



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2022 | TOM 7, № 2 | VOL. 7, № 2

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2022-7-2

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 28.06.2022 г.
Дата выхода в свет 30.06.2022 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.
Заказ № 661.

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:

3.1.4 – акушерство и гинекология,
3.1.18 – внутренние болезни,
3.1.20 – кардиология,
3.2.1 – гигиена,
3.2.2 – эпидемиология,
3.3.3 – патологическая физиология (медицинские науки).
Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

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

Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, академик РАН, д.м.н., профессор; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Алешкин Андрей Владимирович**, член-корреспондент РАН, д.б.н., к.м.н., профессор РАН; ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, зам. директора по медицинской биотехнологии, 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**, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, академик РАН, д.м.н., профессор; 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, академик РАН, д.м.н., профессор; 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, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Гончаров Артемий Евгеньевич**, д.м.н., доцент, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов, г. Санкт-Петербург, 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, академик РАН, д.м.н., профессор; 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 имени профессора Н.А. Барбараш, 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, академик РАН, д.м.н., профессор; 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**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; 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 НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, г. Красноярск, РФ; ФГБНУ «Научный центр неврологии мозга», главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга, г. Москва, РФ
- **Сидоренко Сергей Владимирович**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, г. Санкт-Петербург, 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**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; 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 10.23946/2500-0764-2022-7-2

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 2022/06/28
Published on 2022/06/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 661.

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:

3.1.4 – Obstetrics and Gynecology,
3.1.18 – Internal Medicine,
3.1.20 – Cardiology,
3.2.1 – Hygiene,
3.2.2 – Epidemiology,
3.3.3 – 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, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenereology, 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)
- **Andrey V. Aleshkin**, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Deputy Director for Medical Biotechnology, 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, Academician 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, Academician 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)
- **Artemy E. Goncharov**, MD, DSc, Associate Professor, Institute of experimental medicine, Head of Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Saint-Petersburg, (Russian Federation)
- **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 Professor N.A. Barbarash Department of Normal 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, Krasnoyarsk (Russian Federation); Research Center of Neurology, Brain Research Department, Laboratory of Experimental Neurocytology, Head and Chief Research Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey V. Sidorenko**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Head of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Department of Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	с. 7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Ключникова Е.И. РОЛЬ АГОНИСТА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ УШИБА СЕРДЦА У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ (г. Омск, Россия)	с. 8
Отдушкина Л. Ю., Захарова Ю. В., Холодов А.А., Леванова Л. А., Пьянзова Т. В., Марковская А. А. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРОКОККОВ В КИШЕЧНОМ МИКРОБИОЦЕНОЗЕ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ (г. Кемерово, Россия)	с. 20
Махова Т.И., Румянцева Т.А., Головешкина Е.Н., Акимкин В.Г. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА, АЭРОБНОГО ВАГИНИТА И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДИДОЗА (г. Москва, Россия)	с. 29
Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н. ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ИСТМИКО- ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (г. Кемерово, Россия)	с. 38
Ботвинкин А.Д., Кравченко Н.А., Баянова Т.А., Хакимова М.И., Гаврилова Т.А., Лиханова Н.А. ОПЫТ РАСЧЕТА ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПОРОГОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ (г. Иркутск, Россия)	с. 45
Мельникова Е.Н., Марченко А.Н. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД С 1993 ПО 2019 ГГ. (г. Тюмень, Россия)	с. 56
Анохин В.А., Хасанова Г. Р., Халиуллина С.В. Аглиуллина С. Т. ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА К ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19 (г. Казань, Россия)	с. 65
Олесин А.И., Константинова И.В., Иванов В.С. БОЛЬНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ВНЕОЧЕРЕДНЫМИ ПРЕДСЕРДНЫМИ КОМПЛЕКСАМИ: ОЦЕНКА ВРЕМЕННОГО ДИАПАЗОНА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РИСКА ЕЕ РАЗВИТИЯ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) (г. Санкт-Петербург, Россия)	с. 75
Смакотина С.А., Колмогорова Т.О. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЕЙ ЭМПАТИИ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ (г. Кемерово, Россия)	с. 84
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Зеликман С.Ю., Транквилевский Д. В. АНАЛИЗ ГЕНОМОВ SOXIELLA BURNETII ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЭПИДЕМИИ ЛИХОРАДКИ КУ (г. Омск, г. Москва, Россия)	с. 94
Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТРЕНИНГОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (г. Кемерово, Россия)	с. 102
Мейер А.В., Толочко Т.А., Астафьева Е.А., Ульянова М.В., Имекина Д.О. Лавряшина М.Б. ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NFKB1 В РАЗВИТИЕ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ (г. Кемерово, Россия)	с. 112

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Anton B. Priymak, Olga V. Korpacheva, Alexander N. Zolotov, Evgenia I. Kluchnikova DALARGIN, A PERIPHERAL OPIATE RECEPTOR AGONIST, IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL CONTUSION IN RATS WITH DIFFERENT STRESS TOLERANCE (Omsk, Russian Federation)	p. 8
Larisa Yu. Otdushkina, Yuliya V. Zakharova, Artem A. Kholodov, Lyudmila A. Levanova, Tatiana V. Pyanzova, Alina A. Markovskaya ENTEROCOCCUS SPP. IN GUT MICROBIOTA OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 20
Tamara I. Makhova, Tatiana A. Rumyantseva, Elena N. Goloveshkina, Vasiliy G. Akimkin DIFFERENTIAL PCR DIAGNOSIS OF BACTERIAL VAGINOSIS, AEROBIC VAGINITIS AND VULVOVAGINAL CANDIDIASIS (Moscow, Russian Federation)	p. 29
Dmitriy E. Beglov, Natalia V. Artymuk, Oksana N. Novikova HORMONAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF WOMEN WITH CERVICAL INSUFFICIENCY (Kemerovo, Russian Federation)	p. 38
Alexander D. Botvinkin, Natalia A. Kravchenko, Tatiana A. Bayanova, Maryana I. Khakimova, Tatiana A. Gavrilova, Nadezhda A. Likhanova CALCULATION OF EPIDEMIC THRESHOLDS FOR INCIDENCE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA (Irkutsk, Russian Federation)	p. 45
Elena N. Melnikova, Alexander N. Marchenko TRENDS IN HIV INFECTION INCIDENCE IN TYUMEN REGION FROM 1993 TO 2019 (Tyumen, Russian Federation)	p. 56
Gulshat R. Khasanova, Svetlana V. Khaliullina, Saida T. Agliullina, Vladimir A. Anokhin THE ATTITUDE OF MEDICAL STUDENTS TO VACCINATION AGAINST COVID-19 (Kazan, Russian Federation)	p. 65
Alexander I. Olesin, Irina V. Konstantinova, Vladimir S. Ivanov PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND PREMATURE ATRIAL CONTRACTIONS: PREDICTING THE ATRIAL FIBRILLATION ONSET (St. Petersburg, Russian Federation)	p. 75
Svetlana A. Smakotina, Tatiana O. Kolmogorova EMPATHY, PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS, AND COMPLIANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 84
REVIEW ARTICLES	
Stanislav N. Shpynov, Nikolay V. Rudakov, Svetlana Yu. Zelikman, Dmitriy V. Trankvilevskiy ANALYSIS OF COXIELLA BURNETII GENOMES IN CONTEXT OF EPIDEMIC Q FEVER (Omsk, Moscow, Russian Federation)	p. 94
Irina V. Tarasova, Daria S. Kupriyanova, Olga A. Trubnikova, Olga L. Barbarash COMPUTER-AIDED COGNITIVE RECOVERY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES (Kemerovo, Russian Federation)	p. 102
Alina V. Meyer, Tatiana A. Tolochko, Eugeniya A. Astafyeva, Marina V. Ulyanova, Darya O. Imekina, Marya B. Lavryashina CONTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE NFKB1 TRANSCRIPTION FACTOR GENE TO THE DEVELOPMENT OF MULTIFACTORIAL DISEASES WITH AN INFLAMMATORY COMPONENT (Kemerovo, Russian Federation)	p. 112

Уважаемые коллеги!

Лечение пациентов с тупой травмой сердца остаётся сложной задачей, что в определенной степени обусловлено недостаточной изученностью механизмов адаптации в посттравматическом периоде. В этом номере журнала мы публикуем результаты экспериментального исследования по оценке влияния периферического агониста опиатных рецепторов даларгина на адаптивную стратегию крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Микробиологические исследования авторы посвящают биологической роли энтерококков в кишечном микробном сообществе у пациентов с туберкулезом легких. Актуальность изучения этой проблемы определяется длительной многокомпонентной противотуберкулезной терапией, наличием у пациентов с туберкулезом коморбидного фона, снижением иммунологической реактивности макроорганизма различного генеза. Другое исследование посвящено изучению возможностей применения метода ПЦР для определения дисбиозов влагалища.

Современный период отличается появлением новых и активизацией редких инфекций. С этих позиций представляет особый интерес обзор, посвященный анализу геномов *Coxiella burnetii* при изучении эпидемии лихорадки Ку.

Проблемы инфекционной патологии рассматриваются с позиций совершенствования методов эпидемиологической диагностики, обоснования расчета эпидемических порогов инцидентности внебольничной пневмонии. Авторы исследуют отношение студентов медицинского вуза к вакцинации от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), что безусловно важно для поиска путей повышения приверженности к вакцинации. В другом исследовании анализируются региональные особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

Вопросы репродуктивного здоровья женщин представлены статьей с результатами изучения уровня эстрадиола, прогестерона и антител Ig классов A и G к данным гормонам и бензо[a]пирену у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

Авторы исследуют взаимосвязь показателей комплаентности, тревожности у пациентов с хроническим гастритом с уровнем эмпатии пациента к врачу.

В аналитическом обзоре рассматриваются современные методические подходы к восстановлению когнитивных функций с использованием компьютерных тренингов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор

Е.Б. Бруси́на



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-8-19>

РОЛЬ АГОНИСТА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ УШИБА СЕРДЦА У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ

ПРИЙМАК А.Б.^{1*}, КОРПАЧЕВА О.В.¹, ЗОЛотов А.Н.¹, КЛЮЧНИКОВА Е.И.¹

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

Резюме

Цель. Оценить влияние периферического агониста опиатных рецепторов даларгина на адаптивную стратегию крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 216 нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г. Животных ранжировали по стрессоустойчивости с использованием теста принудительного плавания Порсолта и теста «открытое поле». Контрольная группа, опытная группа и группа с даларгином (100 мкг/кг внутривентриально за 2 часа до введения в наркоз, непосредственно перед травмой и через 2 часа после ушиба) включали каждая три подгруппы по 8 крыс с высокой, низкой и средней стрессоустойчивостью. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства. В крови животных контрольной и опытных групп (через сутки после моделирования ушиба сердца) определяли уровни глюкозы, молочной кислоты, триглицеридов, кортикостерона, общего белка, альбумина, содержание лейкоцитов, а в гомогенатах миокарда – содержание восстановленного глутатиона и общую антиоксидантную способность. По данным лейкоцитарной формулы рассчитывали лейкоцитарные индексы. Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна–Уитни).

Результаты. В посттравматическом периоде ушиба сердца у животных опытных групп выявлен метаболический профиль, характерный для стрессовой реакции. Максимальная выраженность метаболических сдвигов (увеличение уровня кортикостерона, глюкозы, молоч-

ной кислоты, триглицеридов), максимальное снижение содержания восстановленного глутатиона и общей антиоксидантной способности в миокарде, а также уровни лейкоцитоза, ректальной температуры отмечались у животных с низким уровнем стрессоустойчивости. Введение даларгина уменьшало выраженность описанных сдвигов в исследуемой точке независимо от стрессоустойчивости животных.

Заключение. Результаты выполненных исследований свидетельствуют о развитии стресс-реакции и формировании резистентной стратегии адаптации, характеризующейся гиперкатаболизмом, характерной для стресса реакцией системы крови, снижении антиоксидантного статуса поврежденного миокарда, формировании оксидативного стресса кардиомиоцитов на фоне снижения антиоксидантной способности миокарда у всех травмированных животных вне зависимости от стрессоустойчивости с максимальной выраженностью у низкоустойчивых к стрессу животных. Агонист ОР даларгин не изменял общей направленности стратегии адаптации в посттравматическом периоде ушиба сердца, однако ограничивал стресс-реакцию за счет активации опиатной стресс-лимитирующей системы, что проявлялось снижением выраженности гиперкатаболизма и стрессорного повреждения миокарда.

Ключевые слова: ушиб сердца, стратегии адаптации, стрессоустойчивость, даларгин.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Ключникова Е.И. Роль агониста периферических опиатных рецепторов в патогенезе ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 8-19. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-8-19>

*Корреспонденцию адресовать:

Приймак Антон Борисович, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: prima-macter@yandex.ru
© Приймак А.Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

DALARGIN, A PERIPHERAL OPIATE RECEPTOR AGONIST, IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL CONTUSION IN RATS WITH DIFFERENT STRESS TOLERANCE

ANTON B. PRIYMAK¹ *, OLGA V. KORPACHEVA¹, ALEXANDER N. ZOLOTOV¹, EVGENIA I. KLUCHNIKOVA¹¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the effect of dalargin, a peripheral opiate receptor agonist, on the adaptive strategy of rats with different stress tolerance after the myocardial contusion.

Materials and Methods. The experiment was performed on 216 male rats weighing 250-300 g which were ranked according to stress resistance using the forced-swim (Porsolt) test and the open field test. Rats were divided into 3 groups: control animals and those with a blunt cardiac injury, with or without dalargin administration (100 µg/kg intramuscularly 2 hours before anesthesia, immediately before injury, and 2 hours post injury). Each group included 3 subgroups (n = 8 rats per each) with high, medium, and low stress tolerance. Myocardial contusion was simulated using an original device. Blood levels of glucose, lactic acid, triglycerides, corticosterone, total protein, albumin, white blood cell count, reduced glutathione and total antioxidant capacity were measured in all rats 24 hours post injury.

Results. Myocardial contusion altered the metabolic profile to the stress-related pattern. The most

significant increase in rectal temperature, white blood cell count, corticosterone, glucose, lactic acid, and triglyceride levels as well as maximum decrease in reduced glutathione and total myocardial antioxidant capacity were documented in animals with low stress tolerance. Administration of dalargin alleviated the stress response regardless of animal stress resistance.

Conclusion. Blunt cardiac injury and myocardial contusion induce stress response characterised by hypercatabolism, systemic inflammatory response syndrome, and myocardial oxidative stress in all rats, with a most significant response in animals with low stress tolerance. A peripheral opiate receptor agonist dalargin did not change the response pattern but curbed the stress response.

Keywords: myocardial contusion, adaptation, stress tolerance, dalargin.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Anton B. Priymak, Olga V. Korpacheva, Alexander N. Zolotov, Evgenia I. Kluchnikova. Dalargin, a peripheral opiate receptor agonist, in the pathogenesis of myocardial contusion in rats with different stress tolerance. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 8-19. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-8-19>

*Corresponding author:

Dr. Anton B. Priymak, 12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation, E-mail: prima-macter@yandex.ru

© Anton B. Priymak, et al.

