией [10], эмбриональная [5], дизонтогенетическая [11], метапластическая [12], аутоиммунная [13], гормональная [14, 15], генетическая [16].

Поиск новых биомаркеров эндометриоза может не только помочь в диагностике, в выяснении причин развития заболевания, определении различной степени тяжести его течения, но и в перспективе оказаться полезными в разработке новых методов и схем лечения.

Большое число исследований было посвящено выявлению сывороточных биомаркеров эндометриоза, включая лептин, ряд хемоаттрактантов, таких как MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1), RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации) и MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов), которые не могут использоваться в качестве диагностических предикторов вследствие низкой чувствительности и/или специфичности, небольшого размера изучаемой выборки или неадекватного подтверждения точности полученных результатов [17].

В настоящее время нет единого мнения относительно воспалительных факторов в качестве биомаркеров эндометриоза. В одних исследованиях демонстрировались сопоставимые величины сывороточного уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) [18], интерлейкина-8 (ИЛ-8) [19], фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [20], и интерлейкина-1 (ИЛ-1) [18,21] у женщин с эндометриозом и без него. В других исследованиях отмечались повышенные показатели периферического уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) [21], интерлейкина-8 [22], фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [20] и интерферона-гамма (IFNγ) [21] у пациенток с эндометриозом по сравнению с группой контроля.

A. Vodolazkaia и соавт. [13] провели многомерный анализ 28 биомаркеров у женщин с хирургически подтвержденным эндометриозом и без (контрольная группа). В результате им удалось разработать две модели, каждая из которых включала 4 биомаркера: модель I (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), СА-125 и гликоделин) и модель II (аннексин V, СЭФР, СА-125 и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1), характеризующихся высокой чувствительностью

(81-90%) и специфичностью (63-81%) при эндометриозе, не подтверждаемому с помощью ультразвукового исследования [23].

Также группа китайских ученых во главе с Feng Liu провела кластерный анализ, который выявил группу эстрогенно-чувствительных белков с нарушенной регуляцией при аденомиозе, среди которых ANXA2 [24]. Сверхэкспрессия ANXA2 тесно коррелирует с маркерами эпителиального перехода в мезенхимальный и выраженностью дисменореи у пациентов с аденомиозом [25].

В другом исследовании [26] при сравнении экспрессии белка в эутопическом эндометрии в секреторную и пролиферативную фазы менструального цикла продемонстрировано, что у женщин с эндометриозом (в отличие от здоровых добровольцев) нарушена регуляция ряда белков − молекулярных шаперонов, белков теплового шока hsp90, аннексин A2, а также белков, участвующих в окислительно-восстановительных процессах (пероксиредоксин 2) и в формировании/разрушении ДНК (рибонуклеозид-дифосфатредуктаза, прохибитин и пролил 4-гидроксилаза).

A. Ametzazurra и соавт. [27] выявили характерные изменения протеомного состава аспирата эндометриальной жидкости из полости матки у женщин с эндометриозом в постовуляторную секреторную фазу менструального цикла, а именно: повышение пропорционально степени эндометриоза концентрации моэзина, β-актина, β-тубулина, F-актина, WD белка, белка теплового шока β1 и септина-11, а также изоформ сигнала трансдукции (белок 14−3-3).

В аналогичном исследовании [28] в перитонеальной жидкости бесплодных и фертильных женщин с эндометриозом в качестве биомаркеров эндометриоза были предложены следующие белки: α1-антитрипсин, две изоформы серотрансферрина, C3 компонент комплемента, P-компонент амилоида и кластерин. Большинство из этих молекул участвует в развитии иммунного ответа, что подтверждает гипотезу иммунного фактора бесплодия при эндометриозе.

В мире активно исследуется роль цитокератина-19 в патогенезе эндометриоза. Так, N. Tokushige и соавт. [29], обследовавшие 11 женщин с гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоз и 6 здоровых женщин контрольной группы, обнаружили, что только в образцах мочи больных эндометриозом уровень цитокератина-19 значительно повышен, независимо от стадии заболевания и фазы менструального цикла. J. Bartek и соавт. [30] не обнаружили различий в уровне цитокератина-19 в эндометрии у женщин с эндометриозом и без. Цитокератин-19 не выявлен также в менструальной и перитонеальной жидкостях [31]. Неясно, почему и как цитокератин-19 выводится с мочой при эндометриозе. Необходимы дальнейшие исследования для изучения его патофизиологии.

Генетическая предрасположенность указывает на существование наследуемых генетических факторов, участвующих в развитии заболевания. Результаты ряда генетических исследований (Genome-wide association study, GWAS), включавших преимущественно популяцию белых американцев и австралийцев, показали, что единичные нуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism, SNP) в генах WNT4, VEZT, ID4, NFE2L3, CDKN2BAS1, GREB1, IL1A, ETAA1, FN1, RND3 ассоциированы с повышенным риском развития эндометриоза [32].

Интересно, что аналогичное исследование, проведенное на китайской популяции, выявило ассоциативную связь между эндометриозом и SNP в тех же генах (WNT4, CDKN2BAS1), но в других областях [33]. Независимый анализ определенных SNP в итальянской популяции подтвердил вовлеченность генов WNT4, CDKN2BAS и FN1 в развитие наследственных форм эндометриоза. В греческой популяции исследовали, связаны ли однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) rs7521902, rs10859871 и rs11031006, сопоставляемые с генетическими локусами WNT4, VEZT и FSHB соответственно, с риском развития эндометриоза в греческой популяции. Достоверная ассоциация была выявлена только с генотипом AC rs7521902 (WNT4) у пациентов с III и IV стадиями заболевания. Доказательства ассоциации с эндометриозом были также найдены для генотипа AC rs10859871 VEZT. Примечательно, что между пациентками с эндометриозом и контрольной группой была обнаружена достоверная разница в распределении генотипа AG и минорного аллеля A SNP FSHB rs11031006. Также обнаружили генетическую связь между rs11031006 (FSHB) SNP и эндометриозом. Гены WNT4 и VEZT представляют собой наиболее последовательно ассоциированные гены с эндометриозом. В этом исследовании ассоциация rs7521902 (WNT4) и rs10859871 (VEZT) была

подтверждена у женщин с эндометриозом на генотипическом, но не аллельном уровне [34]. Эти данные указывают на то, что существует ряд «критических» для формирования предрасположенности к эндометриозу генов.

Греческие исследователи также ставили цель оценить наличие генетических особенностей, ассоциированных с риском развития эндометриоза по данным GWAS, у членов семьи (3 поколения), в которой 7 женщин имели верифицированный эндометриоз. В исследование были включены точечные мутации (SNP) в четырех генах, для которых «ассоциативная связь» с риском эндометриоза была показана ранее: WNT4, VEZT, FSHB и IL-16. Ни в одном случае не удалось проследить связь между генетическим фактором и клинической картиной [35].

Таким образом, исследование роли наследственных факторов в развитии эндометриоза пока находится на уровне описания ассоциативных связей.

Большое значение с целью диагностики эндометриоза имеет изучение особенностей экспрессии регуляторных микроРНК в эутопическом эндометрии. Изменение активности (уровня экспрессии) этих молекул могут играть как первичную (этиологическую), так и вторичную (адаптационную) роль [36].

Группой Moustafa S. с соавт. [37] проведено проспективное исследование, оценивающее у 100 пациенток использование микроРНК-панели в качестве неинвазивного диагностического теста для выявления эндометриоза. Пациентки с эндометриозом имели значительно более высокие уровни экспрессии четырех сывороточных микроРНК: miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-342-3p и miR-451a. Значительно более низкие уровни продемонстрировали: miR-3613-5p и let-7b.

Другое исследование было направлено на изучение аберрантных экзосомальных профилей микроРНК с использованием микрочипов микроРНК. Всего 24 микроРНК показали дифференциальные уровни обогащения с $P<0,05$ и $|\log2\text{-кратным изменением}|>1$ по микрочипам микроРНК. Результаты продемонстрировали, что только 2 экзосомные микроРНК (miR-22-3p и miR-320a) из шести были значительно увеличены в сыворотке пациентов с эндометриозом [4].

Shariati F и соавт. [38] проанализировали экспрессию мРНК гена стебля REX-1 и пересмотрели три других гена стебля SOX-2, NANOG, OCT-4 у женщин с эндометриозом по сравнению с эндометрием здоровых женщин. Уровни транскрипции мРНК OCT-4, NANOG и SOX-2 были значительно повышены в эктопических поражениях по сравнению с эутопическим эндометрием и контрольной группой ($p=0,041$, $p=0,035$, $p=0,048$), хотя увеличение мРНК REX-1 не было значимо между эндометриозом и контрольной группой. Кроме того, были различия в уровне экспрессии этих генов в нормальном эндометрии во время менструальных циклов ($p=0,031$, $p=0,047$, $p=0,031$).

A. Alar с соавт. [39] провели исследование, оценивающее роль у пациентов гена EXTL3 (exostosin-like 3) при эндометриозе. Они обнаружили, что он экспрессируется в ткани эндометрия и в очагах эндометриоза. Также обнаружили повышенное содержание антител к EXTL3 в сыворотке крови у пациентов с эндометриозом. EXTL3 выполняет ключевую роль в синтезе гепарансульфат (HS). Данные указывают на то, что нарушение метаболизма HS может быть связано с эндометриозом.

Заключение

Многофакторность патогенеза эндометриоза и многочисленность теорий развития свидетельствуют об отсутствии истинного представления об этом заболевании. До настоящего времени окончательно не выяснено, почему часть отторгнутых клеток эндометрия сохраняет не только жизнеспособность, активность, но и способность к проникающему инфильтративному росту в окружающие ткани и дальнейшему развитию. Недостаточно глубокие познания морфологической сущности заболевания нередко приводят к неправильной интерпретации клинических проявлений, к затруднению своевременной диагностики и неадекватным методам терапии.

Современные ученые, как клиницисты, так и морфологи, связывают успехи в дальнейшем изучении эндометриоза с комплексными исследованиями, включающими выявление молекулярных аспектов патогенеза заболевания. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Выявление сущности процессов неоангиогенеза, стромообразования, апоптоза, пролиферации, инвазии, нарушения их регуляции и соотношения открывает принципиально новые возможности в разработке патогенетически обоснованной терапии эндометриоза. Молекулярно-биологические аспекты этой проблемы еще ждут своего освещения.

В связи с изменившейся в последнее десятилетие концепцией лечения эндометриоза, отказом от повторных хирургических вмешательств сделан акцент в пользу долговременной лекарственной терапии с благоприятным профилем переносимости. Сегодня прослеживается системный подход к заболеванию, в отличие от более раннего – быстрой и максимальной деструкции патологического очага. Это диктует необходимость разработки новых медикаментозных методов лечения в качестве дополнительных к классической гормономодулирующей терапии диеногестом.

Таким образом, только благодаря тесному сотрудничеству гинекологов, морфологов, генетиков, фармакологов и других специалистов будет возможно сделать какие-то шаги вперед в плане изучения патогенеза и молекулярных механизмов эндометриоза. Понимание этих процессов и выявление высокоинформативных биомаркеров необходимо для разработки неинвазивных методов диагностики, новых методов лечения и профилактики этого заболевания.

Литература:

1. Marcellin L, Morin C, Santulli P, Marzouk P, Bourret A, Dousset B, Borghese B, Chapron C. History of Uterine Surgery Is Not Associated With an Increased Severity of Bladder Deep Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(7):1130-1137. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.08.817
2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. *Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы.* Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017
3. Дамиров М.М., Олейникова О.Н., Майорова О.В. *Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача.* Москва: БИНОМ, 2013.
4. Zhang L, Li H, Yuan M, Li D, Sun C, Wang G. Serum Exosomal MicroRNAs as Potential Circulating Biomarkers for Endometriosis. *Dis Markers.* 2020;2020:2456340. https://doi.org/10.1155/2020/2456340
5. Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И., Берлев И.В., Малек А.В. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;67(3):64-73. https://doi.org/10.17816/JOWD67364-73
6. Тихомиров А.Л, Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006;5(1):82-87. https://dlib.eastview.com/browse/doc/9930112
7. Пересада О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты. *Медицинские новости.* 2009;(14):15-26.
8. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. Москва : Медицина, 2006.
9. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update.* 2002;8(1):84-8. https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84
10. Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien Klin Wochenschr.* 1924;37:1205-1206.
11. Hansen T, Wulgaris S, Siggelkow W, Kölbl H, Kirkpatrick CJ. Massive Adenomyose bei einer Patientin mit Uterus septus completus [Massive adenomyosis in a patient with uterus septus completus]. *Zentralbl Gynakol.* 2006;128(3):153-156. https://doi.org/10.1055/s-2005-836818
12. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):21-34. https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00405-x
13. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2003;9(5):223-228. https://doi.org/10.1016/s1471-4914(03)00051-0
14. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004;25(6):947-970. https://doi.org/10.1210/er.2003-0030
15. Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions--old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122(2):144-150. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.04.017
16. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, Tornvall P, Kuja-Halkola R. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):947-952. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035
17. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):651-674. https://doi.org/10.1093/humupd/dmq009
18. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculese L, Cozma L, Socolov D. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;154(2):215-7. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.10.008
19. Daraï E, Detchev R, Hugol D, Quang NT. Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours. *Hum Reprod.* 2003;18(8):1681-1685. https://doi.org/10.1093/humrep/deg321
20. Xavier P, Belo L, Beires J, Rebelo I, Martinez-de-Oliveira J, Lunet N, Barros H. Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;273(4):227-231. https://doi.org/10.1007/s00404-005-0080-4
21. Othman Eel-D, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(2):240-246. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.05.001
22. Ohata Y, Harada T, Miyakoda H, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. Serum interleukin-8 levels are elevated in patients with ovarian endometrioma. *Fertil Steril.* 2008;90(4):994-999. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1355
23. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, Fassbender A, Bokor A, Schols D, Huskens D, Meuleman C, Peeraer K, Tomassetti C, Gevaert O, Waelkens E, Kasran A, De Moor B, D'Hooghe TM. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(9):2698-2711. https://doi.org/10.1093/humrep/des234
24. Feng L, Lixue L, Zheng J. Expression of annexin A2 in adenomyosis and dysmenorrheal. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2019;300(3):711-716. https://doi.org/10.1007/s00404-019-05205-w
25. Schloer S, Pajonczyk D, Rescher U. Annexins in Translational Research: Hidden Treasures to Be Found. Int J Mol Sci. 2018 Jun 15;19(6):1781. https://doi.org/10.3390/ijms19061781
26. Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, Klonisch T, Hombach-Klonisch S, Gazvani R, Lea RG, Miller I, Simpson WG, Cash P. An investigation of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: a heterogeneous tissue with a complex disease. *Proteomics.* 2007;7(1):130-142. https://doi.org/10.1002/pmic.200600469
27. Ametzazurra A, Matorras R, García-Velasco JA, Prieto B, Simón L, Martínez A, Nagore D. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(4):954-965. https://doi.org/10.1093/humrep/den450
28. Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, Anserini P, Ragni N, Grudzinskas JG. Proteomic analysis of peritoneal fluid in fertile and infertile women with endometriosis. *J Reprod Med.* 2009;54(1):32-40.
29. Tokushige N, Markham R, Crossett B, Ahn SB, Nelaturi VL, Khan A,

Fraser IS. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2011;95(1):46-49. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.016
30. Bártek J, Bártková J, Taylor-Papadimitriou J, Rejthar A, Kovarík J, Lukás Z, Vojtěsek B. Differential expression of keratin 19 in normal human epithelial tissues revealed by monospecific monoclonal antibodies. *Histochem J.* 1986;18(10):565-575. https://doi.org/10.1007/BF01675198
31. Van der Linden PJ, Dunselman GA, de Goeij AF, van der Linden EP, Evers JL, Ramaekers FC. Epithelial cells in peritoneal fluid--of endometrial origin? *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):566-570. https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90283-x
32. Zondervan KT, Rahmioglu N, Morris AP, Nyholt DR, Montgomery GW, Becker CM, Missmer SA. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med.* 2016;34(4):242-254. https://doi.org/10.1055/s-0036-1585408.
33. Li Y, Hao N, Wang YX, Kang S. Association of Endometriosis-Associated Genetic Polymorphisms From Genome-Wide Association Studies With Ovarian Endometriosis in a Chinese Population. *Reprod Sci.* 2017;24(1):109-113. https://doi.org/10.1177/1933719116650753
34. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Rahmioglu N, Koumantakis G, Kalogiannidis I, Prapas I, Zondervan K, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):5881-5886. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7398
35. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Arici A, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. Genetic association study in a three-generation family with seven members with endometriosis. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):6077-6080. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7337
36. Nothnick WB. MicroRNAs and Endometriosis: Distinguishing Drivers from Passengers in Disease Pathogenesis. *Semin Reprod Med.* 2017;35(2):173-180. https://doi.org/10.1055/s-0037-1599089
37. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):557.e1-557.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.050
38. Shariati F, Favaedi R, Ramazanali F, Ghoraeian P, Afsharian P, Aflatoonian B, Aflatoonian R, Shahhoseini M. Increased expression of stemness genes REX-1, OCT-4, NANOG, and SOX-2 in women with ovarian endometriosis versus normal endometrium: A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2019;16(12):ijrm.v16i12.3684. https://doi.org/10.18502/ijrm.v16i12.3684
39. Aints A, Mölder S, Salumets A. EXTL3-interacting endometriosis-specific serum factors induce colony formation of endometrial stromal cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):12562. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48840-8

References:

1. Marcellin L, Morin C, Santulli P, Marzouk P, Bourret A, Dousset B, Borghese B, Chapron C. History of Uterine Surgery Is Not Associated With an Increased Severity of Bladder Deep Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(7):1130-1137. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.08.817
2. Jarmolinskaja MI, Ajlamazjan JeK. *Genital'nyj jendometrioz. Razlichnye grani problemy.* Saint Peterburg : Jeko-Vektor; 2017. (In Russ.).
3. Damirov MM, Oleynikova ON, Mayorova OV. *Genital'nyy endometrioz: vzglyad praktikuyushchego vracha.* Moscow: BINOM, 2013. (In Russ.).
4. Zhang L, Li H, Yuan M, Li D, Sun C, Wang G. Serum Exosomal MicroRNAs as Potential Circulating Biomarkers for Endometriosis. *Dis Markers.* 2020;2020:2456340. https://doi.org/10.1155/2020/2456340
5. Marzhevskay VV, Prisyazhnaya TS, Zhamoydik VI, Berlev IV, Malek AV. Molecular-genetic background of endometriosis: diagnostic potential of heritable and express. Journal of obstetrics and womans diseases. 2018;67(3):64-73. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/JOWD67364-73
6. Tikhomirov AL, Lubnin DM. Pathogenetic substantiation of gonadotrophin-releasing hormone agonists application in patients with associated gynecological pathology. Gynecology, obstetrics and perinatology. 2006;5(1):82-87 (In Russ.). https://dlib.eastview.com/browse/doc/9930112
7. Peresada OA. Endometrioz: diagnosticheskie, klinicheskie, onkologicheskie i lechebnye aspekty. *Medicinskie novosti.* 2009;14:15-26. (In Russ.).
8. Adamyan LV, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometriozy : rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsina, 2006. (In Russ.).
9. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update.* 2002;8(1):84-8. https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84
10. Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien Klin Wochenschr.* 1924;37:1205-1206.
11. Hansen T, Wulgaris S, Siggelkow W, Kölbl H, Kirkpatrick CJ. Massive Adenomyose bei einer Patientin mit Uterus septus completus [Massive adenomyosis in a patient with uterus septus completus]. *Zentralbl Gynakol.* 2006;128(3):153-156. https://doi.org/10.1055/s-2005-836818
12. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):21-34. https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00405-x
13. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2003;9(5):223-228. https://doi.org/10.1016/s1471-4914(03)00051-0
14. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004;25(6):947-970. https://doi.org/10.1210/er.2003-0030
15. Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions--old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122(2):144-150. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.04.017
16. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, Tornvall P, Kuja-Halkola R. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):947-952. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035
17. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):651-674. https://doi.org/10.1093/humupd/dmq009
18. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculese L, Cozma L, Socolov D. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;154(2):215-7. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.10.008
19. Daraï E, Detchev R, Hugol D, Quang NT. Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours. *Hum Reprod.* 2003;18(8):1681-1685. https://doi.org/10.1093/humrep/deg321
20. Xavier P, Belo L, Beires J, Rebelo I, Martinez-de-Oliveira J, Lunet N, Barros H. Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;273(4):227-231. https://doi.org/10.1007/s00404-005-0080-4
21. Othman Eel-D, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(2):240-246. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.05.001
22. Ohata Y, Harada T, Miyakoda H, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. Serum interleukin-8 levels are elevated in patients with ovarian endometrioma. *Fertil Steril.* 2008;90(4):994-999. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1355
23. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, Fassbender A, Bokor A, Schols D, Huskens D, Meuleman C, Peeraer K, Tomassetti C, Gevaert O, Waelkens E, Kasran A, De Moor B, D'Hooghe TM. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(9):2698-2711. https://doi.org/10.1093/humrep/des234
24. Feng L, Lixue L, Zheng J. Expression of annexin A2 in adenomyosis and dysmenorrheal. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2019;300(3):711-716. https://doi.org/10.1007/s00404-019-05205-w
25. Schloer S, Pajonczyk D, Rescher U. Annexins in Translational Research: Hidden Treasures to Be Found. Int J Mol Sci. 2018 Jun 15;19(6):1781. https://doi.org/10.3390/ijms19061781
26. Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, Klonisch T, Hombach-Klonisch S, Gazvani R, Lea RG, Miller I, Simpson WG, Cash P. An investigation

of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: a heterogeneous tissue with a complex disease. *Proteomics*. 2007;7(1):130-142. https://doi.org/10.1002/pmic.200600469
27. Ametzazurra A, Matorras R, García-Velasco JA, Prieto B, Simón L, Martínez A, Nagore D. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(4):954-965. https://doi.org/10.1093/humrep/den450
28. Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, Anserini P, Ragni N, Grudzinskas JG. Proteomic analysis of peritoneal fluid in fertile and infertile women with endometriosis. *J Reprod Med*. 2009;54(1):32-40.
29. Tokushige N, Markham R, Crossett B, Ahn SB, Nelaturi VL, Khan A, Fraser IS. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95(1):46-49. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.016
30. Bártek J, Bártková J, Taylor-Papadimitriou J, Rejthar A, Kovarík J, Lukás Z, Vojtěsek B. Differential expression of keratin 19 in normal human epithelial tissues revealed by monospecific monoclonal antibodies. *Histochem J*. 1986;18(10):565-575. https://doi.org/10.1007/BF01675198
31. Van der Linden PJ, Dunselman GA, de Goeij AF, van der Linden EP, Evers JL, Ramaekers FC. Epithelial cells in peritoneal fluid--of endometrial origin? *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):566-570. https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90283-x
32. Zondervan KT, Rahmioglu N, Morris AP, Nyholt DR, Montgomery GW, Becker CM, Missmer SA. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med*. 2016;34(4):242-254. https://doi.org/10.1055/s-0036-1585408.
33. Li Y, Hao N, Wang YX, Kang S. Association of Endometriosis-Associated Genetic Polymorphisms From Genome-Wide Association Studies With Ovarian Endometriosis in a Chinese Population. *Reprod Sci*. 2017;24(1):109-113. https://doi.org/10.1177/1933719116650753
34. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Rahmioglu N, Koumantakis G, Kalogiannidis I, Prapas I, Zondervan K, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):5881-5886. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7398
35. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Arici A, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. Genetic association study in a three-generation family with seven members with endometriosis. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):6077-6080. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7337
36. Nothnick WB. MicroRNAs and Endometriosis: Distinguishing Drivers from Passengers in Disease Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2017;35(2):173-180. https://doi.org/10.1055/s-0037-1599089
37. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):557.e1-557.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.050
38. Shariati F, Favaedi R, Ramazanali F, Ghoraeian P, Afsharian P, Aflatoonian B, Aflatoonian R, Shahhoseini M. Increased expression of stemness genes REX-1, OCT-4, NANOG, and SOX-2 in women with ovarian endometriosis versus normal endometrium: A case-control study. *Int J Reprod Biomed*. 2019;16(12):ijrm.v16i12.3684. https://doi.org/10.18502/ijrm.v16i12.3684
39. Aints A, Mölder S, Salumets A. EXTL3-interacting endometriosis-specific serum factors induce colony formation of endometrial stromal cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):12562. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48840-8