Введение

Лечение пациентов с тупой травмой сердца остаётся сложной задачей, что в определенной степени обусловлено недостаточной изученностью механизмов адаптации в посттравматическом периоде. Помимо характера и тяжести повреждения, ответ организма зависит от индивидуальной реактивности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [1], баланс которых может во многом определить течение и исход этой патологии.

К числу основных стресс-реализующих систем относят гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и симпатoadреналовую систему; к стресс-лимитирующим – системы, удерживающие реакцию организма на повреждение в адаптивных границах: опиатную, ГАМК-ергическую, серотонинергическую, НО-ергическую, а также периферические адениннуклеотидную и антиоксидантную системы. Отдельные звенья этих систем служат мишенями патогенетической терапии. В частности, для

повышения активности опиатной стресс-лимитирующей системы успешно применяются агонисты опиатных рецепторов [2].

Опиатные рецепторы (ОР) широко представлены в организме человека и всех позвоночных животных. Описано несколько типов опиатных рецепторов: μ -, δ -, κ -, ζ -, ϵ -. Они располагаются повсеместно, однако их представительство неодинаково в различных органах. Значительное их число расположено в центральной нервной системе (ЦНС) – центральное ядро миндалины, ядро ложа терминальной полоски, околосредовое серое вещество, латеральные ядра гипоталамуса и другие структуры, связанные с реализацией стрессовой реакции. Все указанные структуры имеют нейроны, экспрессирующие ОР. Помимо ЦНС, ОР располагаются в вегетативных ганглиях, надпочечниках, половых железах, поджелудочной железе, гладких мышцах желудка, гепатоцитах, эндотелии сосудов [3].

Роль опиатной системы в патогенезе экспериментального ушиба сердца не изучена. На других моделях описываются антиаритмогенный, кардиопротективный, контринсулярный, вазоактивные эффекты агонистов ОР [4]. Влияние указанных препаратов на тонус сосудов и сердечный ритм существенно зависит от способности лиганда проникать через гемато-энцефалитический барьер (ГЭБ) и исходного состояния организма [5]. Описана роль агонистов ОР в регуляции температуры тела, пищевого поведения, работы желудочно-кишечного тракта, синтеза гормонов (вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов) [6].

Описанные эффекты востребованы в фармакотерапии широкого спектра патологии. Так, синтетический аналог лей-энкефалина Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (даларгин), кроме основного противоязвенного эффекта, обладает и другими значимыми эффектами – антистрессорным, цитопротекторным, антиоксидантным [4]. Препарат отличается низкой способностью преодолевать ГЭБ, что значительно снижает его анальгетический потенциал, однако обеспечивает большую предсказуемость его воздействия на тонус сосудов и сердечный ритм.

Снижение активности стресс-лимитирующих систем может обуславливать повреждающие эффекты, которые возникают у крыс с низким уровнем стрессоустойчивости в рамках значительного напряжения гипоталамо-гипо-

физарно-надпочечниковой и симпатно-адреналовой систем [7, 8]. Можно предположить, что модуляция активности опиатной стресс-лимитирующей системы может стать ценным инструментом в регуляции адаптивных процессов в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Цель исследования

Оценить влияние периферического агониста опиатных рецепторов даларгина на адаптивную стратегию крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 216 белых нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г. Исследования на животных проводились в соответствии с правилами проведения работ и содержания животных (Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики») при свободном доступе к комбинированному корму и воде. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. В качестве средства для наркоза на всех инвазивных этапах эксперимента использовали препарат Золетил 100 (тилетамин, золазепам) в дозе 30 мг/кг внутривенно.

Для формирования экспериментальных групп всем животным была проведена оценка стрессоустойчивости при помощи теста принудительного плавания Порсолта (ПП) и теста «открытое поле» (ОП). Тест принудительного плавания проводился с утяжелением (10% веса животного), в прозрачном сосуде высотой 80 см, при температуре воды $30 \pm 1^\circ\text{C}$. По времени плавания путём разделения выборки по квартилям [9] животные были разделены на 3 группы: низкоустойчивые, высокоустойчивые и среднеустойчивые. Через 72 часа после теста принудительного плавания Порсолта проводили тест «открытое поле». Оценивали следующие поведенческие реакции: горизонтальная двигательная активность (ГДА), вертикальная активность (ВДА), латентный период выхода из центра арены (ЛПЦ), время замираний по ходу движения, время груминга. Животных с высокими значениями ГДА, ВДА и низкими показателями ЛПЦ, замираний и груминга относили к высокоустойчивым (ВУ); животных с противоположными характеристиками – к низкоустойчивым (НУ); показавших средние значения – к

среднеустойчивым (СУ) [10]. Из числа НУ, СУ и ВУ животных с учётом двух тестов отобрали по 8 животных в контрольную группу, опытную группу (ушиб сердца; группа УС) и опытную группу (ушиб сердца с коррекцией даларгином; группа УС+даларгин).

Через 10 дней после ранжирования крыс по стрессоустойчивости в группах УС и УС+даларгин воспроизводили ушиб сердца при помощи оригинального устройства [10]. Даларгин вводили внутримышечно в дозе 100 мкг/кг за 2 часа до введения в наркоз, непосредственно перед травмой и через 2 часа после моделирования ушиба сердца. Животных контрольной группы наркотизировали Золетилом, вместо даларгина вводили изотонический раствор хлорида натрия в том же объёме. Через 24 часа животных выводили из эксперимента и осуществляли забор образцов крови для биохимических исследований, подсчёта общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Общее количество лейкоцитов, содержание лимфоцитов, гранулоцитов и средних клеток (преимущественно моноцитов) определяли на гематологическом анализаторе Mindray BC-3000Plus. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в препаратах крови, окрашенных по Романовскому–Гимза, для дифференцировки популяций нейтрофилов. По данным лейкоцитарной формулы рассчитывали индекс сдвига лейкоцитов крови по И.И. Яблчанскому (эозинофилы (Э) + базофилы (Б) + нейтрофилы (Н))/(моноциты (М) + лимфоциты (Л)); индекс напряженности адаптации по Л.Х. Гаркави (отношение числа лимфоцитов к числу сегментоядерных нейтрофилов); индекс ядерного сдвига (отношение молодых форм нейтрофилов к зрелым) [12]. Уровень кортикостерона в плазме крови определяли методом ИФА при помощи тест-систем ELISA Kit фирмы Cloud-Clone Corp. (Китай). Ректальную температуру измеряли перед взятием образцов крови. В плазме крови определяли уровень общего белка, альбуминов, триглицеридов, глюкозы, молочной кислоты общеклиническими методами при помощи тест-систем компании «Ольвекс» (Россия). Миокард гомогенизировали при +4°C и центрифугировали на рефрижераторной центрифуге MPW 260 R при относительном ускорении 12000 g для определения содержания восстановленного глутатиона (GSH) и 10000 g – для общей антиоксидантной способности (TAS). Моделирование ушиба сердца и пробоподготовка проводились в лабораториях

кафедры патофизиологии, биохимические исследования – в Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка данных осуществлялась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна–Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

Результаты

В посттравматическом периоде ушиба сердца у животных всех групп наблюдалась резистентная стратегия адаптации. При этом у низкоустойчивых крыс посттравматический период сопровождался более выраженным напряжением стресс-реализующих систем и более интенсивным оксидативным повреждением миокарда (**таблица 1**). Уровень кортикостерона (основного гормона стресса грызунов) был статистически значимо выше в группах УС и УС+даларгин по сравнению с контрольными животными. Наиболее выраженное повышение отмечалось в группах УС у низкоустойчивых крыс. Во всех группах УС+даларгин отмечалось повышение уровня кортикостерона относительно контрольных групп, однако оно было достоверно значимо ниже по сравнению с группами без фармакологической поддержки (**таблица 1**).

Статистически значимое увеличение содержания глюкозы и триглицеридов в группах УС и УС+даларгин по сравнению с контрольными группами сочеталось с заметными различиями внутри исследуемых групп в зависимости от исходной стрессоустойчивости. Через 24 часа после УС у низкоустойчивых животных наблюдался максимальный уровень гликемии и триглицеридов, достоверно значимо отличаясь от значений, наблюдавшихся в группах СУ и ВУ. В группе УС+даларгин концентрация глюкозы и триглицеридов в крови была ниже в сравнении с нелечеными животными, однако их уровень не достигал контрольных значений групп НУ и СУ (**таблица 1**).

Выявлено статистически значимое повышение концентрации молочной кислоты как маркера гипоксии в плазме крови животных из групп УС с различной стрессоустойчивостью в сравнении с соответствующими контрольными

ными группами, однако достоверно значимых различий между опытными группами НУ, СУ и ВУ выявлено не было. В группах УС+даларгин уровень молочной кислоты достоверно значимо снизился относительно группы УС, однако в группе НУ к стрессу животных не достигал контрольных значений (**таблица 1**). Уровни общего белка и альбуминов не показали статистически значимых различий.

Через сутки после ушиба сердца в миокарде травмированных животных вне зависимости от стрессоустойчивости снижалось содержание восстановленного глутатиона и общая антиоксидантная способность миокарда, что свидетельствовало об усилении процессов свободнорадикального окисления в ткани органа. При этом максимальное снижение антиоксидантного статуса наблюдалось в группе НУ к стрессу животных, достоверно значимо отличаясь от показателей группы ВУ. У животных, получавших даларгин, в группах НУ и СУ показатели GSH и TAS улучшались, однако не достигли контрольных значений в отличие от группы ВУ (**таблица 1**).

Таким образом, даларгин снижал выраженность общих признаков воспаления, уменьшал степень оксидативного стресса, улучшая антиоксидантный статус поврежденного миокарда.

В посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз (**рисунки 1, 2, 3**), сопровождавшийся увеличением содержания палочкоядерных форм (**рисунок 4**) вне зависимости от стрессоустойчивости крыс. В группе НУ наблюда-

лось достоверно значимое увеличение общего количества лейкоцитов (**рисунок 1**), абсолютного содержания сегментоядерных (**рисунок 3**) и палочкоядерных лейкоцитов (**рисунок 4**) в сравнении с группой ВУ. В группах УС+даларгин вне зависимости от стрессоустойчивости отмечены статистически значимое снижение общего количества лейкоцитов (**рисунок 1**), содержания сегментоядерных (**рисунок 3**) и палочкоядерных нейтрофилов (**рисунок 4**) по сравнению с группами УС без применения препарата.

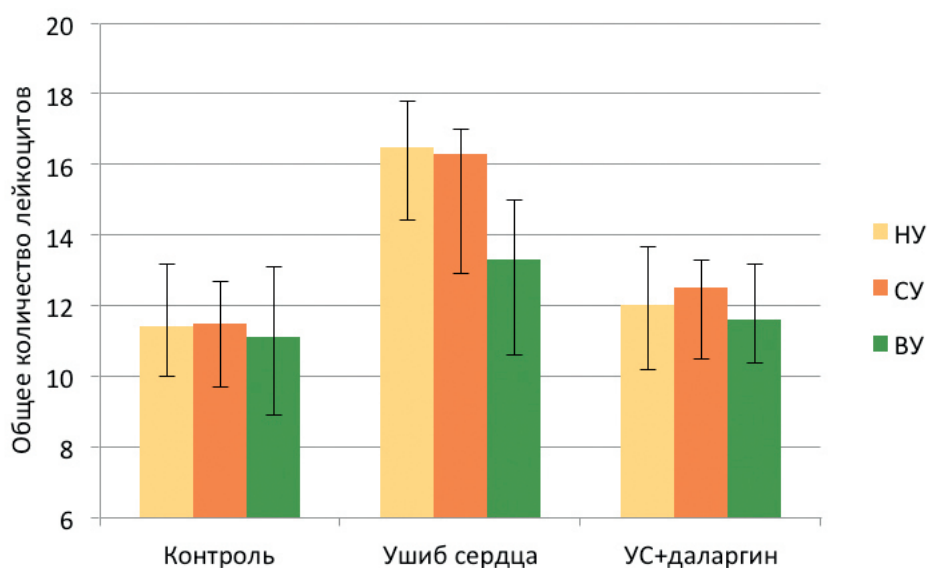
На основе лейкоцитарной формулы были рассчитаны лейкоцитарные индексы (**рисунок 5**). Индекс напряженности адаптации по Л.Х. Гаркави был наиболее низким в группах УС, что позволяет дополнительно подтвердить у них факт развития стресса (**рисунок 5а**). При этом минимальные значения этого индекса в посттравматическом периоде отмечались в группе НУ, статистически значимо отличаясь от значений, наблюдаемых в контрольной группе и в группе ВУ (**рисунок 5а**). Индекс ядерного сдвига достоверно значимо возрастал в группах УС в сравнении с контрольной группой (**рисунок 5б**), а максимальные значения индекса ядерного сдвига наблюдались в группе НУ в сравнении со значениями группы ВУ ($p=0,030$). В группах УС+даларгин вне зависимости от стрессоустойчивости индекс ядерного сдвига практически не изменился, однако достоверно значимые различия между группой ВУ и НУ по-прежнему сохранялись ($p=0,017$). Индекс сдвига лейкоцитов по И.И. Яблучанско-

Рисунок 1.

Общее количество лейкоцитов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца ($10^9/\text{л}$)

Figure 1.