Сведения об авторах

***Кира Евгений Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).*
***Вклад в статью:** идеология и дизайн исследования, редактирование публикации.*
***ORCID:** 0000-0002-1376-7361*

***Политова Алла Константиновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья, врач акушер-гинеколог высшей категории, врач-онколог ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70)*
***Вклад в статью:** написание публикации.*
***ORCID:** 0000-0002-5924-2616*

***Вершинина Юлия Александровна**, врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70)*
***Вклад в статью:** поиск и анализ литературных источников.*
***ORCID:** 0000-0003-1941-8450*

***Александрова Анастасия Дмитриевна**, врач акушер-гинеколог ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (10520,3 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70)*
***Вклад в статью:** поиск и анализ литературных источников.*
***ORCID:** 0000-0002-2493-863X*

Статья поступила:30.04.2021г.
Принята в печать:29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

***Prof. Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Pirogov National Medical and Surgical Center (70, Nizhnyaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation).*
***Contribution:** conceived and designed the review; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0002-1376-7361*

***Prof. Alla K. Politova**, MD, DSc, Professor, Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Obstetrician-Gynecologist and Oncologist, Pirogov National Medical and Surgical Center (70, Nizhnyaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation).*
***Contribution:** wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0002-5924-2616*

***Dr. Yulia A. Vershinina**, MD, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Pirogov National Medical and Surgical Center (70, Nizhnyaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation).*
***Contribution:** performed literature search and analysis.*
***ORCID:** 0000-0003-1941-8450*

***Dr. Anastasia D. Alexandrova**, MD, Obstetrician-Gynecologist, Pirogov National Medical and Surgical Center (70, Nizhnyaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation).*
***Contribution:** performed literature search and analysis.*
***ORCID:** 0000-0002-2493-863X*

Received: 30.04.2021
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-124-135

ЭНДОГЕННЫЕ И ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МУЖСКУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

ЛИТВИНОВА Н.А.[2] ,* ЛЕСНИКОВ А.И.[1], ТОЛОЧКО Т.А.[2], ШМЕЛЕВ А.А.[1]

[1]*ФГБОУ «Кемеровский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации, г. Кемерово, Россия*
[2]*ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия*

Резюме

В настоящее время мужское бесплодие является актуальной как медицинской, так и социально-демографической проблемой во всем мире. Особое внимание проблемам андрологии должно уделяться в промышленных регионах с неблагоприятной экологической обстановкой, так как здесь в группы риска репродуктивных нарушений попадает значительная часть населения. В данном обзоре приведены и систематизированы результаты отдельных исследований и метаанализов как отечественных, так и зарубежных авторов по частоте и этиологии репродуктивных нарушений у мужчин. Этиология мужского бесплодия может быть связана с воздействием ряда экзогенных и эндогенных факторов, а также их сочетаний. В настоящее время достаточно хорошо изучено влияние гормонального дисбаланса, генитальных инфекций и воспалительных заболеваний, геномных и хромосомных мутаций, врожденных пороков развития на мужскую инфертильность. К числу недостаточно изученных причин мужского бесплодия можно отнести молекулярно-генетические и эпигенетические факторы, нарушения функции иммунной системы, оксидативный стресс, влияние соматических хронических заболеваний. До настоящего времени в научной медицинской литературе отсутствует единое мнение относительно вклада образа жизни, вредных привычек, условий труда, загрязнения контактных сред промышленными поллютантами и климатических факторов в формирование мужской инфертильности. В связи с недостаточной изученностью вышеперечисленных факторов от 40 до 50 процентов случаев мужского бесплодия характеризуются как идиопатические. Анализ и обобщение информации знаний в области этиологии мужского бесплодия позволит определить направления приоритетных научных исследований в области андрологии и разработать эффективные методы диагностики и лечения

Ключевые слова: фертильность, гормоны, вредные привычки, половые инфекции, сперматозоиды, мужская половая система.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:
Литвинова Н.А., Лесникова А.И., Толочко Т.А., Шмелева А.А. Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на мужскую фертильность. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021;6(2): 124-135. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-124-135

Корреспонденцию адресовать:
Литвинова Надежда Алексеевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: nadyakemsu@mail.ru
© Литвинова Н.А. и др.

REVIEW ARTICLES

FACTORS AFFECTING MALE FERTILITY: A REVIEW

NADEZHDA A. LITVINOVA**, ANTON I. LESNIKOV[1], TATIANA A. TOLOCHKO[2], ALEXEY A. SHMELEV[1]

[1]*Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation*
[2]*Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*

Abstract

Male infertility is an urgent medical and demographic threat worldwide, in particular in industrial regions suffering from environmental pollution. Here we performed an analysis of epidemiological studies and meta-analyses of prevalence, causes, and risk factors of male reproductive disorders. Among the well-defined risk factors determining male infertility are hormonal imbalance, sexually transmitted infections, other inflammatory diseases, hereditary mutations, and congenital malformations. Less studied causes of male infertility are acquired mutations and gene polymorphisms, immune disorders, oxidative stress, and chronic conditions. To date, there is no consensus on the contribution of lifestyle, bad habits, working environment, and climatic factors to male infertility. As such, 40-50% male infertility cases are characterized as idiopathic.

Keywords: fertility, hormones, bad habits, sexually transmitted infections, spermatozoa, male reproductive system.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Nadezhda A. Litvinova, Anton I. Lesnikov, Tatiana A. Tolochko, Alexey A. Shmelev. Factors affecting male fertility: a review. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2021;6(2): 124-135. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-124-135

***Corresponding author:**

Dr. Nadezhda A. Litvinova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: nadyakemsu@mail.ru

© Dr. Nadezhda A. Litvinova et al.

Введение

Мужское бесплодие является актуальной проблемой во всех странах мира. Согласно мировым данным, репродуктивный потенциал мужского населения снижается, а число бесплодных пар имеет тенденцию к увеличению. Приблизительно 15% сексуально активных и не предохраняющихся от зачатия пар не достигают беременности в течение года [1]. В России частота бесплодных браков колеблется от 8% до 17,2% в различных регионах [2, 3, 4, 5].

У половины бездетных пар бесплодие связано с мужским фактором, проявляющимся отклонениями в параметрах эякулята. В ряде случаев женщина с хорошей способностью к зачатию может компенсировать проблемы с фертильностью у мужчины, поэтому обычно бесплодие проявляется при снижении фертильности у обоих партнеров. В Российской Федерации за 18-летний период отмечен рост как общего числа больных с мужским бесплодием, так и первично выявленных больных, в 2000 году соответствующие показатели составили 17,7 и 31,0 на 100 тыс. мужского населения, а в 2018 году − 44.0 и 90,8. По данным Росстата, в Кемеровской области частота выявления мужского бесплодия на 2018 год составляла 54,0 на 100 тыс. мужского населения, что превышает средние значения по Российской Федерации [6]. В Кемеровской области развиты угледобывающая, металлургическая, химическая отрасли промышленности, предприятия, которые вносят значительный вклад в загрязнение окружающей среды поллютантами, вызывающими мутагенные, цитотоксические, канцерогенные, эмбриотоксические, гаметотоксические и другие патогенетические эффекты. Работники промышленных предприятий в наибольшей степени подвержены воздействию химических и физических факторов, оказывающих негативное влияние на репродуктивную функцию. Кроме производственных факторов к экзогенным воздействиям, негативно влияющим на мужскую фертильность, можно отнести особенности образа жизни, вредные привычки и неблагоприятные экологические факторы.

К основным эндогенным факторам мужской инфертильности относят аномалии мочеполовых путей, нарушения эрекции и эякуляции, эндокринные, иммунные и генетические нарушения, инфекционные и соматические заболевания, оксидативный стресс. В 30–40% случаев истинная причина мужского бесплодия не выявляется (идиопатическое мужское бесплодие), при этом в анамнезе нет заболеваний, способных повлиять на фертильность. Тем не менее, спермограмма выявляет снижение общего числа сперматозоидов (олигозооспермия), снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) и патологические формы сперматозоидов (тератозооспермия) [7].

Несмотря на проведенные метаанализы по мужскому бесплодию и успехи современной андрологии, большинство авторов сходятся во

мнении, что ни в мире, ни в Российской Федерации до настоящего времени нет четкого представления о распространенности мужского бесплодия и его причинах, поэтому исследования по эпидемиологии, этиологии и патогенезу нарушений мужской фертильности не утрачивают своей актуальности, особенно в регионах с высоким уровнем загрязнения контактных сред.

Эндогенные факторы мужского бесплодия

Классификация эндогенных причин мужского бесплодия строится с учетом локализации нарушения (гипоталамус, гипофиз, яички, придаточные половые железы, семявыносящие пути) и его природы (генетическая, эндокринная, воспалительная, травматическая и др.), характеристик патогенеза (секреторное, экскреторное, иммунологическое) и по отношению к семеннику (претестикулярное, тестикулярное, посттестикулярное) [8, 9].

По результатам метаанализа [10], среди установленных этиологических факторов мужского бесплодия доминируют варикоцеле, урогенитальные инфекции, гипогонадизм и крипторхизм (**таблица 1**).

Мужской гипогонадизм сопровождается дефицитом тестостерона, нарушением репродуктивной функции, оказывает негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз. Первичный или гипергонадотропный гипогонадизм обусловлен снижением или полным отсутствием андрогенсинтезирующей функции яичек вследствие их поражения патологическим процессом, может быть врожденным (синдром Клайнфельтера, крипторхизм, анорхизм) и приобретенным (орхит, травма и лучевое поражение семенников, травмы, химиотерапия и другие токсические воздействия, синдром приобретенного иммунодефицита, миотоническая мышечная дистрофия, недостаточность питания). Основными причинами вторичного или гипогонадотропного гипогонадизма является врожденный дефицит гонадотропного релизинг-гормона (синдром Калманна), врожденные и приобретенные патологии гипоталамуса и гипофиза, гипотиреоз, выраженное ожирение. К этиологическим факторам как первичного, так и вторичного гипогонадизма относят пожилой возраст, тяжелые системные заболевания, профессиональные вредности, цирроз печени, серповидно-клеточную анемию, прием лекарственных препаратов и уремию. Кроме того, клиническая картина гипогонадизма может развиваться и при нормальном или повышенном уровне тестостерона, но при отсутствии чувствительности андрогенных рецепторов [11].

Генетические факторы обуславливают около 30–40% случаев инфертильности мужчин и могут являться как первичной, так и вторич-

Таблица 1.

Частота распределения основных факторов мужского бесплодия [10]

Table 1.

Prevalence of major male infertility factors

Этиологический фактор *Risk factor*	Частота (%) *Prevalence (%)*
Идиопатическое мужское бесплодие *Idiopathic male infertility*	31
Крипторхизм *Cryptorchidism*	7,8
Урогенитальные инфекции *Urogenital infections*	8
Нарушение семяизвержения и сексуальные факторы (эректильная дисфункция, гипоспадии и т. д) *Erectile and ejaculatory dysfunction*	5,9
Общие и системные заболевания *General and systemic diseases*	3,1
Варикоцеле *Varicocele*	15
Гипогонадизм *Hypogonadism*	8,9
Иммунологические факторы *Immune disorders*	4,5
Обструкция *Obstructive azoospermia*	1,7
Другие факторы *Other factors*	5,5

ной причиной бесплодия; условно можно выделить несколько главных генетических факторов мужского бесплодия: хромосомные аберрации, геномные мутации, дисперсия хроматина и фрагментация ДНК [12]. Частота хромосомных аберраций у бесплодных мужчин составляет в среднем 5% [13]. Генетические нарушения могут вызывать такие заболевания, как муковисцидоз, синдром Клайнфельтера, синдром Кальмана, синдром Нунана, синдром Прадера-Вилли и многие другие, ассоциированные с нарушением репродуктивных функций. Одной из причин азооспермиии и астенозооспермии являются делеции Y-хромосомы [14]. Делеции Y-хромосомы наиболее часто встречаются у мужчин с азооспермией (8–12%), а у мужчин с олигозооспермией − (7%). Делеции крайне редко обнаруживаются у мужчин с концентрацией сперматозоидов > 5 млн/мл (около 0,7%). Делеции наиболее часто возникают в субрегионе AZFc (приблизительно 65–70%), а также в субрегионах AZFb и AZFb+c или AZFa+b+c (25–30%), в то время как делеции в субрегионе AZFa встречаются значительно реже (5%). Полная делеция субрегионов AZFa и AZFb связана с тяжелым тестикулярным фенотипом, синдромом клеток Сертоли и сперматогенным блоком соответственно. Полная делеция субрегиона AZFc приводит к различному фенотипу − от азооспермии до олигозооспермии [15]. В настоящее время лечение заболеваний, первичная причина которых генетические отклонения, невозможно. Единственным методом для таких мужчин является биопсия яичка [16].

Крипторхизм – задержка яичка в процессе опускания его во внутриутробном периоде из брюшинной полости в мошонку является одним из наиболее распространенных нарушений полового развития [17]. Его частота среди доношенных новорожденных составляет 0,6–3,6%, среди недоношенных – 30% и более. Как показывает практика, правосторонний крипторхизм встречается более чем у 50% пациентов, левосторонний – в 35–40% наблюдений, двусторонний – в 10–15%. Сопровождаясь морфофункциональными нарушениями развития яичек, заболевание приводит к гипогонадизму, бесплодию и, возможно, к опухолевым трансформациям гонад. Неопустившееся яичко в среднем в 30 раз чаще подвержено опухолевой трансформации, чем нормально расположенное, особенно в случаях двустороннего крипторхизма и интраабдоминального расположения яичек (в 6 раз чаще, чем при паховом расположении) Мужчины, у которых в анамнезе присутствует крипторхизм, чаще имеют нарушения в спермограмме, связанные с олигоастенотератозооспермией (ОАТ-синдром) и повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона, что явно связано с нарушением в функционировании клеток Сертоли [18].

В 1944 г. были впервые описаны идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм и синдром Калманна − тесно связанные между собой заболевания, в основе которых лежит снижение секреции гонадотропин-рилизинггормона (ГнРГ), которое приводит к нарушению секреции гонадотропинов. Недостаточная продукция лютеинезирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов обусловливает отсутствие синтеза тестостерона и сперматогенеза. При осмотре больных отсутствуют признаки полового развития, иногда возможно незавершенное половое созревание. Отмечается маленький объем яичек — примерно 3 мл (в норме у взрослых мужчин — 12 мл), недоразвитие полового члена и предстательной железы. Часто имеет место одно- или двусторонний крипторхизм или орхидопексия в анамнезе, вторичные половые признаки формируются по женскому типу. Из-за аспермии или азооспермии больные с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом (ИГГ) и синдромом Калманна без лечения остаются бесплодными [12]. Варикоцеле или варикозное расширение вен лозовидного сплетения является наиболее распространенной выявляемой патологией у бесплодных мужчин. Клинически проявляющееся варикоцеле диагностируется у 35% мужчин с первичным бесплодием и у 70–81% мужчин с вторичным бесплодием, при этом обнаруживаясь у 15% мужской популяции. В возрасте до 10 лет выявление варикоцеле у мальчиков составляет 1%, возрастая к периоду полового созревания до 15%. В возрасте 50–80 лет частота возникновения варикоцеле увеличивается до 75−77,3% [19,20], прибавляя, таким образом, в среднем по 10% каждые 10 лет жизни. От 2 до 10% больных варикоцеле отмечают чувство боли и дискомфорта в мошонке, при этом у 25% больных обнаруживают отклонения в спермограммах [20]. Негативное влияние варикоцеле на сперматогенез объясняется стазом венозной крови в мошонке, обуславливающим локальное повышение температуры тела, что приводит к нарушению гематотести-

кулярного барьера, снижению синтеза тестостерона за счет повреждения клеток Лейдига, замедлению транспорта белков, синтезу протеинов и нарушению функции поддерживающих клеток. Кроме того, есть данные о развитии оксидативного стресса в ткани яичек, что также приводит к бесплодию [21].

Гипоспадия является врожденной аномалией развития полового члена у мальчиков, при котором мочеиспускательный канал смещен, и может располагаться в нетипичном для него месте [22]. По статистике, данное нарушение в различных его формах наблюдается у одного из 200–300 мальчиков [23] и является второй по распространенности после крипторхизма формой врожденных дефектов мужской репродуктивной системы. В настоящее время точная этиология заболевания остается неизвестной, тем не менее, короткий срок беременности и низкий вес ребенка считаются прогностическими факторами риска [24]. Гипоспадия в некоторых случаях можно значительно усложнять процесс зачатия ребенка, а порой делает его невозможным, так как помимо непосредственно неправильного расположения уретры наблюдается значительное искривление пениса или даже его деформация.

Аутоиммунное заболевание возникает, когда иммунная система организма ошибочно атакует и разрушает здоровую ткань тела. АСАТ (антиспермальные антитела) относятся к JgG или JgM и их взаимодействие со сперматозоидами зависит от присутствия комплемента (сперматозоиды сначала теряют подвижность, а затем погибают). АСАТ образуются в различных отделах репродуктивного тракта мужчин (яички, придаток яичка, семявыносящие протоки) и могут быть направлены против разных частей сперматозоида (головка, жгутик, средняя часть или их комбинация) [25]. До начала периода полового созревания мальчиков сперма не образуется в организме, и ее специфические антигены не распознаются иммунной системой как «свои». Тем не менее сперматозоиды не атакуются иммунной системой, поскольку защищены гематотестикулярным барьером, локализованным между семенными канальцами и кровеносными сосудами, от контактов с иммунокомпетентными клетками [26]. Аутоиммунитет к антигенам спермы осуществляется непосредственным цитотоксическим воздействием антител на сперматозоиды. Антитела снижают подвижность сперматозоидов, нарушают их функциональную активность, блокируют их проникновение в цервикальную слизь [27]. АСАТ фиксируются на разных участках мембраны сперматозоидов, оказывают тормозящее влияние на них, ограничивая их подвижность в репродуктивном тракте мужчин и женщин. АСАТ могут быть причиной агглютинации и иммобилизации сперматозоидов [28]. АСАТ могут оказывать влияние на взаимодействие сперматозоида и яйцеклетки, препятствуя проникновению сперматозоидов в блестящую оболочку яйцеклетки путем подавления акросомальной реакции [29].

Эректильная дисфункция (ЭД**)** является полиэтиологической патологией, в развитии которой выделяют психогенные, органические и смешанные ее формы. Органическая ЭД подразделяется на неврогенную, гормональную, артериальную, кавернозную, ятрогенную или смешанную [29]. Причиной снижения эректильной функции могут явиться инфекционные заболевания мочеполовой системы, возникающие, в частности, на фоне гиперплазии предстательной железы. К психогенным факторам эректильной дисфункции, следует отнести тревожность и депрессию. Исследования последних лет подтвердили тот факт, что психогенным причинам ЭД ранее придавалось неоправданно большое значение. Более того, установлено, что углубленное обследование мужчин с психогенной формой ЭД нередко подтверждает наличие органического компонента данной патологии. К неврологическим заболеваниям, которые могут сопровождаться нарушениями эрекции, следует отнести рассеянный склероз, перенесенный ишемический или геморрагический инсульт, черепно-мозговую травму, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера [30,31].

Одной из причин снижения мужской фертильности являются урогенитальные инфекции [32]. К патогенным микроорганизмам относятся *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*, а *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum* входят в большую группу условно-патогенных микроорганизмов, которые вызывают заболевание при определенных условиях (ослабление локального иммунитета). Имея мелкие размеры, они трудны для диагностики, но на современном этапе их выявление включено в протокол обследования пациента при бесплодии [33]. Хроническое воспаление урогенитального тракта при-

Состояние *Condition*	Врожденные причины *Congenital causes*	Приобретенные причины *Acquired causes*
Обструкция на уровне придатка яичка *Epididymal obstruction*	Идиопатическая обструкция на уровне придатка яичка *Idiopathic obstruction*	Постинфекционная (эпидидимит). Послеоперационные кисты придатка яичка *Epididymitis, epididymal cysts*
Обструкция на уровне семявыносящего протока *Vas deferens obstruction*	Врожденное отсутствие семявыносящих протоков *Congenital absence of vas deferens*	Поствазэктомическая. Послеоперационная (ятрогенная: грыжи, операции на мошонке) *Postvasectomy. Vasectomy, herniotomy, scrotoplasty*
Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока *Ejaculatory duct obstruction*	Кисты предстательной железы (кисты мюллеровых протоков) *Prostatic utricle cyst*	Послеоперационная (операции на шейке мочевого пузыря). *Bladder surgery*

Таблица 2.

Классификация ОА, основанная на уровне обструкции и причинах ее возникновения (врожденного или приобретенного характера) [39]

Table 2.

Classification of obstructive azoospermia

водит к нарушению его проходимости, а воспаление в предстательной железе и семенных пузырьках вызывает изменение физико-химических свойств их секрета, обусловливая снижение активности сперматозоидов [34]. Поражая сперматогенный эпителий, эти микроорганизмы вызывают появление большого количества аномальных, патологически измененных форм сперматозоидов, характеризующихся нарушенной подвижностью. Попадая в эякулят, данные возбудители могут нарушать подвижность сперматозоидов посредством выработки активных форм кислорода, которые повреждают митохондрии, а также приводят к перекисному окислению липидов мембран. Вследствие этого изменяется текучесть мембран, снижается подвижность сперматозоидов. Хламидии, микоплазмы и уреаплазмы способны вызывать фрагментацию ДНК, повреждать хроматин и приводить к апоптозу сперматозоидов [35].

Азооспермия представляет собой полное отсутствие сперматозоидов в анализе эякулята [36]. Азооспермия во всех своих проявлениях наблюдается приблизительно у 1% мужского населения и может наблюдаться в 20% всех случаев бесплодия [37, 38]. Азооспермия обычно диагностируется в ходе обследования на бесплодие в результате получения первичной и контрольной спермограммы. В спермограмме человека обнаруживается отсутствие сперматозоидов, и ставится диагноз «азооспермия». Различают необструктивную, секреторную азооспермию, при которой сперматозоиды отсутствуют в эякуляте из-за того, что в яичках не происходит формирования сперматозоидов, и обструктивную, экскреторную азооспермию, из-за которой сперматозоиды не попадают в эякулят по причине непроходимости семявыносящих путей.

Обструктивная азооспермия (ОА). Отсутствие сперматозоидов и первичных половых клеток в эякуляте и постэякуляторной моче в связи с двусторонней обструкцией семявыносящих протоков, называется обструктивной азооспермией [39]. Наблюдается примерно в 20% от всех случаев азооспермии [39].

В **таблице 2** представлены основные причины развития обструктивной азооспермии.

При секреторной азооспермии не происходит формирования сперматозоидов в яичках из-за ряда причин, к которым относятся: хромосомные отклонения, недостаточная секреция гонадотропина, механическое повреждение мошонки, варикоцеле, опухоли и ряд других причин [40]. Считается, что необструктивная азооспермия практически не подлежит консервативной терапии, и единственным методом, позволяющим осуществить зачатие, является пункционная биопсия, что характерно и для экскреторной азооспермии, но происходит с меньшим числом успешных исходов [40].

Экзогенные факторы мужского бесплодия. Экзогенными факторами, оказывающими влияние на репродуктивную функцию, традиционно считаются нарастающее загрязнение контактных сред, температурное воздействие, социально-экономические кризисы, негативно влияющие на эмоциональное здоровье. Также значимыми факторами являются уровень физической активности, медицинская активность, употребление алкоголя, табака, некачественных продуктов питания, воздействие на репродуктивную систему некоторых лекарств и профессии, связанные с тяжелыми условиями труда [41,42].

В **таблице 3** проиллюстрирован вклад экзогенных факторов в риск развития мужского бесплодия.

Таблица 3.

Доля внешних факторов риска в возникновении мужского бесплодия [41]

Table 3.