White blood cell count in rats with distinct stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin administration ($10^9/\text{L}$)



Группы Groups	Контроль Control			Ушиб сердца Myocardial contusion			УС + даларгин Myocardial contusion + dalargin		
	HV Low stress tolerance	CV Medium stress tolerance	BU High stress tolerance	HV Low stress tolerance	CV Medium stress tolerance	BU High stress tolerance	HV Low stress tolerance	CV Medium stress tolerance	BU High stress tolerance
Кортикостерон, нг/мл Corticosterone, ng/mL	34,4 (32,0; 39,3)	34,2 (17,9; 0,1)	33,1 (28,5; 36,3)	190,1 (180,1; 194,1) K***	165,9 (159,4; 178,4) K*** H*	120,5 (110,5; 130,4) K*** H** C**	134,92 (129,93; 160,38) K*** y**	88,62 (72,26; 94,96) K*** y*** H**	89,36 (77,21; 93,83) K*** y** H**
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	6,7 (6,0; 7,1)	6,6 (6,0; 7,9)	6,5 (5,6; 6,9)	13,5 (12,5; 14,1) K***	12,2 (10,6; 12,6) K*** H*	9,4 (8,2; 9,6) K*** H*** C**	10,29 (9,22; 11,31) K*** y**	8,96 (8,59; 9,47) K* y** H*	7,35 (6,49; 8,72) y* H** C*
Молочная кислота, ммоль/л Lactic acid, mmol/L	5,1 (4,3; 6,3)	5,0 (4,2; 6,0)	5,1 (4,5; 6,5)	10,3 (7,6; 10,8) K**	8,2 (7,0; 9,5) K***	8,1 (6,8; 9,2) K*	7,40 (6,40; 7,84) K* y*	6,39 (5,08; 7,09) y*	5,26 (4,22; 6,65) y*
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,2 (0,8; 1,6)	1,4 (1,0; 1,5)	1,1 (0,7; 1,5)	4,6 (3,7; 5,2) K***	2,5 (2,1; 3,3) K*** H**	2,6 (2,1; 3,8) K*** H*	2,89 (1,96; 3,90) K*** y*	1,61 (1,30; 1,88) y* H*	1,59 (1,09; 2,10) y** H*
Общий белок, г/л Total protein, g/L	83,6 (76,2; 92,5)	85,9 (78,9; 92,5)	86,9 (77,8; 103,3)	83,3 (72,5; 92,5)	85,3 (75,8; 87,3)	84,6 (79,6; 102,0)	79,2 (69,9; 93,5)	85,3 (78,5; 88,9)	85,2 (78,9; 97,7)
Альбумин, г/л Albumin, g/L	43,8 (34,8; 54,4)	42,34 (41,0; 47,4)	46,6 (40,4; 48,6)	41,48 (35,8; 45,08)	42,1 (38,4; 45,9)	42,0 (36,1; 43,6)	41,14 (33,35; 51,16)	41,4 (36,1; 47,0)	42,8 (34,7; 46,1)
GSH, мкг/мл GSH, µg/mL	4,9 (3,2; 7,3)	4,8 (4,1; 6,1)	4,7 (3,5; 6,6)	1,8 (1,5; 2,1) K***	1,7 (1,4; 2,0) K**	2,5 (2,2; 3,8) K* H* C**	2,5 (2,1; 2,9) K*** y*	2,5 (1,6; 2,9) K**	3,7 (2,9; 4,2) H*
TAS, ммоль/мг TAS, mmol/mg	0,41 (0,34; 0,52)	0,42 (0,37; 0,47)	0,41 (0,34; 0,45)	0,21 (0,17; 0,23) K***	0,24 (0,18; 0,26) K**	0,30 (0,24; 0,38) K* H**	0,289 (0,249; 0,358) K* y**	0,334 (0,279; 0,356) K*** y**	0,388 (0,275; 0,403) K*** y**

Примечание. K*, K**, K*** – достоверность различий по отношению к контрольной группе (p<0,05; 0,01 и 0,001 соответственно); y*, y** – достоверность различий по отношению к группе 1 (p<0,05; 0,01 и 0,001 соответственно); H*, H**, H*** – достоверность различий по отношению к группе 2 (p<0,05; 0,01 и 0,001 соответственно); C* – достоверность различий по отношению к стрессу (p<0,05; 0,01 и 0,001 соответственно); K*, K**, K*** – достоверность различий по отношению к стрессу со средним уровнем устойчивости к стрессу (p<0,05 и 0,01 соответственно).

Note: K*, K**, K*** signatures indicate the differences as compared with the control group (p < 0,05; < 0,01 and < 0,001, respectively); y* and y** signatures indicate the differences as compared with the animals with myocardial contusion but without dalargin administration (p < 0,05 and < 0,01, respectively); H*, H**, H*** signatures indicate the differences as compared with the low stress tolerance group (p < 0,05; < 0,01, and < 0,001, respectively); C* and C** signatures indicate the differences as compared with the moderate stress tolerance group (p < 0,05 and < 0,01, respectively).

Таблица 1.
Биохимические показатели крови и гомогенатов миокарда крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца [Me (LQ; HQ)]

Table 1.
Biochemical parameters of blood and myocardial homogenates of rats with low, medium and high stress tolerance 24 hours after myocardial contusion [Me (LQ; HQ)]

Рисунок 2. Соотношение лимфоцитов (Lymph%), гранулоцитов (Gran%) и средних клеток (Mid%) в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (%)

Figure 2. Proportion of lymphocytes (Lymph%), granulocytes (Gran%) and the mid-cell fractions (Mid%) in rats with distinct stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin administration (%)

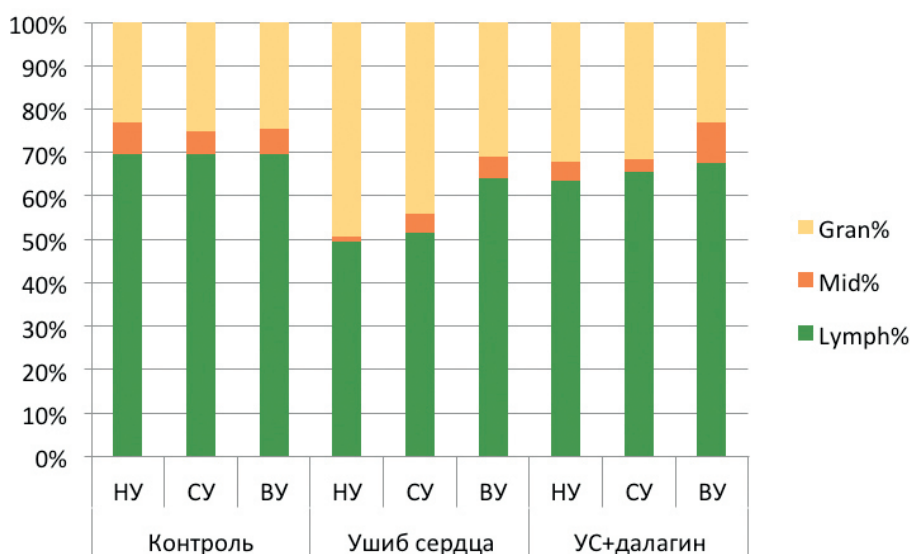


Рисунок 3. Содержание сегментоядерных нейтрофилов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца ($10^9/L$)

Figure 3. Segmented neutrophil count in rats with distinct stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin administration ($10^9/L$)

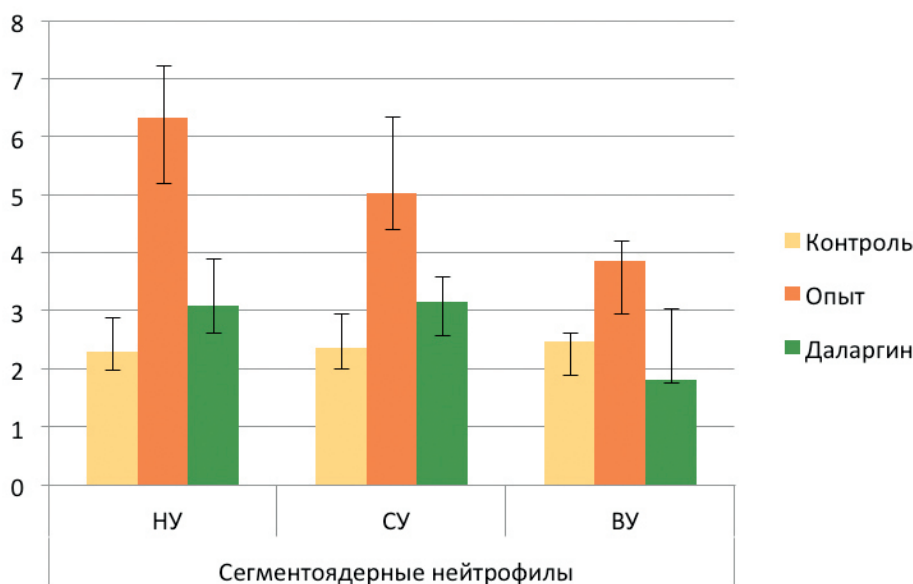
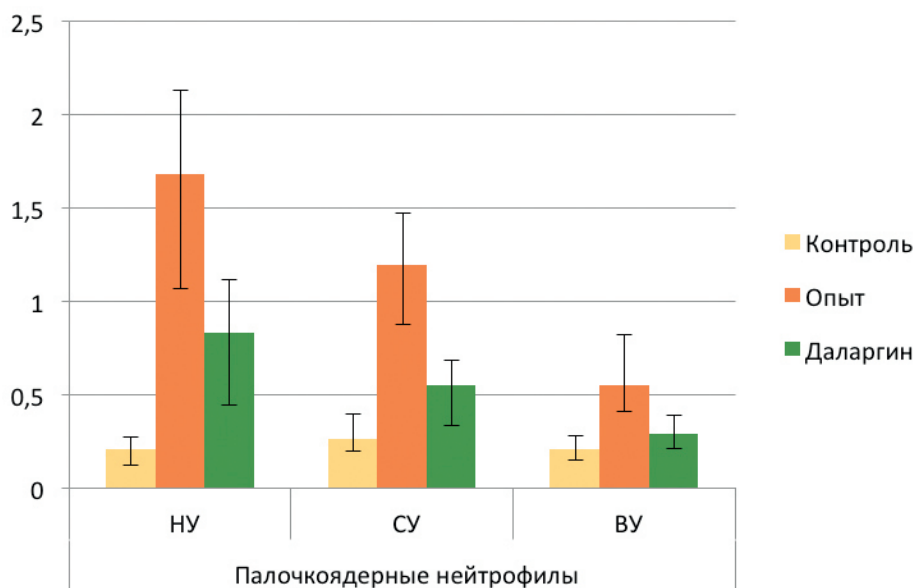


Рисунок 4. Содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца ($10^9/L$)

Figure 4. Banded neutrophil count in rats with distinct stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin administration ($10^9/L$)



му максимально возрастал в группе НУ, достоверно превышая значения, наблюдавшиеся в группе ВУ, и контрольные цифры (**рисунок 5в**). В опытных группах СУ и ВУ с фармакологической коррекцией индекс сдвига лейкоцитов не отличался от контроля, а в группе НУ достоверно снижался, однако контрольных значений не достигал.

В группах УС отмечалось статистически значимое повышение ректальной температуры по сравнению с контрольными группами. В группах УС+даларгин достоверно значимые различия по сравнению с группой УС обнаружены только среди животных группы НУ (**рисунок 6**).

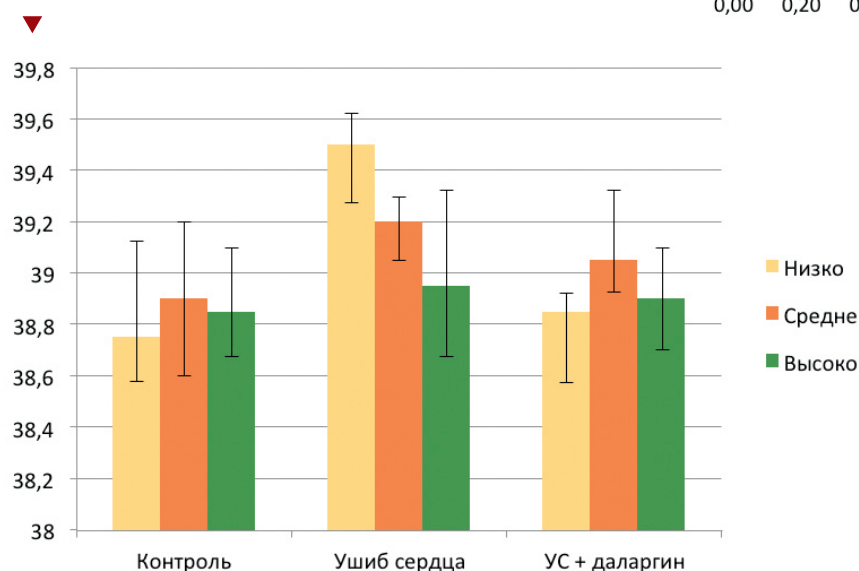
Обсуждение

Динамика уровней кортикостерона может объясняться прямым и опосредованным действием даларгина на надпочечники, в которых достаточно широко представлены μ -рецепторы. Однако роль ОР в них двойственна. В некоторых *in vitro* исследованиях сообщалось об ингибировании, а в других отмечалось стимулирующее влияние на секрецию катехоламинов и глюкокортикоидов [3]. На целостном организме введение налоксона (агониста опиатных рецепторов) повышало уровень кортизола, но не адренокортикотропного гормона, что поддер-

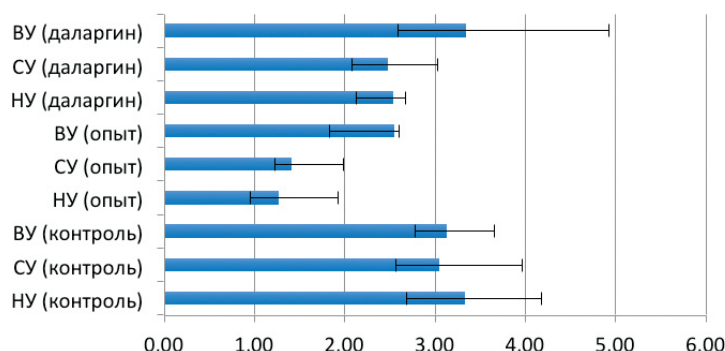
Рисунок 6.

Ректальная температура крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца ($^{\circ}\text{C}$)

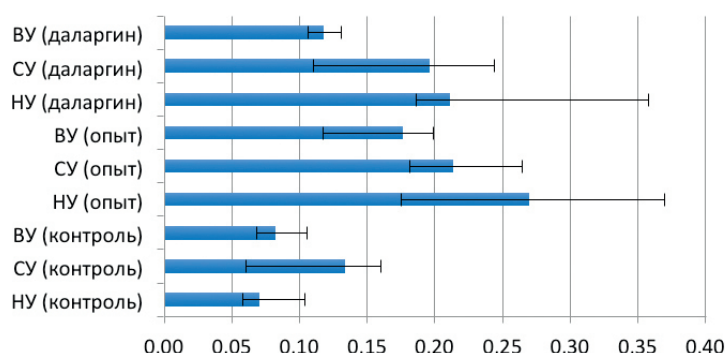
Figure 6.
Rectal temperature in rats with low, medium, and high stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin ($^{\circ}\text{C}$)



Индекс Гаркави



Индекс ядерного сдвига



Индекс сдвига лейкоцитов по И.И. Яблчанскому

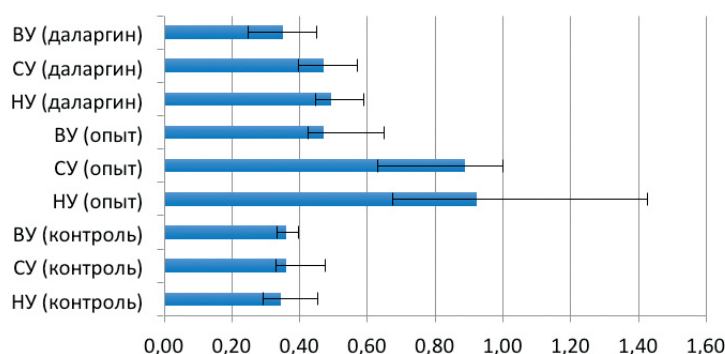


Рисунок 5.

Значения лейкоцитарных индексов у крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца

Figure 5.
Leukocyte indices in rats with low, medium, and high stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin

живает идею о прямом модулирующем воздействии опиоидов на надпочечники [13]. Кортикостерон тесно связан с обменом веществ – наряду с катехоламинами он обеспечивает ткани субстратами при стрессе. Повышение уровней глюкозы и триглицеридов в посттравматическом периоде ушиба сердца регистрировалось во всех опытных группах вне зависимости от стрессоустойчивости, что характерно для резистентной стратегии адаптации [7], однако было максимальным у животных с низкой стрессоустойчивостью. Достоверно более низкие уровни глюкозы у животных из групп УС+даларгин по сравнению с крысами групп УС могут объясняться пониженным содержанием адреналина и инсулина [3]. По данным [3], β -эндорфин ингибирует высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы, а инфузия агонистов ОР снижает секрецию инсулина поджелудочной железой у здоровых добровольцев, стимулируя высвобождение глюкагона.