External risk factors of male infertility

Фактор риска *Risk factor*	Доля фактора, % *Factor impact, %*
Вредные привычки *Bad habits*	41,7
Условия труда *Working environment*	29,5
Условия проживания (экологическое неблагополучие) *Environmental pollution*	11,9
Отношение к своему здоровью и медицинской активности *Health attitude*	7,4
Психологический комфорт *Psychological comfort*	5,9
Физическая активность *Physical activity*	3,6

Согласно устоявшейся позиции курение табака негативно влияет на спермограмму мужчин, что однозначно показывают данные метаанализов, базирующиеся на больших выборках [42,43] в выводах которых отмечается снижение объема эякулята и содержащихся в нем сперматозоидов, а также увеличение количества лейкоцитов и сперматозоидов с нарушенной морфологией; при этом значение pH, подвижность и уровень половых гормонов остаются в норме. Однако ни одно из этих исследований не позволяет сделать однозначных утверждений о связи курения с субфертильностью и, тем более, с инфертильностью мужчин, за исключением того, что отказ от курения положительно влияет на проблемы, связанные с нарушенной эрекцией. По всей видимости, курение может являться лишь предиктором бесплодия [44]. Тем не менее отказ от курения стоит рекомендовать как профилактическую меру мужского бесплодия парам, планирующим зачатие ребенка [45].

Несомненен факт, что употребление этанола негативно сказывается на здоровье человека, в том числе нарушает функции мужской половой системы. Этанол снижает секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также тестестерона, что приводит к нарушению функций клеток Сертоли и Лейдига и, в дальнейшем – к импотенции. Датскими учеными опубликованы данные, указывающие на то, что у мужчин, употребляющих алкоголь даже в относительно небольших количествах (не более 5 единиц в неделю), концентрация сперматозоидов была снижена, а у мужчин, употребляющих алкоголь в количестве 25 единиц в неделю, она была на 33% ниже нормы [46]. В исследовании, проведенном на 100 алкоголиках, только 12% спермограмм показали нормальное значение по сравнению с 40% у умеренно пьющих людей [45]. Тем не менее, показано [42], что употребление напитков, содержащих этанол, раз в месяц практически не сказывается на объеме эякулята и качестве сперматозоидов, хотя у мужчин, полностью отказавшихся от алкоголя, эти показатели все равно остаются выше.

У млекопитающих для успешного протекания процесса сперматогенеза температура яичек должна быть меньше температуры тела на 2–8 градусов Цельсия, более высокие температуры могут привести к сниженной функции и нарушениям в работе мужской половой системы [47]. Основным фактором, влияющим на процесс сперматогенеза с точки зрения теплового воздействия, является окислительный стресс, который негативно воздействует на клеточную мембрану, и уменьшает внутриклеточный уровень антиоксидантов. Экспериментально доказано, что искусственное повышение температуры мошонки у фертильных мужчин приводит к гипоксии и, как следствие, к сниженному количеству сперматозоидов, а также нарушению их морфологии [48]. Из этого можно сделать вывод, что тепловое воздействие негативно влияет на репродуктивную функцию. Несмотря на значительное количество мужчин с бесплодием [49], их осведомленность о факторах, влияющих на инфертильность, зачастую достаточно низкая. Мужчины смогли описать только 51% факторов риска и 45% проблем со здоровьем, связанных с бесплодием. Согласно исследованиям, мужчины наиболее осведомлены о поддающихся изменению факторах бесплодия, таких как курение и половые инфекции [50]. В целом существует значительный дефицит исследовательских работ в отношении медицинской осведомленности мужчин (в отличие от женщин).

В настоящее время не существует единого мнения о влиянии физической нагрузки на способность мужчин к оплодотворению [51]. Имеются сведения как о позитивных, так и о негативных изменениях показателей спермограмм у спортсменов. Основная проблематика заключается в отличающихся подходах к изучению данной темы. Разные исследования предполагают разный набор упражнений, интенсивность нагрузки: одни проводили исследования у профессиональных спортсменов; другие – на любителях или людях, вообще не связанных со спортом. Но практически все исследования и выводы получены на относительно небольшом размере выборок в экспериментах [52,53,54,]. В связи с этим на сегодняшний день нет однозначного ответа о том, стоит ли рекомендовать пациентам физические нагрузки для профилактики или коррекции бесплодия.

Известно, что ряд производственных факторов может наносить существенный вред мужской репродуктивной системе. Факторами воздействия могут выступать: вибрация, температура, ионизирующее и неионизирующее излучение, работа с вредными веществами, тяжелые физические нагрузки, сидячее положение, психоэмоциональные стрессы. Согласно данным, полученным центром исследования бесплодия в Тегеране, не было выявлено статистически значимой корреляции между 12 профессиями в оценке среднего количества сперматозоидов и нарушения их морфологии [55]. Однако значимым было различие в частоте сперматозоидов с подвижностью класса В (прогрессивно-слабоподвижные). Наиболее низкий средний процент сперматозоидов с подвижностью класса В был отмечен у работников транспортных компаний. В **таблице 4** представлены результаты спермограмм у 1164 мужчин различных профессий.

Одним из факторов, вызывающих бесплодие, является контакт со свинцом, у рабочих с такой профвредностью отмечается повышенная частота гипоспермии, астенозооспермии и тератозооспермии [56]. Гипофертильность, вызванная свинцом, возможно, связана с его пря-

Таблица 4.

Средние значения показателей спермограмм у мужчин различных профессий [55]

Table 4.

Semen analysis parameters in men of various occupations [55]

Род Занятий *Occupation*	Показатели спермограммы *Semen analysis parameters*				
	Объем эякулята (мл) *Ejaculate volume (mL)*	Средняя концентрация (млн/мл) *Average concentration of spermatozoa (million/mL)*	Морфология (% в норме) *Morphology (% normal)*	Подвижность класса А (%) *Class A sperm motility (%)*	Подвижность класса В (%) *Class B sperm motility (%)*
Канцелярия *Office workers*	3,5	45,9	7,5	8,6	23,5
Продажи *Sales industry*	3,2	44,2	7,4	9,1	21,1
Сельское хозяйство *Agricultural industry*	3,7	44,6	6,8	10,1	23,5
Художники *Artists*	2,9	43,8	8,8	8,5	25,7
Сфера услуг *Service industry*	3,4	54,9	8,4	7,6	24,7
Инженеры *Engineering*	3,6	42,6	6,7	9,9	22,5
Военные *Military*	3,7	40,5	6,7	8,9	23,8
Механики *Technicians*	3,6	47,1	8,1	8,5	25,2
Транспорт *Transport workers*	3,3	39,4	6,6	7	20,3
Работа с пластиком *Plastics industry*	3,6	51,5	7,2	8,9	23,3
Металлургия *Metallurgy*	3,5	46,7	7,9	8,4	24,8
Электричество *Electric power industry*	4,1	37	6,5	7,4	25,9

мым токсическим воздействием на половые железы. Мужчины, работающие с пестицидами, в половине случаев имеют повышенный уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также у них отмечается азооспермия и олигоспермия [57]. Изучение влияния вибрации показало большую распространенность нарушений, связанных с количеством выделяемого эякулята и наличию в нем активных сперматозоидов у рабочих, имеющих постоянный контакт с вибрацией.

Существующие исследования свидетельствуют о том, что качество и количество человеческих сперматозоидов серьезно снижаются [57]. Это заставляет некоторых ученых и экологов полагать, что человеческий вид приближается к кризису фертильности. Утверждается, что причиной снижения фертильности у мужчин является ухудшение экологической обстановки. К негативным экологическим факторам относятся воздействие тяжелых металлов и различных химических веществ, которые широко используют в сельском хозяйстве и промышленности. Например, использование пестицидов и растворителей приводит к ухудшению качества спермы, а также усугублению уже имеющихся проблем с инфертильностью. Эти эффекты могут привести не только к снижению концентрации сперматозоидов, но и к изменениям сексуального поведения, психологическим расстройствам и онкологии половых органов

Заключение

Мужское бесплодие чаще всего связано с нарушениями, которые могут возникать на всех стадиях образования половых клеток, их перемещения по мужским и женским половым путям, а также на стадии формирования двух пронуклеусов. Особенностью сперматогенеза является образование синцития на стадиях размножения, роста и созревания, изменение структуры клетки на стадии спермиогенеза, ремоделирование хроматина с заменой гистонов на протамины и наоборот, метилирование и деметилирование ДНК, капацитация. Все вышеперечисленные процессы требуют тонкой и точной регуляции, характеризуются высокой чувствительностью к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов. Существующие исследования свидетельствует о приближению человеческого вида к кризису фертильности, обусловленному не только снижением концентрации сперматозоидов, но и изменениями сексуального поведения, психологическими расстройствами.

Литература:

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:37. https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1
2. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;(4):4-13. https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
3. Филлипов О.С. Причины и факторы развития бесплодия среди населения Сибири. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2002;(3):47-49.
4. Устинова Т.А., Артымук Н.В., Власова В.В., Пыжов А.Я. Бесплодие в Кемеровской области. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2010;1(40):37-39.
5. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И., Кадалова Н.В., Луговская О.В., Якимова Ю.В., Ананьина Д.А., Туранова О.В. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае. *Acta Biomed Sci (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН).* 2014;4(98):54-58.
6. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Еркович А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Журавлев В.Н., Берников А.Н. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Уральский медицинский журнал.* 2012;3(95):75-79.
7. *Урология по Дональду Смиту.* Под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинича. Москва: Практика; 2005.
8. Тер-Аванесов Г.В. *Андрологические аспекты бесплодного брака*. Москва: НЦ АГиП РАМН, 2000.
9. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. *Andrology: Male reproductive health and dysfunction.* Berlin: Springer Verlag; 2010.
10. Некрасова Н.И. Гипогонадизм у мужчин. *Клиническая геронтология*. 2006;12(5):49-55.
11. Тавокина Л.В. Мужское бесплодие, генетические аспекты. *Почки.* 2014;(2):9-13.
12. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril.* 1998;70(3):397-411. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00209-x
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e18-25. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.103
14. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012;62(2):324-32. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048
15. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. *Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции*. Москва : Медицина; 2000.
16. Ерохин А.П., Воложин С.И. *Крипторхизм.* Москва: Медицина; 1995.
17. Barthold, J. Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management. In: Wein AJ. *Campbell-Walsh Urology.* 10th Ed. Philadelphia : Elsevier Saunders; 2012:3557-3599. https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6911-9.00132-8
18. Полякова М.В. Перспективы использования сперматогониальных стволовых клеток при изучении механизмов сперматогенеза и лечении мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(4):17-20. https://doi.org/19. 10.17650/2070-9781-2016-17-4-17-20
19. Коган М.И., Афоко А., Тампуори Д., Асанти-Асамани А., Пипченко О.И. Варикоцеле: противоречивая проблема. *Урология*. 2009;(6):67-72.
20. Никитин О.Д., Базалицкая С.В. Эффективность оперативного лечения варикоцеле в плане восстановления репродуктивной функции. *Клінічна хірургія*. 2013;10:63-66.