Обсуждается роль центральных и периферических механизмов в регуляции опиатергической системой уровней глюкозы и инсулина. В исследовании на генно-модифицированных мышцах [14] доказана экспрессия μ -опиоидных рецепторов на клетках поджелудочной железы и их участие в регуляции выработки инсулина: при активации этих рецепторов происходит снижение его уровня в крови и следующая за этим гипергликемия. С другой стороны, влияние даларгина на уровень глюкозы может быть опосредовано через регуляцию поглощения глюкозы клетками. μ - и δ -ОР могут усиливать экспрессию глюкозных транспортёров 1 типа [15]. Результаты выполненного исследования с учетом приведенных литературных данных позволяют судить о положительном влиянии даларгина на обмен глюкозы через периферические механизмы. Препарат не препятствует развитию адаптивной гипергликемии. Прямой контринсулярный эффект и способность облегчать поступление глюкозы в клетки может вносить определенный вклад в реализацию цитопротекторного эффекта агонистов опиатных рецепторов.

Влияние агонистов ОР на обмен липидов при стрессе изучено не так подробно. Роль триглицеридов в патогенезе повреждений сердца объясняется участием жирных кислот в энергообеспечении кардиомиоцитов. Повышение уровня триглицеридов в посттравматическом периоде опосредовано метаболическими эффектами

кортикостерона. Этот гормон при разных обстоятельствах может приводить как к мобилизации глицерина и триглицеридов из депо, так и к их накоплению в адипоцитах. Реализация того или иного механизма зависит от выраженности стресс-реакции организма и конкретного уровня адреналина и инсулина в крови. При остром стрессе происходит усиление липолиза, мобилизация триглицеридов из депо за счет экспрессии мРНК генов липазы триглицеридов и гормон-чувствительной липазы в адипоцитах под влиянием глюкокортикостероидов. Такой сценарий характерен для острого стресса с повышенным уровнем адреналина и невысоким уровнем инсулина [16]. Полученные нами результаты не противоречат приведенным литературным данным о метаболических сдвигах, характерных для резистентной стратегии адаптации. Даларгин оказывал модулирующее действие на стратегию адаптации, принципиально не меняя её характера, что нашло отражение в снижении уровней глюкозы и триглицеридов в крови.

Снижение насосной функции сердца в посттравматическом периоде ушиба сердца [17] в результате прямого механического повреждения миокарда в сочетании с централизацией кровообращения способствуют развитию циркуляторной гипоксии, свидетельством которой служит увеличение содержания молочной кислоты в плазме крови. В группах животных, получавших даларгин, содержание этого метаболита было статистически значимо ниже, чем в группах без фармакологической коррекции. Такой эффект может быть опосредован влиянием агониста ОР на тонус сосудов и работу сердца. Активация ОР обеспечивает модулирующее влияние катехоламинов на сердце [18]. На тканевом уровне кардиопротекторное действие агонистов опиатных рецепторов реализуется через взаимодействие с внутрисердечными адренергическими клетками. Они способны синтезировать катехоламины в ответ на гипоксию независимо от симпатических влияний. Под действием агонистов ОР эти клетки становятся источником адреналина – мощного эндогенного агониста β_2 -адренорецепторов. Имеются данные о важной роли β_2 -адренорецепторов в обеспечении кардиопротекции в условиях ишемии, предположительно, благодаря антиапоптотическому эффекту [18]. С другой стороны, опиоидные пептиды способны регулировать парасимпатические влияния блужда-

ющего нерва на сердце. Описываются как блокирующие, так и поддерживающие отрицательный хронотропный эффект вагуса эффекты ОР, что во многом определяется селективностью агониста ОР, его дозой и экспериментальной моделью. Таким образом, эндогенные опиоиды осуществляют сложный контроль над синусовым ритмом, обеспечивая симпат-вагусный баланс, что может определять их антиаритмический эффект и лучшую адаптацию сердца к патогенному воздействию [3].

Кардиопротекторное действие далагина может быть реализовано посредством влияния на антиоксидантный статус миокарда. В исследовании [20] агонист ОР ремифентанил защищал от окислительного стресса и гипоксического повреждения посредством активации аутофагии на различных клеточных моделях, например, на фибробластах человека и кардиомиоцитах крыс. Препарат повышал образование аутофагосом, тем самым способствуя сохранению жизнеспособности клеток, уменьшению некроза и апоптоза кардиомиоцитов крыс [20]. Эти эффекты реализуются с участием δ -опиоидного рецептора, который опосредует активацию фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B и других сигнально-регулируемых киназ [21]. Доказана важная роль микроРНК-125а и связанного с повреждением регулятора аутофагии DRAM2 в реализации кардиопротекторного эффекта опиатов [22]. Таким образом, далагин способствует сохранению жизнеспособности клеток, ограничивая участие апоптоза в тканевых реакциях после ушиба сердца. Поскольку апоптоз активируется при значительной митохондриальной дисфункции, перегрузке кардиомиоцита кальцием, усилении образования активных форм кислорода [23], можно предположить, что далагин снижает выраженность патологических изменений на клеточном уровне. Полученные нами результаты доказали усиление антиоксидантной защиты в клетке за счет увеличения концентрации восстановленного глутатиона в кардиомиоцитах после коррекции далагином в посттравматическом периоде у животных вне зависимости от стрессоустойчивости, что в конечном итоге улучшило общую антиоксидантную способность миокарда. Кардиопротекторный эффект далагина может быть опосредован увеличением активности NO-синтазы, что приводит к умеренной вазодилатации и снижению постнагрузки на поврежденный миокард [24].

В ряде клинических и экспериментальных исследований описаны иммуносупрессивные и иммуномодулирующие эффекты агонистов ОР. Их действие реализуется через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и через прямое влияние на лейкоциты различных фракций. В частности, опиоиды угнетают синтез антител, цитокинов, индуцируют апоптоз лимфоцитов через усиление экспрессии проапоптотического рецептора CD95 [25]. В отношении далагина исследования не столь многочисленны, однако имеются сведения о его влиянии на способность нейтрофилов к адгезии и агрегации [26]. Упоминается о двух вероятных путях реализации этого процесса: через опиоидные рецепторы, экспрессия которых на активированных нейтрофилах значительно выше, чем на интактных, либо через регуляцию активности гликогенсинтазной киназы 3- α/β . Она принимает участие в регуляции пролиферации, апоптоза и активации нейтрофилов и Т-лимфоцитов [26]. Наши данные подтверждают кардиопротекторное действие агониста ОР при ушибе сердца, особенно у животных с низкой стрессоустойчивостью, что может значительно уменьшить выраженность вторичного повреждения сердца и риск развития осложнений в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Заключение

Результаты выполненных исследований свидетельствуют о развитии стресс-реакции и формировании резистентной стратегии адаптации, характеризующейся гиперкатаболизмом, характерной для стресса реакцией системы крови, снижении антиоксидантного статуса поврежденного миокарда, формировании оксидативного стресса кардиомиоцитов на фоне снижения антиоксидантной способности миокарда у всех травмированных животных вне зависимости от стрессоустойчивости с максимальной выраженностью у низкоустойчивых к стрессу животных.

Агонист ОР далагин не изменял общую направленность стратегии адаптации в посттравматическом периоде ушиба сердца, однако ограничивал стресс-реакцию за счет активации опиатной стресс-лимитирующей системы, что проявлялось снижением выраженности гиперкатаболизма и стрессорного повреждения миокарда.

Литература :

1. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н. Нерешенные вопросы патогенеза ушиба сердца. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020;2(44):66-72. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-66-72>
2. Kim M, Moore JE. Chest trauma: current recommendations for rib fractures, pneumothorax, and other injuries. *Current anesthesiology reports*. 2020;10(1):61-68. <https://doi.org/10.1007/s40140-020-00374-w>
3. Jaschke N, Pählig S, Pan YX, Hofbauer LC, Göbel A, Rachner TD. From pharmacology to physiology: endocrine functions of μ -opioid receptor networks. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(5):306-319. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.02.004>
4. Слепушкин В.Д., Колесников А.Н., Саламов Р.З., Калоева С.К., Цориев Г.В. Активация компонентов антиноцицептивной системы как способ снижения назначения опиоидов в периоперационном периоде. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021;6(1):150-161.
5. Headrick JP, Pepe S, Peart JN. Non-analgesic effects of opioids: cardiovascular effects of opioids and their receptor systems. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(37):6090-6100. <https://doi.org/10.2174/138161212803582360>
6. Gopalakrishnan L, Chatterjee O, Ravishankar N, Suresh S, Raju R, Mahadevan A, Prasad TSK. Opioid receptors signaling network. *J Cell Commun Signal*. 202. <https://doi.org/10.1007/s12079-021-00653-z>
7. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г. Стратегии адаптации при ушибе сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;4(50):110-116. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-110-116>
8. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Таран Н.И., Золотов А.Н. Реакция системы крови в остром посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;1:91. <https://doi.org/10.17513/spno.31519>
9. Липатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Трофименко А.И., Кравченко С.В. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу. *Биомедицина*. 2018;1:84-91.
10. Юдицкий А.Д., Пермяков А.А., Елисеева Е.В., Щепина Т.П., Исакова Л.С. Паттерны поведения и мотивации у крыс с различной прогностической устойчивостью к стрессу. *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле*. 2014;4:72-82.
11. Долгих В.Т., Корпачева О.В., Ершов А.В. Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель). Патент РФ на изобретение №374227. 24.11.2003. Бюл. 11.
12. Криштон В.В., Пахрова О.А., Курчанинова М.Г., Румянцев Т.А. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой экспериментальной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6:231.
13. Coiro V, Volpi R, Stella A, Venturi N, Chiodera P. Stimulatory effect of naloxone on plasma cortisol in human: possible direct stimulatory action at the adrenal cortex. *Regul Pept*. 2011;166(1-3):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.08.008>
14. Wen T, Peng B, Pintar JE. The MOR-1 opioid receptor regulates glucose homeostasis by modulating insulin secretion. *Mol Endocrinol*. 2009;23(5):671-678. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0345>
15. Olanas MC, Dedoni S, Onali P. δ -Opioid receptors stimulate GLUT1-mediated glucose uptake through Src- and IGF-1 receptor-dependent activation of PI3-kinase signalling in CHO cells. *Br J Pharmacol*. 2011;163(3):624-637. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01234.x>
16. Stimson RH, Anderson AJ, Ramage LE, Macfarlane DP, de Beaux AC, Mole DJ, Andrew R, Walker BR. Acute physiological effects of glucocorticoids on fuel metabolism in humans are permissive but not direct. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):883-891. <https://doi.org/10.1111/dom.12899>
17. Долгих В.Т., Шикунова Л.Г., Корпачева О.В. Гипоксия как ведущий патогенетический фактор постреанимационной кардиодепрессии. *Общая реаниматология*. 2006;2(3):23-27. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-23-27>
18. Huang MH, Wang HQ, Roeske WR, Birnbaum Y, Wu Y, Yang NP, Lin Y, Ye Y, McAdoo DJ, Hughes MG, Lick SD, Boor PJ, Lui CY, Uretsky BF. Mediating delta-opioid-initiated heart protection via the beta2-adrenergic receptor: role of the intrinsic cardiac adrenergic cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H376-384. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01195.2006>
19. Герасименко О.Н., Гребенчиков О.А., Овезов А.М. Анестетическое preconditionирование в кардиохирургии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(3):172-180. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-3-172-180>
20. Lewinska A, Adamczyk-Grochala J, Bloniarz D, Horeczy B, Zurek S, Kurowski A, Woloszczuk-Gebicka B, Widenka K, Wnuk M. Remifentanyl preconditioning protects against hypoxia-induced senescence and necroptosis in human cardiac myocytes in vitro. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):13924-13938. <https://doi.org/10.18632/aging.103604>
21. Dou MY, Wu H, Zhu HJ, Jin SY, Zhang Y, He SF. Remifentanyl preconditioning protects rat cardiomyocytes against hypoxia-reoxygenation injury via δ -opioid receptor mediated activation of PI3K/Akt and ERK pathways. *Eurean J Pharmacol*. 2016;789:395-401. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.08.002>
22. Wu Q, Shang Y, Bai Y, Wu Y, Wang H, Shen T. Sufentanil preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via miR-125a/DRAM2 axis. *Cell Cycle*. 2021;20(4):383-391. <https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1875668>
23. Hernansanz-Agustín P, Enríquez JA. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants*. 2021;10(3):415. <https://doi.org/10.3390/antiox10030415>
24. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Командресова Т.М., Шабалина И.А. К механизмам антиконстрикторного эффекта даларгина. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Естественные науки*. 2012;1:45-50.
25. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2904. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02904>
26. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А., Скрипкин Ю.В., Яворовский А.Г., Лихвинцев В.В. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(3):228-235. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-026>

References:

1. Priymak AB, Korpacheva OV, Zolotov AN. Unresolved issues of pathogenesis of myocardial contusion. *Vestnik SurGU.Medicina*. 2020;2(44):66-72. (In Russ). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-66-72>
2. Kim M, Moore JE. Chest trauma: current recommendations for rib fractures, pneumothorax, and other injuries. *Current anesthesiology reports*. 2020;10(1):61-68. <https://doi.org/10.1007/s40140-020-00374-w>
3. Jaschke N, Pählig S, Pan YX, Hofbauer LC, Göbel A, Rachner TD. From pharmacology to physiology: endocrine functions of μ -opioid receptor networks. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(5):306-319. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.02.004>
4. Slepshkin VD, Kolesnikov AN, Salamov RZ, Kaloeva SK, Coriev GV. Activation of antinociceptive system components as a method for reducing the purpose of opioids during the perioperative period. *Bulletin of urgent and recovery surgery*. 2021;6(1):150-161. (In Russ).
5. Headrick JP, Pepe S, Peart JN. Non-analgesic effects of opioids: cardiovascular effects of opioids and their receptor systems. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(37):6090-6100. <https://doi.org/10.2174/138161212803582360>
6. Gopalakrishnan L, Chatterjee O, Ravishankar N, Suresh S, Raju R, Mahadevan A, Prasad TSK. Opioid receptors signaling network. *J Cell Commun Signal*. 202. <https://doi.org/10.1007/s12079-021-00653-z>
7. Priymak AB, Korpacheva OV, Zolotov AN, Novikov DG. Strategies for adaptation in rats with various stress resistance after myocardial contusion. *Vestnik SurGU.Medicina*. 2021;4(50):110-116. (In Russ). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-110-116>
8. Priymak AB, Korpacheva OV, Taran NI, Zolotov AN. Blood system response in the acute post-traumatic period of cardiac contusion in rats with different stress tolerance. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022;1:91. (In Russ). <https://doi.org/10.17513/spno.31519>
9. Lipatova AS, Poljakov PP, Kade AH, Trofimenko AI, Kravchenko SV. The influence of transcranial direct current stimulation on the endurance of rats with different stress vulnerability. *Journal Biomed*. 2018;1:84-91. (In Russ).
10. Yuditsky AD, Permyakov AA, Eliseeva EV, Shchepina TP, Isakova LS. <https://doi.org/10.17513/spno.31519>