21. Лоран ОБ, Сокольщик ММ, Гагарина СВ, Стойко ЮМ, Голицын АВ. Выбор метода хирургической коррекции варикоцеле с учетом особенностей венозной гемодинамики. *Урология*. 2006;5:24-30.
22. van der Horst HJ, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know. *Eur J Pediatr.* 2017;176(4):435-441. https://doi.org/10.1007/s00431-017-2864-5
23. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992;305(6854):609-613. https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.609
24. Hamilton TR, Mendes CM, de Castro LS, de Assis PM, Siqueira AF, Delgado Jde C, Goissis MD, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez JÁ, Nichi M, Visintin JA, Assumpção ME. Evaluation of Lasting Effects of Heat Stress on Sperm Profile and Oxidative Status of Ram Semen and Epididymal Sperm. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1687657. https://doi.org/10.1155/2016/1687657
25. Shibahara H, Shiraishi Y, Hirano Y, Suzuki T, Takamizawa S, Suzuki M. Diversity of the inhibitory effects on fertilization by anti-sperm antibodies bound to the surface of ejaculated human sperm. *Hum Reprod*. 2003;18(7):1469-73. https://doi.org/10.1093/humrep/deg241
26. Айзикович Б.И. Айзикович И.В., Верба О.Ю., Козлов В.А. Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему. *Иммунология*. 2008;3:191-193.
27. Madar J, Urbánek V, Chaloupková A, Nouza K, Kinský R. Role protilátkové a buněčné autoimunity proti spermiím v patogenezi muzské neplodnosti [Role of sperm antibodies and cellular autoimmunity to sperm in the pathogenesis of male infertility]. *Ceska Gynekol.* 2002;67(1):3-7
28. Schumacher GF. Immunology of spermatozoa and cervical mucus. *Hum Reprod.* 1988;3(3):289-300. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136698
29. Costa P, Avances C, Wagner L. Dysfonction érectile: connaissances, souhaits et attitudes. Résultats d'une enquête française réalisée auprès de 5.099 hommes âgés de 18 ans à 70 ans [Erectile dysfunction: knowledge, wishes and attitudes. Results of a French study of 5.099 men aged 17 to 70]. *Prog Urol.* 2003;13(1):85-91.
30. Beutel ME, Weidner W, Brähler E. Epidemiology of sexual dysfunction in the male population. *Andrologia.* 2006;38(4):115-121. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2006.00730.x
31. Mann K, Pankok J, Connemann B, Sohn M, Thüroff JW, Benkert O. Sleep investigations in erectile dysfunction. *J Psychiatr Res.* 2005;39(1):93-99. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.05.007
32. Савичева А.М. Этиологическая диагностика и терапия репродуктивно значимых инфекций. *Трудный пациент*. 2007;1(5):21-28.
33. Imudia AN, Detti L, Puscheck EE, Yelian FD, Diamond MP. The prevalence of ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae infections, and the rubella status of patients undergoing an initial infertility evaluation. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25(1):43-6. https://doi.org/10.1007/s10815-007-9192-z
34. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, Hammami A. Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis.* 2007;7:129. https://doi.org/ 10.1186/1471-2334-7-129
35. Pahune PP, Choudhari AR, Muley PA. The total antioxidant power of semen and its correlation with the fertility potential of human male subjects. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(6):991-995. https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4974.3040
36. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2015;17(3):459-470. https://doi.org/10.4103/1008-682X.148719
37. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril.* 2006;86(5 Suppl 1):S210-215. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.030
38. Jarvi K, Lo K, Fischer A, Grantmyre J, Zini A, Chow V, Mak V. CUA Guideline: The workup of azoospermic males. *Can Urol Assoc J.* 2010;4(3):163-167. https://doi.org/10.5489/cuaj.10050
39. Dohle GR, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Giwercman A, Jungwirth A; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on vasectomy. *Eur Urol.* 2012;61(1):159-163. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.001
40. Chiba K, Enatsu N, Fujisawa M. Management of non-obstructive azoospermia. *Reprod Med Biol.* 2016;15(3):165-173. https://doi.org/10.1007/s12522-016-0234-z
41. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge, Mass.; Cambridge University Press; 2000. https://apps.who.int/iris/handle/10665/36983
42. Радченко О.Р., Уразманов А.Р. Алгоритм оценки риска мужского бесплодия в условиях социальной и антропогенной нагрузки. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;(5):29.
43. Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Post grad Med.* 2015;127(3):338-341. https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1015928
44. Zhang ZH, Zhu HB, Li LL, Yu Y, Zhang HG, Liu RZ. Decline of semen quality and increase of leukocytes with cigarette smoking in infertile men. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(7):589-596.
45. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med.* 2015;49(4):265-270. https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091644
46. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and Male Infertility : An Evidence-Based Review. *World J Mens Health.* 2015;33(3):143-160. https://doi.org/10.5534/wjmh.2015.33.3.143
47. Gude D. Alcohol and fertility. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(2):226-228. https://doi.org/10.4103/0974-1208.101030.
48. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebæk NE, Swan SH, Priskorn L, Juul A, Jørgensen N. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open.* 2014;4(9):e005462. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005462
49. Hamilton TR, Mendes CM, de Castro LS, de Assis PM, Siqueira AF, Delgado Jde C, Goissis MD, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez JÁ, Nichi M, Visintin JA, Assumpção ME. Evaluation of Lasting Effects of Heat Stress on Sperm Profile and Oxidative Status of Ram Semen and Epididymal Sperm. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1687657. https://doi.org/10.1155/2016/1687657
50. Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod.* 1998;13(8):2122-2125. https://doi.org/10.1093/humrep/13.8.2122
51. Daumler D, Chan P, Lo KC, Takefman J, Zelkowitz P. Men's knowledge of their own fertility: a population-based survey examining the awareness of factors that are associated with male infertility. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2781-2790. https://doi.org/10.1093/humrep/dew265
52. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int.* 2000;86(4):490-493. https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00735.x
53. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med.* 2015;49(4):265-270. https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091644
54. Arce JC, De Souza MJ, Pescatello LS, Luciano AA. Subclinical alterations in hormone and semen profile in athletes. *Fertil Steril.* 1993;59(2):398-404.
55. Daumler D, Chan P, Lo KC, Takefman J, Zelkowitz P. Men's knowledge of their own fertility: a population-based survey examining the awareness of factors that are associated with male infertility. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2781-2790. https://doi.org/ 10.1093/humrep/dew265
56. Vaziri MH, Sadighi Gilani MA, Kavousi A, Firoozeh M, Khani Jazani R, Vosough Taqi Dizaj A, Mohseni H, Bagery Lankarani N, Azizi M, Salman Yazdi R. The Relationship between Occupation and Semen Quality. *Int J Fertil Steril.* 2011;5(2):66-71.
57. Lancranjan I, Popescu HI, GAvănescu O, Klepsch I, Serbănescu M. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health.* 1975;30(8):396-401. https://doi.org/10.1080/00039896.1975.10666733
58. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet.* 1977;2(8051):1259-1261. https://doi.org/ 10.1016/s0140-6736(77)92665-4

References:

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:37. https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1
2. Lebedev GS, Golubev NA, Shaderkin IA, Shaderkina VA, Apolikhin OI, Sivkova NV, Komarova VA. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000-2018. *Experimental and clinical urology*. 2019;(4):4-12. (In Russ.). https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
3. Fillipov OS. Prichiny i faktory razvitiya besplodiya sredi naseleniya Sibiri. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. *Epidemiology and infectious diseases*. 2002;(3):47. (In Russ.).
4. Ustinova TA, Artymuk NV, Vlasova VV, Pyzhov AYa. Infertility in couples of Kemerovo region. *Mother and baby in Kuzbass*. 2010;1(40):37-39. (In Russ.).
5. Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Anokhova LI, Kadalova NV, Lugovskaya OV, Yakimova YV, Ananjina DA, Turanova OV. Prevalence and characteristics of infertility in young women of reproductive age living in zabaykalsky district. *Acta Biomed Sci (Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS)*. 2014;4(98):54-58. (In Russ.).
6. Pushkar DY, Kamalov AA, Al-Shukri SH, Erkovich AA, Kogan MI, Pavlov VN, Zhuravlev VN, Bernikov AN. Epidemiological study of prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *Ural Medical Journal*. 2012;3(95):75-79. (In Russ.).
7. *Urology according to Donald Smith.* Tanago E, Makaninicha J, editors. Moscow: Praktika; 2005. (In Russ.).
8. Ter-Avanesov GV. *Andrologicheskie aspekty besplodnogo braka.* Moscow: NTs AGiP RAMN; 2000. (In Russ.).
9. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. *Andrology: Male reproductive health and dysfunction.* Berlin: Springer Verlag; 2010.
10. Nekrasova NN. Male hypogonadism. *Clinical gerontology*. 2006;12(5):49-55. (In Russ.).
11. Tavokin LV. Muzhskoe besplodie, geneticheskie aspekty. *Pochki*. 2014;(2):9-13. (In Russ.).
12. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril*. 1998;70(3):397-411. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00209-x
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e18-25. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.103
14. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012;62(2):324-32. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048
15. Okulov AB, Negmadzhanov BB. *Khirurgicheskie bolezni reproduktivnoy sistemy i sekstransformatsionnye operatsii*. Moscow : Medicine ; 2000. (In Russ.).
16. Erokhin AP, Volozhin SI. *Kriptorkhizm*. Moscow : Medicine ; 1995. (In Russ.).
17. Barthold, J. Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management. In: Wein AJ. *Campbell-Walsh Urology*. 10th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:3557-3599. https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6911-9.00132-8
18. Polyakova MV. Perspectivesof spermatogonial stem cellsuse for investigation of spermatogenesis mechanisms and for treatment of male infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(4):17-20. (In Russ.). https://doi.org/19. 10.17650/2070-9781-2016-17-4-17-20
19. Kogan MI, Afoko A, Tampuori D, Asanti-Asamani A, Pipchenko OI. Varikotsele: protivorechivaya problema. *Urologiya*. 2009;(6):67-71. (In Russ.).
20. Nikitin OD, Basilica SV. Efficacy of surgical treatment of varicocele in terms of recovery of reproductive function. *Klinichna Hirurgiya*. 2013;10:63-66. (In Russ.).
21. Loran OB, Sokolyshchik MM, Gagarina SV, Stoiko YuM, Golitsyn AV. Choice of surgical correction of varicocele based on venous hemodynamics. *Urologiya*. 2006;5:24-29. (In Russ.).
22. van der Horst HJ, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know. *Eur J Pediatr*. 2017;176(4):435-441. https://doi.org/10.1007/s00431-017-2864-5
23. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305(6854):609-613. https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.609
24. Hamilton TR, Mendes CM, de Castro LS, de Assis PM, Siqueira AF, Delgado Jde C, Goissis MD, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez JÁ, Nichi M, Visintin JA, Assumpção ME. Evaluation of Lasting Effects of Heat Stress on Sperm Profile and Oxidative Status of Ram Semen and Epididymal Sperm. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1687657. https://doi.org/10.1155/2016/1687657
25. Shibahara H, Shiraishi Y, Hirano Y, Suzuki T, Takamizawa S, Suzuki M. Diversity of the inhibitory effects on fertilization by anti-sperm antibodies bound to the surface of ejaculated human sperm. *Hum Reprod*. 2003;18(7):1469-73. https://doi.org/10.1093/humrep/deg241
26. Айзикович Б.И. Айзикович И.В., Верба О.Ю., Козлов В.А. Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему. *Иммунология*. 2008;3:191-193 [Aizikovich BI, Alzlkovlch IV, Verba OYu, Kozlov VA. Cytokine role in spermatogenesis: modern opinion on prob- 191lem. *Immunology*. 2008;(3):191-193. (In Russ.).]
27. Madar J, Urbánek V, Chaloupková A, Nouza K, Kinský R. Role protilátkové a buněcné autoimunity proti spermiím v patogenezi muzské neplodnosti [Role of sperm antibodies and cellular autoimmunity to sperm in the pathogenesis of male infertility]. *Ceska Gynekol*. 2002;67(1):3-7
28. Schumacher GF. Immunology of spermatozoa and cervical mucus. *Hum Reprod*. 1988;3(3):289-300. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136698
29. Costa P, Avances C, Wagner L. Dysfonction érectile: connaissances, souhaits et attitudes. Résultats d'une enquête française réalisée auprès de 5.099 hommes âgés de 18 ans à 70 ans [Erectile dysfunction: knowledge, wishes and attitudes. Results of a French study of 5.099 men aged 17 to 70]. *Prog Urol*. 2003;13(1):85-91.
30. Beutel ME, Weidner W, Brähler E. Epidemiology of sexual dysfunction in the male population. *Andrologia*. 2006;38(4):115-121. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2006.00730.x
31. Mann K, Pankok J, Connemann B, Sohn M, Thüroff JW, Benkert O. Sleep investigations in erectile dysfunction. *J Psychiatr Res*. 2005;39(1):93-99. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.05.007
32. Савичева А.М. Этиологическая диагностика и терапия репродуктивно значимых инфекций. *Трудный пациент*. 2007;1(5):21-28 [Savicheva AM. Etiologicheskaya diagnostika i terapiya reproduktivno znachimykh infektsiy. *Trudnyy patsient*. 2007;1(5):21-28 (In Russ.).]
33. Imudia AN, Detti L, Puscheck EE, Yelian FD, Diamond MP. The prevalence of ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae infections, and the rubella status of patients undergoing an initial infertility evaluation. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(1):43-6. https://doi.org/10.1007/s10815-007-9192-z
34. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, Hammami A. Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis*. 2007;7:129. https://doi.org/ 10.1186/1471-2334-7-129
35. Pahune PP, Choudhari AR, Muley PA. The total antioxidant power of semen and its correlation with the fertility potential of human male subjects. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(6):991-995. https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4974.3040
36. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2015;17(3):459-470. https://doi.org/10.4103/1008-682X.148719
37. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril*. 2006;86(5 Suppl 1):S210-215. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.030
38. Jarvi K, Lo K, Fischer A, Grantmyre J, Zini A, Chow V, Mak V. CUA Guideline: The workup of azoospermic males. *Can Urol Assoc J*. 2010;4(3):163-167. https://doi.org/10.5489/cuaj.10050
39. Dohle GR, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Giwercman A, Jungwirth A; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on vasectomy. *Eur Urol*. 2012;61(1):159-163. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.001
40. Chiba K, Enatsu N, Fujisawa M. Management of non-obstructive azoospermia. *Reprod Med Biol*. 2016;15(3):165-173. https://doi.org/10.1007/s12522-016-0234-z

41. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge, Mass. ; Cambridge University Press; 2000. https://apps.who.int/iris/handle/10665/36983
42. Radchenko OR, Urazmanov AR. Algorithm for estimating the risk of male infertility in the context of social and antropotehnogennoy load. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Science and Education Problems.* 2011;(5):29. (In Russ.)].
43. Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Post grad Med.* 2015;127(3):338-341. https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1015928
44. Zhang ZH, Zhu HB, Li LL, Yu Y, Zhang HG, Liu RZ. Decline of semen quality and increase of leukocytes with cigarette smoking in infertile men. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(7):589-596.
45. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med.* 2015;49(4):265-270. https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091644
46. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and Male Infertility : An Evidence-Based Review. *World J Mens Health.* 2015;33(3):143-160. https://doi.org/10.5534/wjmh.2015.33.3.143
47. Gude D. Alcohol and fertility. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(2):226-228. https://doi.org/10.4103/0974-1208.101030.
48. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebæk NE, Swan SH, Priskorn L, Juul A, Jørgensen N. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open.* 2014;4(9):e005462. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005462
49. Hamilton TR, Mendes CM, de Castro LS, de Assis PM, Siqueira AF, Delgado Jde C, Goissis MD, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez JÁ, Nichi M, Visintin JA, Assumpção ME. Evaluation of Lasting Effects of Heat Stress on Sperm Profile and Oxidative Status of Ram Semen and Epididymal Sperm. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1687657. https://doi.org/10.1155/2016/1687657
50. Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod.* 1998;13(8):2122-2125. https://doi.org/10.1093/humrep/13.8.2122
51. Daumler D, Chan P, Lo KC, Takefman J, Zelkowitz P. Men's knowledge of their own fertility: a population-based survey examining the awareness of factors that are associated with male infertility. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2781-2790. https://doi.org/10.1093/humrep/dew265
52. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int.* 2000;86(4):490-493. https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00735.x
53. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med.* 2015;49(4):265-270. https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091644
54. Arce JC, De Souza MJ, Pescatello LS, Luciano AA. Subclinical alterations in hormone and semen profile in athletes. *Fertil Steril.* 1993;59(2):398-404.
55. Daumler D, Chan P, Lo KC, Takefman J, Zelkowitz P. Men's knowledge of their own fertility: a population-based survey examining the awareness of factors that are associated with male infertility. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2781-2790. https://doi.org/ 10.1093/humrep/dew265
56. Vaziri MH, Sadighi Gilani MA, Kavousi A, Firoozeh M, Khani Jazani R, Vosough Taqi Dizaj A, Mohseni H, Bagery Lankarani N, Azizi M, Salman Yazdi R. The Relationship between Occupation and Semen Quality. *Int J Fertil Steril.* 2011;5(2):66-71.
57. Lancranjan I, Popescu HI, GAvănescu O, Klepsch I, Serbănescu M. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health.* 1975;30(8):396-401. https://doi.org/10.1080/00039896.1975.10666733
58. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet.* 1977;2(8051):1259-1261. https://doi.org/ 10.1016/s0140-6736(77)92665-4

Сведения об авторах

***Литвинова Надежда Алексеевна**, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).*
***Вклад в статью:** формулировка идеи, утверждение версии для публикации, окончательное редактирование рукописи.*
***ORCID:** 0000-0003-2719-344X*

***Лесников Антон Игоревич**, аспирант кафедры физиологии и генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации (650043, г. Кемерово, Советский проспект, д. 73.).*
***Вклад в статью:** литературный анализ, написание части статьи.*
***ORCID:** 0000-0002-4079-1279*

***Толочко Татьяна Андреевна**, старший преподаватель кафедры морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).*
***Вклад в статью:** написание части статьи, оформление рукописи.*
***ORCID:** 0000-0003-4645-7009*

***Шмелев Алексей Андреевич**, магистр кафедры физиологии и генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации (650043, г. Кемерово, Советский проспект, д. 73).*
***Вклад в статью:** литературный анализ, написание статьи.*
***ORCID:** 0000-0001-6492-6134*

Статья поступила: 01.11.2020г.
Принята в печать: 29.05.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

***Prof. Nadezhda A. Litvinova**, DSc, Professor, Department of Physiology, Kemerovo State Medical University (22A, Voroshilova Street, Kemerovo, 650059, Russian Federation).*
***Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0003-2719-344X*

***Mr. Anton I. Lesnikov**, PhD Student, Department of Physiology and Genetics, Kemerovo State University (73, Sovetskiy Prospekt, Kemerovo, 650043, Russian Federation).*
***Contribution:** performed literature search and analysis; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0002-4079-1279*

***Dr. Tatiana A. Tolochko**, Senior Lecturer, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University (22A, Voroshilova Street, Kemerovo, 650059, Russian Federation).*
***Contribution:** performed literature search and analysis; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0003-4645-7009*

***Mr. Alexey A. Shmelev**, Master Student, Department of Physiology and Genetics, Kemerovo State University (73, Sovetskiy Prospekt, Kemerovo, 650043, Russian Federation).*
***Contribution:** performed literature search and analysis; wrote the manuscript.*
***ORCID:** 0000-0001-6492-6134*

Received: 01.11.2020
Accepted: 29.05.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-136-141

СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТКИ С МИКРОСТОМИЕЙ

СМЕРДИНА Л.Н., ТЁ Е.А.,* СМЕРДИНА Ю.Г.

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

Резюме

В статье представлен клинический случай стоматологической реабилитации пациентки с микростомией. Микростомия (сужение ротовой щели) возникла после резекции альвеолярного отростка верхней челюсти в результате рака. Открывание рта у пациентки затруднено из-за рубцовых деформаций. Пациентке требовалось изготовление частичного съемного пластиночного протеза на верхнюю челюсть. Протезирование стало возможным после нормализации состояния слизистой оболочки рта. Описаны особенности подготовки оттиска к отлитию модели при полном отсутствии альвеолярного отростка справа и переходной складки после хирургического вмешательства. Из-за отсутствия альвеолярного отростка нами предложено формирование борта из воска и его соединение с оттиском. Сформированный на оттиске борт позволил сохранить и обозначить границу съемного протеза при отлитии и вскрытии модели. Изготовленный съемный протез максимально заместил имеющийся дефект челюсти и зубов, обеспечил восстановление функции жевания, речи, увлажнение слизистой оболочки рта, улучшение эстетики лица и психоэмоционального состояния пациентки.

Ключевые слова: микростомия, стоматологическая реабилитация, подготовка оттиска.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Смердина Л.Н., Тё Е.А., Смердина Ю.Г. Стоматологическая реабилитация пациентки с микростомией. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(2):136-141. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-136-141

Корреспонденцию адресовать:

Тё Елена Александровна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: teelena@mail.ru

© Смердина Л.Н. и др.

CASE REPORTS

ORAL REHABILITATION OF MICROSTOMIA

LIDIYA N. SMERDINA, ELENA A. TYO *, YULIYA G. SMERDINA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ▶

Abstract

Here we present a clinical case of microstomia with the focus on the oral rehabilitation of the patient. Microstomia, an abnormal contracture of the mouth, occurred in this case as a result of alveolar resection due to cancer, and scarring impeded mouth opening. The patient needed a partial removable laminar denture for the upper jaw. Prosthetics became possible upon normalization of oral mucosa. We describe the imprint preparation features in conditions of lacking right alveolar appendix and crossover fold after surgery. The formation of the wax board in combination with molding allowed demarcation of denture border. The laminar denture successfully replaced jaw and teeth defects, restored proper mastication, improved mouth moistening and speech, as well as facial aesthetics and quality of life.

Keywords: microstomia, oral rehabilitation, imprint preparation.

Conflict of Interest
None declared.

Funding
There was no funding for this project.

For citation:
Lidiya N. Smerdina, Elena A. Tyo, Yulia G. Smerdina. Oral rehabilitation of microstomia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(2):136-141. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-136-141

***Corresponding author:**
Dr. Elena A. Tyo, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: teelena@mail.ru
© Dr. Lidiya N. Smerdina et al.

Введение

Микростомия – сужение ротовой щели, образующееся в результате ранения приротовой области, после операций по поводу опухолей, после ожогов лица, а также при системной склеродермии и туберкулезной волчанке.

Такие травмы сопровождаются формированием не только физического дефекта, но и тяжелыми психологическими последствиями [1].

Рубцы мягких тканей, окружающих полость рта, снижают их эластичность, препятствуют открыванию рта и уменьшают ротовую щель. Долго существующие келоидные рубцы вызывают деформацию зубных рядов и обезображивают лицо пациентов, что в свою очередь приводит к изменению их психики.

Протезирование отсутствующих зубов у пациентов с микростомией затруднено из-за ограничения открывания рта.

Выбор конструкции съемного протеза определяется степенью сужения ротовой щели. При значительной микростомии и дефектах альвеолярного отростка иногда применяют разборные или шарнирные протезы, но ввиду сложности конструкции их следует избегать. Протезы должны быть простыми и доступными. Уменьшение базиса протеза и сужение искусственной зубной дуги облегчают введение и выведение протеза из полости рта [2].

При микростоме, потере эластичности и растяжимости тканей приротовой области, а также в тех случаях, когда протез велик по своему размеру и его нельзя ввести в полость рта, применяют складной протез. Вместо складного протеза можно применить разборный протез. Разборные протезы делают из двух или трех частей, соединяющихся во рту при помощи штифтов и трубок в вертикальной и горизонтальной плоскости. Лучший результат ортопедического лечения достигается после оперативного расширения ротовой щели. Если операция не показана (возраст больных, состояние здоровья, системная склеродермия, туберкулезная волчанка), протезирование проводят при суженной ротовой щели и встречаются с большими трудностями при осуществлении ортопедических манипуляций [3,4].

Стоматологическая реабилитация пациентов, в том числе после лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области, направлена на максимальное восстановление утраченных структур лица и полости рта. Ортопедическая стоматологическая помощь представляет большие трудности в связи с наличием ограничения открывания рта, рубцовой ткани, атрофии альвеолярных отростков челюстей т.д.

При показаниях к хирургическим методам устранения микростомы возможно добиться свободного открывания рта. Хорошие результаты хирургического лечения микростомы отмечают многие хирурги [5,6]. После хирургической ликвидации микростомы становятся возможными терапевтические и ортопедические манипуляции в полости рта.

Клинический случай

В качестве примера реабилитации пациентки с микростомией, которой хирургическое лечение невозможно, приводим клинический случай. Пациентка Ш., 1950 года рождения, обратилась в клинику Кемеровского государственного медицинского университета с жалобами на нарушение функции жевания, нарушение речи из-за дефекта нижней челюсти справа, отсутствие зубов справа на верхней и нижней челюстях, сухость во рту, онемение нижней челюсти справа, несмыкание губ, вытекание жидкости и пищи из полости рта.