- Patterns of behavior and motivation for rats with various prognostic resistance to stress. *Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences*. 2014;4:72-82. (In Russ).
11. Dolgikh VT, Korpacheva OV, Ershov AV. The method of simulation of cardiac contusion in small laboratory animals: the utility model. Patent RUS №374227. 24.11.2003. Bull №11. (In Russ).
 12. Krishtop VV, Pakhrova OA, Kurchaninova MG, Rumyantseva TA. Changes of blood leukocyte indices under acute experimental cerebral hypoxia in rats with different levels of stress resistance. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6:231 (In Russ).
 13. Coiro V, Volpi R, Stella A, Venturi N, Chiodera P. Stimulatory effect of naloxone on plasma cortisol in human: possible direct stimulatory action at the adrenal cortex. *Regul Pept*. 2011;166(1-3):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.08.008>
 14. Wen T, Peng B, Pintar JE. The MOR-1 opioid receptor regulates glucose homeostasis by modulating insulin secretion. *Mol Endocrinol*. 2009;23(5):671-678. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0345>
 15. Olianias MC, Dedoni S, Onali P. δ -Opioid receptors stimulate GLUT1-mediated glucose uptake through Src- and IGF-1 receptor-dependent activation of PI3-kinase signalling in CHO cells. *Br J Pharmacol*. 2011;163(3):624-637. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01234.x>
 16. Stimson RH, Anderson AJ, Ramage LE, Macfarlane DP, de Beaux AC, Mole DJ, Andrew R, Walker BR. Acute physiological effects of glucocorticoids on fuel metabolism in humans are permissive but not direct. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):883-891. <https://doi.org/10.1111/dom.12899>
 17. Dolgikh VT, Shikunova LG, Korpacheva OV. Hypoxia as a leading pathogenetic factor in post resuscitation cardiodepression. *General Reanimatology*. 2006;2(3):23-27. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-23-27>
 18. Huang MH, Wang HQ, Roeske WR, Birnbaum Y, Wu Y, Yang NP, Lin Y, Ye Y, McAdoo DJ, Hughes MG, Lick SD, Boor PJ, Lui CY, Uretsky BF. Mediating delta-opioid-initiated heart protection via the beta2-adrenergic receptor: role of the intrinsic cardiac adrenergic cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H376-384. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01195.2006>
 19. Gerasimenko ON, Grebenchikov OA, Ovezov AM, Prokoshev PV, Likhvantsev VV. Anesthetic preconditioning in cardiac surgery. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(3):172-180. (In Russ). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-3-172-180>
 20. Lewinska A, Adamczyk-Grochala J, Bloniarz D, Horeczy B, Zurek S, Kurowicki A, Woloszczuk-Gebicka B, Widenka K, Wnuk M. Remifentanyl preconditioning protects against hypoxia-induced senescence and necroptosis in human cardiac myocytes in vitro. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):13924-13938. <https://doi.org/10.18632/aging.103604>
 21. Dou MY, Wu H, Zhu HJ, Jin SY, Zhang Y, He SF. Remifentanyl preconditioning protects rat cardiomyocytes against hypoxia-reoxygenation injury via δ -opioid receptor mediated activation of PI3K/Akt and ERK pathways. *Eurean J Pharmacol*. 2016;789:395-401. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.08.002>
 22. Wu Q, Shang Y, Bai Y, Wu Y, Wang H, Shen T. Sufentanil preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via miR-125a/DRAM2 axis. *Cell Cycle*. 2021;20(4):383-391. <https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1875668>
 23. Hemansanz-Agustín P, Enríquez JA. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants*. 2021;10(3):415. <https://doi.org/10.3390/antiox10030415>
 24. Bebyakova NA, Levitsky SN, Komandresova TM, Shabalina IA. On the mechanisms of dalargin anti-constrictor effect. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series Natural Sciences*. 2012;1:45-50. (In Russ).
 25. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2904. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02904>
 26. Grebenchikov OA, Shabanov AK, Kosov AA, Skripkin YuV, Yavorovsky AG, Likhvantsev VV. Synthetic leu-enkefalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(3):228-235. (In Russ). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-026>

Сведения об авторах

Приймак Антон Борисович, аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: проведение эксперимента, статистическая обработка, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-0063-3433

Корпачева Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: статистическая обработка, написание, редакция статьи.

ORCID: 0000-0001-6110-3933

Золотов Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: проведение эксперимента, биохимических исследований, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-6775-323X

Ключникова Евгения Игоревна, аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: проведение эксперимента.

ORCID: 0000-0003-4606-3173

Authors

Dr. Anton B. Priymak, MD, PhD Student, Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation)

Contribution: conducted the experiments, performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0063-3433

Prof. Olga V. Korpacheva, MD, DSc, Head of the Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6110-3933

Dr. Alexander N. Zolotov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6775-323X

Dr. Evgenia I. Kluchnikova, MD, PhD Student, Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments.

ORCID: 0000-0003-4606-3173

Статья поступила: 13.04.2022 г.

Принята в печать: 31.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 13.04.2022

Accepted: 31.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-20-28>

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРОКОККОВ В КИШЕЧНОМ МИКРОБИОЦЕНОЗЕ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ОТДУШКИНА Л.Ю., ЗАХАРОВА Ю.В. *, ХОЛОДОВ А.А., ЛЕВАНОВА Л.А., ПЬЯНЗОВА Т.В., МАРКОВСКАЯ А.А.

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

Резюме

Цель. Определение биологической роли энтерококков в кишечном микробном сообществе у пациентов с туберкулезом легких.

Материалы и методы. Количественным бактериологическим методом изучен кишечный культуром у 64 пациентов с туберкулезом легких и множественной устойчивостью возбудителя до противотуберкулезной терапии (группа 1) и через месяц приема химиотерапевтических средств (группа 2). Группа 1 включала 30 впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких. В группу 2 вошли 34 пациента с туберкулезом легких, находящихся на противотуберкулезной терапии по IV режиму. Изучены биологические свойства 118 культур рода *Enterococcus*, в том числе 55 штаммов от пациентов первой группы и 63 штамма от пациентов второй группы. Проведено 590 опытов по изучению биологических свойств энтерококков. Изучена распространенность продукции цитолитинов (гемолизина), цинк-зависимой металлопротеазы (желатиназы), фосфолипазы, факторов адгезии, продукция органических кислот. Для обработки материала использована программа IBM SPSS Statistics / PS IMAGO.

Результаты. У пациентов уже до начала противотуберкулезной терапии выявлены микробиологические нарушения кишечного микробиома с преобладанием в структуре III степени дисбиоза (66,7%). При назначении химиотерапевтических средств отмечали

снижение титров лактобацилл ($p=0,05$), увеличение титров *C. perfringens* ($p=0,05$) и грибов рода *Candida* ($p=0,05$), рост частоты обнаружения *E. coli lac* - ($p=0,04$). Микроорганизмы рода *Enterococcus* у впервые выявленных пациентов обладали высокой способностью к адгезии, обеспечивали колонизацию слизистой кишечника в титрах $6 (4; 7) \lg \text{КОЕ/г}$, не продуцировали ферментов инвазии. При назначении противотуберкулезных препаратов адгезия снижалась, 36% штаммов были низкоадгезивными. Увеличение до 18% штаммов, продуцирующих липазу ($p=0,0007$), демонстрирует адаптацию энтерококков к высокому содержанию липидов и жирных кислот в кишечнике, что может быть результатом химиотерапевтических воздействий на микробактерии.

Заключение. У пациентов с туберкулезом легких энтерококки при микробиологических нарушениях кишечного микробиома являются постоянными микросимбионтами, формирующими положительные симбиотические связи с макроорганизмом.

Ключевые слова: энтерококки, биологические свойства, микробиом, туберкулез легких.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Отдушкина Л. Ю., Захарова Ю. В., Холодов А. А., Леванова Л. А., Пьянзова Т. В., Марковская А. А. Характеристика энтерококков в кишечном микробиоценозе пациентов с туберкулезом легких. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 20-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-20-28>

*Корреспонденцию адресовать:

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

ORIGINAL RESEARCH

ENTEROCOCCUS SPP. IN GUT MICROBIOTA OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Larisa Yu. Otdushkina, Yuliya V. Zakharova *, Artem A. Kholodov, Lyudmila A. Levanova, Tatiana V. Pyanzova, Alina A. Markovskaya

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To define the role of *Enterococcus spp.* in the gut microbiota ensemble in patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and Methods. Inoculation of intestinal cultures was performed in 64 patients with multidrug-resistant tuberculosis before the specific therapy (30 patients and 55 strains) and after 1 month of the treatment (34 patients and 63 strains). We then assessed the production of haemolysins, gelatinase, phospholipase, adhesion factors, and organic acids.

Results. A high prevalence of intestinal dysbiosis (66.7%) were detected in patients before the start of anti-tuberculosis therapy. Specific treatment was associated with a decrease in *Lactobacillus spp.* along with an increase in *C. perfringens* and *Candida spp.* titers as well as with higher prevalence of *E. coli lac*. Before the treatment, *Enterococcus spp.* showed pronounced adhesion proper-

ties, providing colonization of the intestinal mucosa in titers of 6 (4; 7) lg CFU/g, although not producing invasion enzymes. Upon the 1 month of anti-tuberculosis treatment, adhesion capability reduced and 36% of the strains were low-adhesive. An increase of lipase-producing strains to 18% suggested the adaptation of *Enterococcus spp.* to a high content of lipids and fatty acids in the intestine.

Conclusion. In patients with pulmonary tuberculosis having high prevalence of intestinal dysbiosis, *Enterococcus spp.* are frequent symbionts well integrated into the gut microbiota.

Keywords: *Enterococcus spp.*, intestinal dysbiosis, microbiome, pulmonary tuberculosis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Larisa Yu. Otdushkina, Yuliya V. Zakharova, Artem A. Kholodov, Lyudmila A. Levanova, Tatiana V. Pyanzova, Alina A. Markovskaya. *Enterococcus spp.* in gut microbiota of patients with pulmonary tuberculosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 20-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-20-28>

***Corresponding author:**

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

Введение

Состояние кишечного микробиома при различных патологических состояниях и заболеваниях [1,2,3], а также роль и функции отдельных представителей в многокомпонентном микробном сообществе являются предметом активного междисциплинарного изучения [4,5]. Особую актуальность коррекция кишечного микробиома имеет для пациентов фтизиатрического профиля. Это связано с длительной многокомпонентной противотуберкулезной терапией, наличием у пациентов коморбидного фона, снижением иммунологической реактив-

ности макроорганизма различного генеза. О том, что у фтизиатрических пациентов развиваются микробиологические нарушения, свидетельствует доминирование гастроинтестинального синдрома в структуре нежелательных реакций при противотуберкулезной терапии [6]. Показано, что микробиологические нарушения при туберкулезе, как при любой другой патологии, сопровождаются снижением количественного уровня доминантной анаэробной микробиоты и увеличением частоты и уровней условно-патогенных микроорганизмов [7,8]. Однако исследование состава кишечной микробиоты

не дает представление о реальных процессах, происходящих в микробном сообществе. Оценка только внешних факторов, влияющих и поддерживающих нарушения в микробиоценозе, не всегда позволяет прогнозировать их длительность, направленность и риски увеличения тяжести основного заболевания за счет присоединения оппортунистических инфекций. Понимание характера взаимоотношений микроорганизмов друг с другом, механизмов и факторов их взаимодействия – это новое современное направление в микросимбиологии, что обусловлено поиском новых средств и методов модуляции кишечного микробиома для улучшения прогноза течения основного заболевания, повышения эффективности антибактериальной терапии, получения новых классов антимикробных веществ.

Роль в микробиоме анаэробной микробиоты, т.е. бифидобактерий и лактобацилл, изучена и доказана, что лежит в основе пробиотической терапии. Мнения об энтерококках расходятся. С одной стороны, представители рода *Enterococcus* обладают большим набором факторов адгезии [9], бактериоцинов [10], что делает их привлекательными в качестве пробиотических культур. С другой стороны, наличие факторов инвазии, формирование резистентности к антибиотикам, свидетельствует об их патогенном потенциале. Возникает вопрос об оценке биологических свойств энтерококков у пациентов с туберкулезом легких, для того чтобы понимать возможные эффекты их персистенции – «положительные» или «отрицательные».

Цель исследования

Определение биологической роли энтерококков в кишечном микробном сообществе у пациентов с туберкулезом легких.

Материалы и методы

Исследование комбинированное, включало 2 этапа. Первый этап – одномоментное исследование, проведенное на двух независимых выборках пациентов малого объема, у которых был изучен кишечный культуром – качественный и количественный состав кишечной микробиоты до начала противотуберкулезной терапии (группа 1) и через месяц после ее начала (группа 2). Второй этап – фундаментальное (микробиологическое), где в качестве объекта исследования использовали представителей рода *Enterococcus*, у которых изучали биологические свойства до начала химиотерапии и через 1 месяц после приема противотуберкулезных препаратов.

В исследовании принимали участие 64 пациента с туберкулезом легких и множественной устойчивостью возбудителя, проходивших лечение в Кузбасском клиническом фтизиопульмонологическом медицинском центре имени И. Ф. Копыловой весной 2021 года. Группа 1 включала 30 впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких. В группу 2 вошли 34 пациента с туберкулезом легких, находящихся на противотуберкулезной терапии по IV режиму. Критерии включения в группу 1 – впервые выявленный туберкулез органов дыхания и отсутствие в анамнезе приема противотуберкулезных препаратов. Критерии включения во вторую группу – туберкулез легких и прием не менее 20 доз противотуберкулезных препаратов по IV режиму. Критерии исключения из групп – это воспалительные и инфекционные заболевания кишечника и печени, прием пробиотических препаратов менее чем за 2 месяца до начала исследования и выраженный иммунодефицит (уровень CD4⁺ клеток менее 200 кл/мкл). Сравниваемые группы были сопоставимы по возрастно-половым признакам, по коморбидности и уровню иммуносупрессии (таблица 1).

Таблица 1.
Характеристика
пациентов, включен-
ных в исследование

Table 1.
Characteristics of
patients enrolled in
the study

Признак Feature	Впервые выявленные пациенты с туберкулезом, Before the anti-tuberculosis treatment n = 30	Пациенты в условиях противотуберкулезной терапии, After 1 month of anti-tuberculosis treatment, n = 34	p
Средний возраст (M ± m) Average age (M ± m)	41,7 ± 1,27	44,3 ± 1,71	0,24
Мужчины, абс. (отн.) Men, n (%)	24 (80)	29 (85)	0,60
Женщины, абс. (отн.) Women, n (%)	6 (20)	5 (15)	
ВИЧ ⁺ , абс. (отн.) HIV ⁺ , n (%)	17 (56,7)	22 (64,7)	0,52
Уровень CD4 ⁺ Me (25; 75) Level CD4 ⁺ Me (25; 75)	266 (210; 352)	230 (200; 250)	0,71

Исследования пациентов проводились с соблюдением этических норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием людей в качестве субъекта исследования» (2013 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное добровольное согласие, дающее возможность использовать результаты исследования в научных целях.

Пациенты получали лечение согласно действующим клиническим рекомендациям [11]. 30 (100%) пациентов 2-й группы получали фторированные хинолоны (Fq) и бедаквилин (Bq), 26 (86,6%) – аминогликозиды и столько же циклосерин (Cs), 22 (73,3%) – пипразинамид (Z), 7 (23,3%) – пара-аминосалициловую кислоту (PAS), 4 (13,3%) – линезолид (Lzd) и 3 (10%) – этамбутол (E).

Микробиоту пациентов исследовали количественным бактериологическим методом. Для выделения энтеробактерий использовали среду Эндо, стафилококков – желточно-солевой агар, энтерококков – энтерококк-агар, грибов рода *Candida* на HiChrome *Candida* Agar, гемофилы на мясопептонном агаре с добавлением 3% взвеси эритроцитов человека, лактобациллы на среде MRS, бифидобактерии на Бифидум-среде, клостридии на среде Вильсона-Блера. Идентификацию бактерий и грибов осуществляли по морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам с использованием коммерческих тест-систем: STAPHYtest 16 (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), ENTEROtest 24 (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), API 20A (bioMérieux, Франция), En-Coccus Test (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), AUXOCOLOR (Bio-Rad, Франция). Результаты по составу микробиома пациентов сравнивали с региональными значениями нормы [12].

Выделены 118 культур рода *Enterococcus*, в том числе 55 от впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких и 63 штамма от пациентов, принимающих противотуберкулезные препараты. Изучена распространенность факторов вирулентности и антагонизма среди энтерококков – способность продуцировать цитоллизины (гемолизины), протеолитическая активность (желатиназа), липазная активность, факторы адгезии, продукция органических кислот.

Факторы вирулентности изучали качественным методом. Способность продуцировать цитоллизины изучали на 5% кровяном мясопептон-

ном агаре, липазу Tributhyrin Agar Base without Tributhyrin (HIMEDIA, Индия), желатиназу с помощью набора МикроЖелатиназа (НИЦФ, Санкт-Петербург). Поверхностные адгезины исследовали на модели эритроцитов Rh+ 0 (I) группы по В. И. Брилису (1986), продукцию органических кислот методом титрования.

Для обработки материала использована программа IBM SPSS Statistics / PS IMAGO. Гипотезу о нормальности распределения данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Распределение данных отличалось от нормального, поэтому для статистической обработки использовали непараметрические методы. Категориальные переменные сравнивали, используя точный критерий Фишера, количественные показатели – по критерию Манна-Уитни. Для сравнения относительных показателей между двумя группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Данные по уровню колонизации кишечного биотопа микросимбионтами представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q_1 - Q_3)). Критический уровень ошибки при проверке статистических гипотез принимался равным или менее 0,05.

Результаты

В группе впервые выявленных туберкулезных больных 66,7% человек имели микробиологические нарушения III степени, 33,3% – II степень. После начала химиотерапии по IV режиму количество лиц с III степенью дисбактериоза увеличилось незначительно и составило 76,5% ($\chi^2 = 0,746$, $df=1$, $p=0,39$).

В целом у пациентов до начала противотуберкулезной терапии относительно региональных значений нормы [12] регистрировали снижение количественного содержания бифидобактерий, лактобацилл и типичных кишечных палочек (таблица 2).

Из постоянных представителей кишечного микробиома уровень колонизации в пределах установленных значений нормы имели только энтерококки. У 20% пациентов регистрировали высокие титры бактерий рода *Klebsiella*. У 16,7% из кишечника выделяли патогенные микроорганизмы – представителей рода *Salmonella*. Медиана количественного содержания сальмонелл составила 6,0 (5; 6). У 93,3% пациентов кишечник был колонизирован грибами рода *Candida* в титрах 3 lg КОЕ/г. В 16,7% случаев в составе кишечной микробиоты регистрировали сапрофитические микроорганизмы – *Pseu-*

Таблица 2.
Характеристика кишечной микробиоты у больных туберкулезом

Table 2.
Characteristics of the intestinal microbiota in tuberculosis patients

Микроорганизмы Microorganisms	Впервые выявленные пациенты с туберкулезом Patients initially identified with tuberculosis n=30		Пациенты в условиях противотуберкулезной терапии Patients in antitubercular therapy n=34		Достигнутая значимость различий Achieved significance of differences p ₁ – p ₃	Достигнутая значимость различий Achieved significance of differences p ₂ – p ₄
	Частота колонизации, Frequency of colonization (%), p ₁	Уровень колонизации Me (Q ₁ ; Q ₃) (lg KOE/г), p ₂	Частота колонизации Frequency of colonization (%), p ₃	Уровень колонизации Me (Q ₁ ; Q ₃) (lg KOE/г), p ₄		
<i>Bifidobacterium</i> spp.	100	8,0 (7; 8)	100	8,0 (4; 9)	0,99	0,28
<i>Lactobacillus</i> spp.	100	6,0 (5; 8)	100	5,0 (4; 8)	0,99	0,05
<i>Escherichia coli</i> lac+	93,3	5,5 (4; 7)	88,2	6,0 (4; 7)	0,99	0,42
<i>Enterococcus faecalis</i>	70,0	6,0 (4; 7)	76,7	6,0 (4; 8)	0,55	0,49
<i>Enterococcus faecium</i>	70,6	6,0 (5; 8)	67,6	6,0 (3; 8)	0,79	0,56
<i>Escherichia coli</i> lac-	6,70	6,0 (6; 6)	26,5	6,0 (4; 7)	0,04	0,53
<i>Clostridium perfringens</i>	30,0	4,0 (2; 5)	35,3	5,0 (3; 5)	0,67	0,05
<i>Klebsiella</i> spp.	20,0	5,0 (4; 6)	8,8	5,5 (5; 6)	0,20	0,56
<i>Citrobacter</i> spp.	10,0	5,0 (4; 6)	11,8	5,5 (4; 6)	0,82	0,69
<i>Enterobacter</i> spp.	16,7	4,0 (4; 6)	8,8	6 (5; 7)	0,34	0,93
<i>Salmonella</i> spp.	16,7	6,0 (5; 6)	5,9	5,5 (5; 6)	0,17	0,18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16,7	6,0 (5; 6)	-	-	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	56,7	3,0 (2; 5)	73,5	3,0 (2; 6)	0,16	0,12
<i>Candida</i> spp.	93,3	3,0 (2; 5)	85,3	4,0 (2; 6)	0,31	0,003

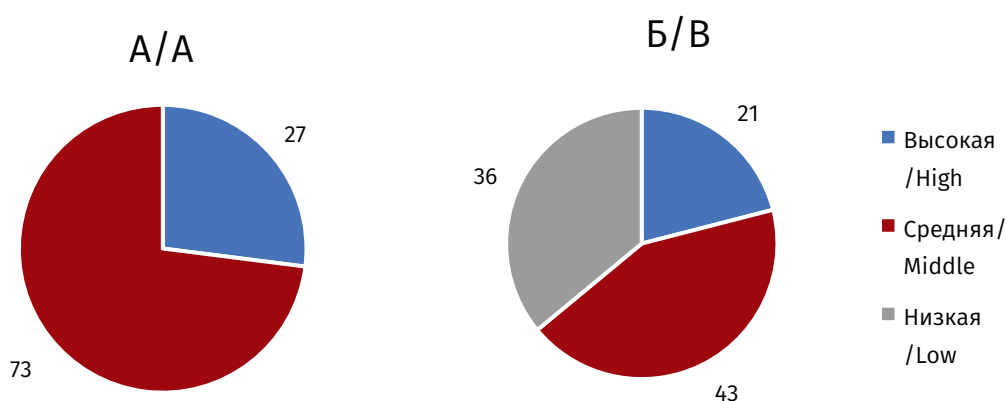


Рисунок 1.

Структура энтерококков по адгезивной активности, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом (А) и от пациентов через месяц от начала терапии по IV режиму (Б), %

Figure 1.

Adhesive properties of *Enterococcus* spp. isolated from tuberculosis patients before the anti-tuberculosis therapy (A) and after 1 month of specific treatment (B), %

domonas aeruginosa. Их количественный уровень достигал 6,0 (5; 6) lg КОЕ/г.

Под влиянием противотуберкулезных препаратов статистически значимо снизился уровень лактобацилл ($p = 0,05$), увеличилась в 10 раз плотность колонизации *C.perfringens* ($p = 0,05$) и грибами рода *Candida* ($p = 0,05$). Значимо повысилась частота обнаружения кишечных палочек со слабыми ферментативными свойствами ($p = 0,04$) (таблица 2).

Как у впервые выявленных пациентов с туберкулезом, так и у пациентов на противотуберкулезной терапии энтерококки формировали двухкомпонентные ассоциации «*Enterococcus-Enterococcus*» с частотой 90 и 88% соответственно. Видовая структура энтерококков у пациентов первой группы характеризовалась следующим составом: *E. faecalis* (40%), *E. faecium* (42%), *E. durans* (5%), *E. mundii* (4%), *E. gallinarum* (4%), *E. solitarius* (4%), *E. hirae* (1%). У пациентов второй группы видовой состав энтерококков был представлен *E. faecalis* (36%), *E. faecium* (39%), *E. solitarius* (9,7%), *E. gallinarum* (6%), *E. durans* (3,3%), *E. raffinosus* (2%), *E. mundii* (2%), *E. casseliflavus* (2%). Таким образом, видовая структура популяций энтерококков значимо не изменялась ($\chi^2 = 47,7$, $df = 7$, $p = 0,06$).

Среди энтерококков первой группы были обнаружены только штаммы с высокой или средней адгезивной активностью, с преобладанием в структуре среднеадгезивных биовариантов. На фоне противотуберкулезной терапии регистрировали снижение числа энтерококков со средней адгезией и появлялись низкоадгезивные штаммы ($\chi^2 = 24,5$, $df = 2$, $p = 0,04$) (рисунок 1).

Только 2% штаммов энтерококков первой группы продуцировали цитоллизин (гемолизин).

Они характеризовались отсутствием ферментов инвазии, т.е. не выделяли цинкзависимую металлопротеиназу (желатиназу) и фосфолипазу. Уровень продукции органических кислот был низким и составил 23,9 (23,2; 31,1) °Т.

У энтерококков, изолированных из кишечника фтизиатрических пациентов, находящихся на противотуберкулезной терапии, 6,5% штаммов продуцировали цитоллизин (гемолизин) ($p = 0,07$). Появлялись биоварианты с желатиназной и липазной активностью – 8,2% ($p = 0,001$) и 18% ($p = 0,0007$) соответственно. Кислоотообразование не изменялось и составляло 27,3 (16,4; 40,2) °Т ($p = 0,142$).

Обсуждение

Исследования состояния кишечного микробиома у впервые выявленных пациентов позволили выявить у них еще до начала противотуберкулезной терапии наличие выраженных микрoэкологических нарушений. В основе механизма их развития, вероятно, лежат токсические эффекты компонентов клеточной стенки микобактерий [13,14], которые попадают в кишечник с током крови, поэтому вызывают изменения в микробиоме. У пациентов преобладал дисбиоз III степени, так как он зарегистрирован у 66,7% пациентов. Отмечено снижение количественных уровней той части микробиоты, которая обеспечивает колонизационную резистентность – бифидобактерий, лактобацилл, типичной кишечной палочки. Только энтерококки имели плотность популяции, соответствующую региональным значениям нормы. Обусловлено это явление высокой устойчивостью и неприхотливостью представителей рода *Enterococcus* [9], которые в условиях дефицита анаэробных бактерий берут на себя функцию по колонизации слизи-

стой. Это подтверждают опыты по изучению адгезивной активности, так как большая часть штаммов у пациентов первой группы имела среднюю или высокую способность адгезироваться на гликопротеиновых рецепторах. В видовой структуре преобладали *E. faecalis* и *E. faecium*, причем в 90% случаев эти виды энтерококков выделялись в ассоциации друг с другом. Обнаружение редких видов энтерококков, свойственных животным и растениям [15], еще раз подтверждает наличие выраженных микроэкологических нарушений у пациентов, когда в состав микробиома включаются близкородственные бактерии из окружающей среды. Популяция выделенных энтерококков характеризовалась отсутствием фенотипически выраженных факторов инвазии, только 2% штаммов продуцировали цитоллизин. Таким образом, у впервые выявленных пациентов представители рода *Enterococcus* компенсируют количественный недостаток анаэробной микробиоты, обеспечивают механическую защиту биотопа, не проявляют патогенных свойств, т.е. формируют положительные симбиотические связи с макроорганизмом.

При проведении противотуберкулезной терапии биологические свойства энтерококков изменялись. Почти треть популяции стала низкоадгезивной, что демонстрирует эффекты нарушения или изменения синтеза белков под влиянием химиотерапевтических средств (линезолид, этамбутол, аминогликозиды) не только у микобактерий, но и у кишечных микросимбионтов. Статистически значимо увеличилось количество штаммов, продуцирующих желатиназу и липазу. С позиций микробиоценоза это может быть компенсаторной реакцией, направленной на поддержание адгезивной активности энтерококков, так как эти ферменты играют роль в биопленкообразовании и являются адгезинами «второй» волны в условиях недостатка структурных (специализированных) адгезинов. Но если учесть, что при противотуберкулезной терапии значительно увеличивается количество продуктов распада *Mycobacterium tuberculosis*, а протеолитические ферменты энтерококков являются индубибельными, то их синтез свидетельствует о наличии в кишечнике субстратов, стимулирующих их выработку, а значит, об эффективности проводимой терапии. Кроме того, ферменты энтерококков будут способствовать удалению токсических продуктов распада ми-

кобактерий из кишечника, выполняя роль «мусорщиков». Таким образом, изменение биологических свойств энтерококков у пациентов второй группы обусловлено противотуберкулезными препаратами, и, вероятнее всего, эти изменения направлены не против макроорганизма, а лишь отражают адаптивные реакции этих микроорганизмов к агрессивным условиям среды.

Полученные результаты раскрывают дальнейшую перспективу по изучению механизмов развития дисбиоза у пациентов с туберкулезом легких, направленных на исследование влияния различных компонентов микобактерий на размножение, биохимическую активность, жирнокислотный состав стенок кишечных микросимбионтов, выявление групп микроорганизмов, устойчивых к токсическому действию липидов микобактерий, способных поддерживать колонизационную резистентность. Это позволит конструировать пробиотические препараты для когорты туберкулезных больных, обладающие одновременно колонизационными и детоксикационными свойствами.

Заключение

У впервые выявленных пациентов уже до начала противотуберкулезной терапии выявлены микроэкологические нарушения кишечного микробиома с преобладанием в структуре III степени дисбиоза (66,7%). При назначении химиотерапевтических средств отмечали снижение титров лактобацилл ($p = 0,05$), увеличение титров *C. perfringens* ($p = 0,05$) и грибов рода *Candida* ($p = 0,05$), рост частоты обнаружения *E.coli lac* – ($p = 0,04$).