Из анамнеза выяснено, что пациентке диагностирован рак альвеолярного отростка верхней и нижней челюсти справа, базалиома верхней губы, рак кожи лица, лейкоплакия слизистой оболочки рта, многократно проводились оперативное лечение, криодеструкция, фотодинамическая и лучевая терапия с 1993 года по 2010 год.

Рисунок 1.
Вид открытого рта атипичной формы.

Figure 1.
Open mouth of atypical shape.

В декабре 2014 года резецирован альвеолярный отросток верхней челюсти справа по поводу рецидива высокодифференцированного плоскоклеточного рака.

В сентябре 2015 года по той же причине резецирован альвеолярный отросток нижней челюсти справа, часть дна полости рта и правой щеки.

В апреле 2018 года удалена фибропапиллома с озлокачествлением на верхней челюсти.

В течение 2014–2018 годов в послеоперационных периодах, после лучевой и фотодинамической терапии наблюдалась у врача стоматолога-терапевта по поводу очагового плёнчатого радиомукозита и лучевых язв слизистой оболочки рта. Проводилось местное обезболивание и антисептическая обработка тканей, аппликации протеолитических ферментов, противовоспалительных и кератопластических средств. Обычно снятие острых явлений и заживление очагов осуществлялось в течение 3–4 недель.

Протезирование стало возможным после последнего курса фотодинамической терапии летом 2018 года и нормализации состояния слизистой оболочки рта.

При внешнем осмотре лицо асимметрично, деформирована правая сторона с западением щеки в области угла рта и отсутствием носогубной складки справа. В относительном физиологическом покое губы справа не смыкаются, виден центральный резец и частично полость рта. Открывание рта затруднено из-за рубцовых деформаций справа (**рисунок 1**).

При разговоре подтекает слюна справа, нарушена артикуляция.

В полости рта слизистая оболочка альвеолярных отростков на верхней и нижней челюстях справа гиперемирована с постоперационными тяжами и рубцами. Слизистая оболочка щеки справа пришита к нижней челюсти в области проекции альвеолярного отростка.

Альвеолярные отростки на верхней и нижней челюстях справа отсутствуют. Соответственно нет и зубов (с 1.2 по 1.8 и с 4.1 по 4.8).

Зубная формула:

о	о	о	о	о	о					к	и	и	к		о
8	**7**	**6**	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
о	о	о	о	о	о	о	о							о	о

Соотношение оставшихся зубов по ортогнатическому типу с явлениями воспаления и атрофии тканей пародонта.

Мостовидный протез (металлокерамический) с опорой на зубы 2.3 и 2.6.

Диагноз: Частичное вторичное отсутствие зубов (II класс по Кеннеди на верхней челюсти и I класс на нижней челюсти), отсутствие альвеолярных отростков на верхней и нижней челюстях справа, рубцовые деформации на верхней челюсти, нижней челюсти справа, хронический пародонтит, микростомия. Метахронный рак альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей справа (T2N0M0), состояние после комбинированного лечения. Лейкоплакия слизистой оболочки рта.

План лечения: ортопедическое (стоматологическое) лечение – изготовление частичного съемного пластиночного протеза с кламмерной фиксацией на верхнюю челюсть. Изготовление съемного протеза на нижнюю челюсть невозможно из-за постоперационного осложнения.

При снятии оттиска мы столкнулись с той же проблемой, которую отмечали Гаврилов Е.И., Оксман И.М. (1978). Авторы считают, что снятие оттиска осложняется в связи с трудностью введения ложки с оттискной массой в полость рта и выведения ее оттуда обычным способом. Особенно трудно вывести оттиск из-за его большого объема при дефекте альвеолярного отростка.

Рекомендуется снятие оттиска разборными или стандартными ложками, но распиленными. Методика заключается в последовательном получении оттиска с каждой половины челюсти. По разборному оттиску получают индивидуальную ложку, и при помощи неё изготавливается окончательный оттиск.

Второй метод получения оттиска предполагает вначале нанесение оттискной массы на протезное ложе, а затем покрытие ее пустой стандартной ложкой.

В третьем способе получения оттиска формируется восковая индивидуальная ложка в по-

лости рта, по которой изготавливается пластмассовая ложка, и только потом снимается оттиск жесткой ложкой.

В последнее время появилось много разборных ложек как на верхнюю, так и на нижнюю челюсть, и есть выбор, каким способом снимать оттиск (стандартными, разборными или индивидуальными ложками).

Пациентке Ш. нам удалось снять оттиск с верхней челюсти стандартной ложкой (номер 1) эластическим оттискным материалом (**рисунок 2**).

Подготовка оттиска к отлитию модели имела свои особенности. Так как альвеолярный отросток на верхней челюсти справа полностью отсутствует, то мы сформировали борт из воска и соединили его с оттиском, что обеспечило сохранение протезного ложа при изготовлении модели как при отлитии, так и при вскрытии модели (**рисунок 3**).

Такая подготовка оттиска была необходима из-за полного отсутствия альвеолярного отростка справа и отсутствия переходной складки после хирургического вмешательства. Слизистая оболочка рта, покрывающая верхнюю челюсть, сразу переходила на слизистую щеки справа (**рисунок 4**).

Сформированный на оттиске борт позволил сохранить (**рисунок 5**) и обозначить границу съемного протеза (**рисунок 6**).

Границы съемного протеза укорочены в связи рубцовыми изменениями тканей полости рта справа. По этой же причине нельзя полноценно восстановить зубной ряд. Установлены только три искусственных зуба, которые закрыли внешний дефект (**рисунок 7**).

Рисунок 2.

Оттиск с верхней челюсти стандартной ложкой (номер 1) эластическим оттискным материалом.

Figure 2.

Upper jaw imprint made with standard spoon (number 1) and elastic imprint material.

Рисунок 3.

Оттиск с верхней челюсти со сформированным бортом из воска.

Figure 3.

Upper jaw imprint with a wax board formed.

Рисунок 4.

Отсутствие альвеолярного отростка верхней челюсти справа.

Figure 4.

Absence of the right alveolar appendix at the upper jaw.

Рисунок 5.

Отсутствие альвеолярного отростка верхней челюсти справа.

Figure 5.

Absence of the right alveolar appendix at the upper jaw.

Рисунок 6.

Модель верхней челюсти, с обозначенными границами съемного протеза.

Figure 6.

Upper jaw model with the demarcated borders of a removable denture.

Рисунок 7.

Частичный съемный пластиночный протез на верхнюю челюсть с кламмерной фиксацией.

Figure 7.

Partial removable laminar denture of the upper jaw with clasp fixation.

Рисунок 8.

Частичный съемный пластиночный протез на верхнюю челюсть с кламмерной фиксацией в полости рта.

Figure 8.

Partial removable laminar denture of the upper jaw with clasp fixation in the oral cavity.

Антагонисты справа отсутствуют и их восстановление невозможно (слизистая оболочка щеки пришита к слизистой резецированной части альвеолярного отростка).

С частичным съемным протезом на верхней челюсти пациентка чувствует себя более комфортно (**рисунок 8**).

До протезирования ее угнетало, что вследствие дефекта мягких тканей лица из-за рубцовых изменений видна полость рта. Помимо этого, после изготовления протеза произошло уменьшение сухости во рту, улучшение речи, прекращение разбрызгивания слюны при разговоре.

Заключение

Таким образом, несмотря на трудности при осуществлении ортопедических манипуляций, отсутствие единого методологического подхода к лечению пациентов в сложных условиях отсутствия зубов и альвеолярных отростков при ограничении открывания рта, наличии рубцово-измененной ткани в области протезного ложа с невозможностью оперативного расширения ротовой щели, успех стоматологической реабилитации с обеспечением морфофункционального и эстетического восстановления вполне может быть достигнут. Выбор конструкции съемного протеза должен определяться индивидуальными особенностями пациента, в том числе возможностью полноценного снятия оттиска. Подготовка полученного оттиска перед отлитием модели путем его модификации с учетом имеющегося дефекта, обеспечивает сохранение протезного ложа при изготовлении модели. В результате получен простой и доступный протез, позволивший максимально возможно заместить имеющийся дефект челюсти и зубов, с обеспечением пациенту восстановления функции жевания, речи, увлажнения слизистой оболочки рта, улучшения эстетики лица и психоэмоционального состояния.

Литература:

1. Короткова Н.Л., Иванов С.Ю., Митрофанов Н.В., Мураев А.А. Восстановительное лечение пациентов с послеожоговыми деформациями ротовой области. *Стоматология*. 2013;(6):41-44.
2. Ковалёва А.С., Амоян Э.Ф., Хакуй С.А. Ортопедические методы лечения при контрактурах и микростомии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;11(4):688-689.
3. Карасева В.В., Борисов О.С. Особенности протезирования больного с микростомией при полной потере зубов. *Проблемы стоматологии*. 2007;(5):26-27.
4. Карасева В.В. Опыт использования армирующей кварцевой сетки для ортопедической реабилитации пациентки с микростомией. *Проблемы стоматологии*. 2014;(4):45-48.
5. Короткова Н.Л., Дмитриев Г.И. Оперативное лечение больных с последствиями ожогов лица. *Вопросы травматологии и ортопедии*. 2011;(1):22-25.
6. Курбанов У.А., Давлатов А.А., Джанобилова С.М., Холов Ш.И. Хирургическое лечение послеожоговых рубцов лица с контрактурой периоральной области. *Вестник Авиценны*. 2015;(3(64):7-15.

References :

1. Korotkova NL, Ivanov SYU, Mitrofanov NV, Murayev AA. Rehabilitation of patients with postburn deformations of the mouth cavity. Stomatologiya. 2013;6:41-44. (In Russ.).
2. Kovaleva A.S., Amoyan E.F., Khakuy S.A. Orthopedic treatments for contractures and microstomies. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;11(4):688-689. (In Russ.).
3. Karaseva VV, Borisov OS. Osobennosti protezirovaniya bol'nogo s mikrostomiey pri polnoy potere zubov. *Actual problems in dentistry*. 2007;(5):26-27. (In Russ.).
4. Karaseva VV. Experience of quartz reinforcing mesh for orthopedic rehabilitation patient with mikrostomiey. *Actual problems in dentistry*. 2014;(4):45-48. (In Russ.).
5. Korotkova NL, Dmitriyev GI. Operative treatment of patients with consequences of burns of a face. *Voprosy travmatologii i ortopedii*. 2011;(1):22-25. (In Russ.).
6. Kurbanov UA, Davlatov AA, Dzhanobilova SM, Kholov ShI. Surgical treatment of postburn- scarred face scars with the contraction of the perioral region. *Avicenna bulletin*. 2015;(3(64):7-15.(In Russ.).

Сведения об авторах

Смердина Лидия Николаевна, *доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтической и ортопедической стоматологии с курсом материаловедения ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).*
Вклад в статью: *клиническое наблюдение и лечение пациента, анализ результатов обследования и лечения, написание статьи.*
ORCID: *0000-0001-9871-6119*

Тё Елена Александровна, *заслуженный врач РФ, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапевтической и ортопедической стоматологии с курсом материаловедения ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).*
Вклад в статью: *клиническое наблюдение и лечение пациента, анализ результатов обследования и лечения, написание статьи.*
ORCID: *0000-0002-9851-1604*

Смердина Юлия Геннадьевна, *кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапевтической и ортопедической стоматологии с курсом материаловедения ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).*
Вклад в статью: *клиническое наблюдение и лечение пациента, анализ результатов обследования и лечения, написание статьи, внутриротовые фотографии.*
ORCID: *0000-0002-2094-7870*

Статья поступила: 27.10.2020г.
Принята в печать: 29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Lidiya N. Smerdina, *MD, DSc, Professor, Department of Dental Therapy, Orthodontics and Materials Science, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).*
Contribution: *provided the medical care; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0001-9871-6119*

Prof. Elena A. Tyo, *MD, DSc, Professor, Head of the Department of Dental Therapy, Orthodontics and Materials Science, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).*
Contribution: *provided the medical care; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0002-9851-1604*

Dr. Yuliya G. Smerdina, *MD, PhD, Associate Professor, Department of Dental Therapy, Orthodontics and Materials Science, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).*
Contribution: *provided the medical care; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0002-2094-7870*

Received: 27.10.2020
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.