Представители рода *Enterococcus* у впервые выявленных пациентов формировали положительные симбиотические связи с макроорганизмом, так как обладали высокой способностью к адгезии, обеспечивали колонизацию слизистой кишечника, не продуцировали ферментов инвазии.

При назначении противотуберкулезных препаратов у энтерококков снижалась способность к специфической адгезии. Увеличение до 18% числа штаммов, продуцирующих фосфолипазу ($p = 0,0007$), свидетельствует о наличии в кишечнике субстратов для фермента – липидов и жирных кислот, что может быть результатом химиотерапевтических воздействий на микобактерии.

Литература :

- Manor O, Borenstein E. Systematic characterization and analysis of the taxonomic drivers of functional shifts in the human microbiome. *Cell Host and Microbe*. 2017;21:254-267. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.12.014>
- Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Роль микробиоты в регуляции гомеостаза организма человека при инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;5(97):458-467. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-8>
- Червинец В.М., Червинец Ю.В., Петрова О.А., Антонова Л.К., Погасян С.В., Ганина Е.Б., Миронов А.Ю. Микробиота желудочно-кишечного тракта новорожденных первого месяца жизни в Тверской области. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(9):579-583. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-579-583>
- Захарова Ю.В., Леванова Л.А., Отдушкина Л.Ю. Фундаментальные и прикладные аспекты исследования экзополисахаридов бифидобактерий. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(1):53-59. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-53-59>
- Limon JJ, Skalski JH, Underhill D.M. Commensal Fungi in health and disease. *Cell Host and Microbe*. 2017;22(2):156-165. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.002>
- Родина О.В., Борисов Е.В., Иванова Д.А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2020;2:44-54.
- Юсубова А.Н., Киселевич О.К., Выхристюк О.Ф. Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом. *Вопросы детской диетологии*. 2015;13(4):63-67.
- Холодов А.А., Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю., Галайда Н.М., Пьянзова Т.В. Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с синдромом кишечной диспепсии, возникшим в условиях противотуберкулезной терапии. *Вестник ЦНИИТ*. 2022;1:79-86. <https://doi.org/10.7868/S2587667822010083>
- Иванова Е.И., Кунгурцева Е.А., Немченко У.М., Григорова Е.В. Энтерококки желудочно-кишечного тракта: особенности, факторы патогенности, антибиотикорезистентность. *Инфекционные болезни*. 2017;15(3):58-64. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-3-58-64>
- Du R, Ping W, Ge J. Purification, characterization and mechanism of action of enterocin HDX-2, a novel class IIa bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* HDX-2. *LWT-Food Science and Technology*. 2022;153:112451. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112451>
- Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Москва : 2022. 151 с. Ссылка активна на 24.04.2022. https://gonktb.mznso.ru/media/cms_page_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022_1.pdf
- Леванова Л. А., Алешкин В. А., Воробьев А. А., Афанасьев С. С., Зинин-Бермес Н. Н., Рубальский О. В., Алешкин А. В. Возрастные особенности микробиоценоза кишечника у жителей г. Кемерово. *Микробиология*. 2001; 3:72-75.
- Салина Е.Г., Жогина Ю.А., Шлеева М.О., Сорокумова Г.М., Селищева А.А., Капсельянц А.С. Биохимические и морфологические изменения в покоящихся (некультивируемых) клетках *Mycobacterium smegmatis*. *Биохимия*. 2010;75(1):88-98.
- Прозоров А.А., Федорова И.А., Беккер О.Б., Даниленко В.Н. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*: генетический контроль, новые концепции. *Генетика*. 2014;50(8):885-908. <https://doi.org/10.7868/S0016675814080050>
- Сычева М.В. Биологические свойства энтерококков, выделенных из организма животных и человека: фенотипическая характеристика и генетический контроль. *Шаг в науку*. 2021;2:4-9.

References:

- Manor O, Borenstein E. Systematic characterization and analysis of the taxonomic drivers of functional shifts in the human microbiome. *Cell Host and Microbe*. 2017;21:254-267. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.12.014>
- 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):458-467. (In Russ). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-8>
- Chervinets VM, Chervinets YuV, Petrova OA, Antonova LK, Pogasyan SV, Ganina EB, Mironov AYU. Gastrointestinal microbiota of the newborns of the first month of life of the Tver region. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(9):579-583 (in Russ). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-579-583>
- Zakharova YuV, Levanova LA, Otdushkina LYU. Bifidobacterial exopolysaccharides: a brief review. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(1):53-59. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-53-59>
- Limon JJ, Skalski JH, Underhill D.M. Commensal Fungi in health and disease. *Cell Host and Microbe*. 2017;22(2):156-165. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.002>
- Rodina OV, Borisov EV, Ivanova DA. Adverse events of the new and traditional chemotherapy regimens in the patients with multi drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolevaniia*. 2020;2:44-54. (in Russ).
- Usubova AN, Kiselevich OK, Vykhristiuk OF. The state of intestinal microbiocenosis in infants and preschool children suffering from tuberculosis. *Pediatric Nutrition*. 2015;13(4):63-67. (in Russ).
- Kholodov AA, Zakharova YuV, Otdushkina LYU, Galaida NM, Pianzova TV. Intestinal microbiocenosis in patients with multi-drug-resistant pulmonary tb and intestinal dyspepsia syndrome due to tb treatment. *CTRI Bulletin*. 2022;1:79-86. (in Russ). <https://doi.org/10.7868/S2587667822010083>
- Ivanova EI, Kungurtseva EA, Nemchenko UM, Grigorova EV. Enterococci of the gastrointestinal tract: specificities, pathogenicity factors, antibiotic resistance. *Infectious diseases*. 2017;15(3):58-64. (in Russ). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-3-58-64>
- Du R, Ping W, Ge J. Purification, characterization and mechanism of action of enterocin HDX-2, a novel class IIa bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* HDX-2. *LWT-Food Science and Technology*. 2022;153:112451. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112451>
- Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow : 2022;151 s. (in Russ). Available at: https://gonktb.mznso.ru/media/cms_page_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022_1.pdf. Accessed: April 24, 2022.
- Levanova L. A., Aleshkin V. A., Vorobyev A. A., Afanasyev S. S., Zinin-Bermes N. N., Rubalsky O. V., Aleshkin A.V. Age-related features of intestinal microbiocenosis in residents of Kemerovo. *Microbiology*. 2001;3:72-75. (in Russ).
- Salina EG, Shleeve MO, Kapreliants AS, Zhogina YuA, Sorokoumova GM, Selishcheva AA. Biochemical and Morphological changes in dormant ("Nonculturable") *Mycobacterium smegmatis* cells. *Biokhimiya*. 2010;75(1):88-98. (in Russ).
- Prozorov AA, Fedorova IA, Bekker OB, Danilenko VN. The virulence factors of mycobacterium tuberculosis: genetic control, new conceptions. *Genetika*. 2014;50(8):885-908. (in Russ). <https://doi.org/10.7868/S0016675814080050>
- Sycheva MV. Biological properties of enterococci isolated from the organism of animals and humans: phenotypic characteristics and genetic control. *Shag v nauku*. 2021;2:4-9. (in Russ).

Сведения об авторах

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

Вклад в статью: бактериологические исследования, изучение биологических свойств энтерококков, статистическая обработка материала.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

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

Вклад в статью: бактериологические исследования, формулирование концепции и написание первоначального варианта статьи.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Холодов Артем Андреевич, клинический ординатор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: сбор и доставка образцов для исследования, сбор и анализ клинической информации о пациентах, первичная обработка данных.

ORCID: 0000-0001-5249-8822

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

Вклад в статью: выполнение практической части исследования, утверждение окончательной версии и техническое оформление статьи.

ORCID: 0000-00025977-9149

Пьянзова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, проректор по научной, лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: общее руководство и организация формирования групп пациентов, административное регулирование взаимосвязей с фтизиатрической клиникой.

ORCID: 0000-0002-4854-5734

Марковская Алина Анатольевна, ассистент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: участие в переработке и анализе полученной информации.

ORCID: 0000-0002-5001-7068

Authors

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

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

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

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

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Dr. Artem A. Kholodov, MD, Resident Doctor, Department of Phthysiology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-5249-8822

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

Contribution: conducted the experiments; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5977-9149

Prof. Tatiana V. Pyanzova, MD, DSc, Head of the Department of Phthysiology, Chief Scientific Officer, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-00024854-5734

Dr. Alina A. Markovskaya, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-5001-7068

Статья поступила: 18.04.2022 г.

Принята в печать: 31.05.2022 г.

Received: 18.04.2022

Accepted: 31.05.2022

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-29-37>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА, АЭРОБНОГО ВАГИНИТА И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

МАХОВА Т.И.^{1*}, РУМЯНЦЕВА Т.А.², ГОЛОВЕШКИНА Е.Н.¹, АКИМКИН В.Г.¹

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Москва, Россия

²Клиника Фомина, г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценка эффективности лабораторного обследования с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для выявления основных нарушений микробиоты влагалища у пациенток с жалобами и без, обращавшихся к врачу-гинекологу.

Материалы и методы. В исследование были включены данные от 240 женщин, приходивших на платный приём к врачу-гинекологу по различным причинам. Пациентки заполняли анкету, включающую в себя демографические, социальные и поведенческие данные, и вопросы, касающиеся инфекций органов репродукции. Врачом был проведен гинекологический осмотр и отобраны мазки отделяемого влагалища. Исследование биологического материала, направленное на количественное определение микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, аэробным вагинитом и вульвовагинальным кандидозом, а также на качественное определение инфекций, передаваемых половым путем, (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*) было проведено методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. Инфекций, передаваемых половым путем, у женщин, включенных в исследование, выявлено не было. По результатам анкетирования, 46% пациенток пришли к врачу с жалобами. В данной группе по результатам ПЦР чаще определяли нарушения микробио-

ты влагалища. В целом ПЦР-анализ позволил установить окончательный диагноз у более чем 45% женщин с жалобами. У 25% пациенток, не предъявлявших жалоб, были выявлены микроорганизмы в концентрации, превышающей лактобактерии, что может свидетельствовать о наличии нарушений микробиоты влагалища. В результате анализа поведенческих факторов, имеющих возможное влияние на увеличение риска возникновения дисбиозов влагалища, было установлено, что только спринцевание увеличивало частоту выявления нарушений микробиоты влагалища в обследуемой группе женщин.

Заключение. Использование метода ПЦР для выявления основных маркеров, связанных с нарушениями микробиоты влагалища, позволило уточнить диагноз почти у половины пациенток. Таким образом, применение метода ПЦР для определения дисбиозов влагалища может являться эффективным инструментом для врача не только у женщин с жалобами, но и без.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, *Candida spp.*, ПЦР, нарушения микробиоты влагалища.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Махова Т.И., Румянцова Т.А., Головешкина Е.Н., Акимкин В.Г. Использование комплексного лабораторного анализа для дифференциальной диагностики бактериального вагиноза, аэробного вагинита и вульвовагинального кандидоза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 29-37. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-29-37>

*Корреспонденцию адресовать:

Махова Тамара Игоревна, 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, E-mail: tamara.dolgova89@gmail.com

© Махова Т.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

DIFFERENTIAL PCR DIAGNOSIS OF BACTERIAL VAGINOSIS, AEROBIC VAGINITIS AND VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

Tamara I. Makhova^{1*}, Tatiana A. Rumyantseva², Elena N. Goloveshkina¹, Vasiliy G. Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

²Fomin Clinic, Moscow, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of PCR tests to diagnose common pathological conditions associated with vaginal discharge (i.e. bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, and vulvovaginal candidiasis) in patients with and without complaints.

Materials and Methods. The study enrolled 240 women which filled out an original questionnaire on demographic, social, behavioral, and reproductive features and underwent a vaginal examination. Real-time PCR of vaginal smears was used to detect bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, and sexually transmitted infections (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*).

Results. Sexually transmitted infections have not been detected in women included into the study. Almost half (46%) of the patients had gynecological complaints; these patients also had higher prevalence of vaginal dysbiosis. PCR analysis determined vaginal dysbiosis in > 45% of women with complaints. In around 25% women without any complaints, microorganisms prevailed over lactobacteria that suggested vaginal dysbiosis. Among the behavioural factors, only douching was significantly associated with vaginal dysbiosis.

Conclusion. PCR tests were able to define vaginal dysbiosis in almost half of the patients and were efficient in patients both with or without complaints.

Keywords: bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, *Candida spp.*, PCR, vaginal discharge.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Tamara I. Makhova, Tatiana A. Rumyantseva, Elena N. Goloveshkina, Vasiliy G. Akimkin. Differential PCR diagnosis of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis and vulvovaginal candidiasis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2022;7(2): 29-37. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-29-37>

***Corresponding author:**

Dr. Tamara I. Makhova, 3a, Novogireevskaya Street,, Moscow, 111123, Russian Federation, E-mail: tamara.dolgova89@gmail.com
© Tamara I. Makhova, et al.

Введение

Нарушения микробиоты влагалища (НМВ) – частая причина обращения к врачу-акушеру-гинекологу. Бактериальный вагиноз, аэробный вагинит и вульвовагинальный кандидоз – наиболее распространённые среди заболеваний, связанных с различными дисбиозами влагалища [1]. В настоящее время активно изучаются вопросы возможного влияния этих состояний на репродуктивную систему организма [2,3]. Доказано, что НМВ приводят к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, бесплодию, неблагоприятным исходам беременности и родов [1,2,4].

Отсутствие явных патогномичных симптомов, асимптомное течение заболеваний, недостаток навыков проведения микроскопического исследования нативного препарата у врача затрудняют диагностику и дифференциальную диагностику заболеваний, связанных с НМВ [4,6]. В рутинной практике для выявления инфекций органов репродукции чаще всего назначают микроскопическое исследование мазка и/или культуральное исследование [1,4,6]. Однако данные методы имеют ряд ограничений и недостатков, таких как: сложность в точном определении вида и концентрации микроорганизмов микроскопическим методом, длительные сроки проведе-

ния культурального исследования, а также невысокие показатели чувствительности и специфичности [4,6,7]. Молекулярно-биологические методы исследования рекомендованы к использованию как в зарубежных, так и российских рекомендациях и могут служить альтернативой [1,4,6]. Использование валидированных, высокочувствительных, мультиплексных тест-систем на основе ПЦР в реальном времени позволяет в кратчайшие сроки получить результаты по основным условно-патогенным микроорганизмам, ассоциированным с НМВ [7, 9,10].

Цель исследования

Оценка эффективности лабораторного исследования с использованием метода ПЦР в реальном времени для выявления основных НМВ пациенткам с жалобами и без, обращавшихся к врачу-гинекологу.

Материалы и методы

С марта по ноябрь 2017 года в Центральной медицинской клинике CMD Перово (ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора) были обследованы 263 женщины, обращавшиеся к врачу-гинекологу. Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании (включало в себя согласие на заполнение анкеты, проведение гинекологического осмотра и забор биологического материала) и отсутствие инфекций, передаваемых половым путём, по результатам ПЦР-анализа. Женщинам было предложено заполнить анкету, включающую в себя демографические, социальные и поведенческие данные, а также сведения о наличии симптомов инфекций органов репродукции. Врач акушер-гинеколог проводил сбор анамнеза и осмотр пациенток. Каждой женщине проводили рН-метрию влагалища с помощью тест-полосок и проводили забор биологического материала, с помощью ватного тампона с заднебоковых сводов влагалища в пробирку с «Транспортной средой с муколитиком» (производства ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», г. Москва).

Тестирование вагинальных мазков проводили с помощью ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов: «ДНК-Сорб-АМ» - для экстракции ДНК и «АмплиСенс® *N. gonorrhoeae* / *C. trachomatis* / *M. genitalium* / *T. vaginalis*-МУЛЬТИПРАЙМ-FL», «АмплиСенс®

Флороценоз / Бактериальный вагиноз-FL», «АмплиСенс® Флороценоз / Аэробы-FL», «АмплиСенс® Флороценоз / Кандиды-FL» – для амплификации ДНК (производства ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», г. Москва). ПЦР-анализ с количественной оценкой возбудителей позволял выявлять ДНК патогенных микроорганизмов: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* и ДНК условно-патогенных микроорганизмов: *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*.

На основании результатов лабораторного исследования были сформированы группы с названиями, соответствующими возможным состояниям вагинальной микробиоты пациенток:

1. «Норма» («N») – устанавливалась при концентрации ДНК лактобактерий превышающей концентрацию ДНК *G. vaginalis* и/или *A. vaginae*, ДНК энтеробактерий (семейства *Enterobacteriaceae*), стафилококков (*Staphylococcus spp.*) и стрептококков (*Streptococcus spp.*) более чем в 10 раз и при отсутствии ДНК грибов рода *Candida*.

2. «Бактериальный вагиноз» («БВ») – устанавливался при выявлении концентрации ДНК *G. vaginalis* и/или *A. vaginae*, равной или превышающей концентрацию лактобактерий.

3. «Преобладание аэробной микробиоты» («ПАМ») – устанавливалось при снижении количества ДНК лактобактерий и превышению концентрации над ними ДНК аэробных микроорганизмов (энтеробактерии, стрептококки, стафилококки). Данное состояние можно соотносить с аэробным вагинитом (АВ) [9].

4. «Промежуточное состояние микробиоты» («ПСМ») – устанавливалось пациенткам с концентрацией ДНК лактобактерий превышающей ДНК анаэробных микроорганизмов не менее чем в 5 раз, но не более чем в 10 раз.

5. «Грибы рода *Candida*» («*Candida*») – при выявлении грибов рода *Candida*. При одновременном наличии клинических признаков и лабораторного подтверждения устанавливался диагноз вульвовагинальный кандидоз (ВВК).

Оценку достоверности отличия групп выполняли с помощью программного обеспечения GraphPad QuickCalcs (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>). При значении p -value (p) < 0,05 различие групп считали достоверным.

Результаты

Всего было включено 240 пациенток с различными причинами обращения, у которых ДНК *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *T. vaginalis* не обнаружены. Из исследования были исключены 23 женщины из-за отсутствия заполненной анкеты или результатов осмотра врача-гинеколога, а также 1 пациентка, у которой была выявлена ДНК *C. trachomatis*. К врачу акушеру-гинекологу обращались женщины от 18 до 58 лет (средний возраст пациенток $30 \pm 5,95$ лет). На момент осмотра у 4 женщин был послеродовой период лактационной аменореи, 12 были беременны, 3 женщины находились в менопаузе, из которых одна – в медикаментозной.

По результатам анкетирования обследуемых пациенток (таблица 1) 94,6% респондентов имели среднее специальное или высшее образование и 88,3% были трудоустроены или проходили обучение. Были замужем или имели постоянного полового партнера – 66,7% респондентов. За последний год 96,7% не имели или сообщали об одном или двух половых партнерах. К врачу-гинекологу не реже чем раз в год обращаются 76,7%. Средний возраст начала половой жизни – 19 ± 3 лет. Почти 154 (65%) из обследуемых женщин заявляли, что никогда не были беременны. Среди рожавших у 16 (6,7%) ранее в анамнезе были аборт и у 2 (6,7%) выкидыши, только о выкидыше сообщали 8 (3,3%) женщин. Среди нерожавших у 15 (6,25%) ранее были аборт и у 4 (1,7%) были выкидыши. Среди методов контрацепции лидирующие позиции занимают барьерный (презерватив) и прерванный половой акт, которые со-

ставляли около 35% каждый. Среди опрошенных у 19 (7,9%) бывали случайные половые контакты. Об использовании спринцевания для гигиенических, лечебных или контрацептивных целей заявляли 13% женщин. Антибиотикотерапию за последние 3 месяца по разным причинам применяли 30% пациенток. О наличии ранее различных жалоб (зуд, выделения, жжение, боль) сообщила 181 (75,4%) пациентка.

У пациенток, проводивших спринцевание, чаще диагностировались НМВ ($p=0,0008$). У женщин, часто употребляющих алкоголь или куривших, или недавно применявших антибактериальные препараты и оральные контрацептивы, достоверных различий о влиянии этих факторов на развитие НМВ не выявлено.

По данным анамнеза, собранного врачом, у 110 (45,8%) обследованных пациенток имелись различные жалобы. Среди них 75 (31,3%) женщин жаловались на наличие зуда и/или жжения, и/или выделений, и/или боли, локализованной в области наружных и/или внутренних половых органов. Остальные 35 (14,5%) сообщали о нерегулярности менструального цикла, отсутствии беременности, трещинах и разрастаниях в области наружных половых органов и имели другие жалобы, не связанные с инфекциями органов репродукции. По результатам осмотра гиперемия наружных половых органов определялась у 25 (10,4%) женщин, а гиперемия влагалища – у 51 (21,3%). pH варьировал в диапазоне от 3,8 до 7,0 (среднее значение – 4,5).

По результатам лабораторного обследования 116 (48,3%) женщин имели различные нарушения

Таблица 1.
Результаты анкетирования пациенток.

Table 1.
Analysis of patient's questionnaires.

n=240	n	%
Образование <i>Education</i>		
Высшее <i>Higher education</i>	173	72,1
Среднее специальное <i>Vocational education</i>	54	22,5
Среднее <i>Secondary education</i>	13	5,4
Занятость <i>Occupation</i>		
Работа <i>Work</i>	193	80,4
Учеба <i>Studies</i>	19	7,9
Домохозяйка <i>Housewife</i>	28	11,7
Семейное положение <i>Marital status</i>		
Замужем <i>Married</i>	108	45,0
Постоянный партнер <i>In relations</i>	52	21,7

Количество партнеров за последний год <i>Number of sexual partners in the last year</i>		
0	9	3,8
1-2	223	92,9
≥ 3	8	3,3
Посещение врача <i>Doctor's visit</i>		
Не реже чем 1 раз в 6 месяц ≥ 1 per 6 months	75	31,3
Не реже чем 1 раз в год ≥ 1 per year	109	45,4
Реже чем 1 раз в год < 1 per year	5	2,1
Только при наличии жалоб Only in case of complaints	51	21,3
Беременности и роды <i>Pregnancy and childbirth</i>		
Роды Past medical history of childbirth	67	27,9
Аборты Past medical history of abortions	31	12,9
Выкидыши Past medical history of miscarriages	14	5,8
Нет No childbirth, abortions or miscarriages in the anamnesis	154	64,2
Контрацепция <i>Contraception</i>		
Презерватив Condom	80	33,3
Оральные контрацептивы Oral contraceptives	42	17,5
Презерватив + прерванный половой акт либо отсутствие контрацепции Condom + coitus interruptus or unprotected coitus	29	12,1
Спираль Intrauterine device	2	0,8
Не предохранялись/прерванный половой акт Coitus interruptus or unprotected coitus	87	36,3
Процедуры и приём препаратов <i>Medical procedures and medications</i>		
Спринцевание Douching	31	12,9
Приём антибиотиков за последние 3 месяца Antimicrobial therapy during the last 3 months	72	30,0
Курение <i>Smoking status</i>		
В настоящий момент Smokers	37	15,4
Курили ранее Quitters	28	11,7
Не курят Non-smokers	175	72,9
Алкоголь <i>Alcohol</i>		
По выходным/несколько раз в месяц On weekends or several times a month	108	45,0
По праздникам/редко On holidays or rarely	81	33,8
Несколько раз в неделю Several times a week	15	6,3
Не пьют Non-drinkers	36	15,0

микробиоты влагалища: БВ – 56 (23,4%), ПАМ

– 6 (2,5%), ПСМ – 11 (4,6%), *Candida spp.* – 70 (29,2%). Одновременно БВ в сочетании с грибами рода *Candida* был выявлен у 22 (9,2%) женщин, а ПСМ в сочетании с грибами рода *Candida* – у 5

(2,1%) (таблица 2).

Бактериальный вагиноз

Среди женщин с выявленным с помощью лабораторного анализа БВ 23 (41%) не имели жалоб. На основании осмотра врача у 10 (17,9%) пациен-

Таблица 2.

Результаты гинекологического осмотра и ПЦР-анализа у женщин с жалобами и без.

Table 2.

Results of vaginal examination and PCR analysis in women with and without complaints.

Параметр Option	Описание Specification	Бактериальный вагиноз Bacterial vaginosis		Преобладание аэробной микробиоты Aerobic vaginitis		Промежуточное состояние микробиоты Intermediate vaginal microbiota		Вульвовагинальный кандидоз Vulvovaginal candidiasis		Норма Normal vaginal microbiota	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Всего Total	n (%)	33 (58,9%)	23 (41,1%)	5 (8,3%)	1 (16,7%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	42 (60%)	28 (40%)	44 (35,5%)	80 (64,5%)
pH	Mean and range	5 (4-7)	4,7 (4-6)	5,1 (4,5-5,5)	5	4,8 (4-5,5)	4,3 (4-5)	4,9 (4-6)	4,6 (4-6)	4,3 (4-5,5)	4,2 (4-5,5)
Гиперемия наружных половых органов Vulvar hyperemia		11 (33,3%)	1 (4,3%)	-	-	1 (16,7%)	-	16 (38,1%)	1 (3,6%)	4 (9,1%)	1 (1,25%)
Гиперемия влагалища/ Vaginal hyperemia		16 (48,5%)	4 (17,4%)	2 (40%)	-	2 (33,3%)	-	28 (66,7%)	10 (35,7%)	3 (6,8%)	2 (2,5%)
Объем выделений Amount of vaginal discharge	Скудные Scanty vaginal discharge	14 (42,4%)	15 (65,2%)	2 (40%)	1 (100%)	2 (33,3%)	3 (60%)	15 (35,7%)	15 (53,6%)	31 (70,5%)	72 (90%)
	Умеренные Mild vaginal discharge	14 (42,4%)	7 (30,4%)	2 (40%)	-	1 (16,7%)	2 (40%)	17 (40,5%)	12 (42,9%)	11 (25%)	8 (10%)
	Обильные Abundant vaginal discharge	5 (15,2%)	1 (4,3%)	1 (20%)	-	3 (50%)	-	10 (23,8%)	1 (3,6%)	2 (4,5%)	-
Характер выделений Type of the vaginal discharge	Слизистые Clear vaginal discharge	5 (15,2%)	14 (60,9%)	2 (40%)	1 (100%)	3 (50%)	3 (60%)	4 (9,5%)	10 (35,7%)	26 (59,1%)	62 (77,5%)
	Белые White vaginal discharge	12 (36,4%)	2 (8,7%)	1 (20%)	-	-	2 (40%)	21 (50%)	10 (35,7%)	10 (22,7%)	12 (15%)
	Гнойные Purulent vaginal discharge	-	-	1 (20%)	-	-	-	-	1 (3,6%)	1 (2,3%)	-
	Пенистые Frothy vaginal discharge	7 (21,2%)	2 (8,7%)	1 (20%)	-	-	-	5 (11,9%)	1 (3,6%)	2 (4,5%)	1 (1,25%)
	Желтые Yellow vaginal discharge	2 (6,1%)	-	-	-	1 (16,7%)	-	-	-	-	1 (1,25%)
	Кровянистые Bloody vaginal discharge	2 (6,1%)	2 (8,7%)	-	-	-	-	1 (2,4%)	1 (3,6%)	4 (9,1%)	3 (3,75%)
	Творожистые Milky vaginal discharge	5 (15,2%)	3 (13%)	-	-	2 (33,3%)	-	11 (26,2%)	5 (17,9%)	1 (2,3%)	1 (1,25%)

«+» – женщины с жалобами
«-» – женщины без жалоб

«+» – пациентки с жалобами
«-» – пациентки без жалоб

ток предполагался диагноз БВ. У 13 (23,2%) женщин, не имеющих жалоб, были выявлены микроорганизмы, ассоциированные с БВ, преобладающие над лактобактериями, при этом чаще не было патологических выделений ($p = 0,0006$), и только у 1 (1,8%) пациентки было повышение pH влагалищного отделяемого ($pH = 5$).

По данным объективного осмотра, у 18 (54,5%) пациенток с жалобами сразу был определен БВ, для остальных 15 (45,5%) диагноз был установлен на основании лабораторного анализа.

Таким образом, 31 (55,4%) женщине установили диагноз БВ после лабораторного обследования.

Преобладание аэробной микробиоты (Аэробный вагинит)

Среди женщин с ПАМ 1 (16,6%) не предъявляла жалоб и диагноз не был установлен (pH влагалища 5).

Предварительный диагноз АВ был установлен 2 (33,3%) женщинам с жалобами. У 3 (50%) пациенток, врач предполагал наличие других патологий.

Среди обследованных у 4 (66,7%) пациенток удалось поставить диагноз АВ после лабораторного анализа и сопоставления его с клиническими данными.

Грибы рода *Candida* (Вульвовагинальный кандидоз)

У 28 (11,6%) женщин без жалоб обнаруживалась ДНК грибов рода *Candida*. Стоит обратить внимание, что в 2 (2,8%) образцах была выявлена ДНК *C. glabrata*. После сбора анамнеза и гинекологического осмотра: 7 (25%) женщинам были поставлены предположительные диагнозы ВВК или рецидивирующий ВВК; у 9 (32,1 %) предполагались БВ или АВ; у 8 (28,6%) был поставлен другой диагноз, не связанный с НМВ; у 4 (14,3%) пациенток нарушений обнаружено не было. Одновременно у 7 (25%) лабораторно были выявлены *Candida* и БВ или ПСМ.

Среди женщин с жалобами у 26 (61,9%) после осмотра предполагался ВВК; у 7 (16,7%) женщин предполагались БВ или АВ или ПСМ; у 7 (16,7%) был поставлен диагноз, не связанный с НМВ; у 2 (4,8%) врач не выявил нарушений. По результатам лабораторного обследования у 20 (64,3%) пациенток были выявлены грибы рода *Candida* и БВ или ПСМ одновременно.

У обратившихся 36 (51,4%) пациенток после проведения лабораторных анализов врач смог определить кандидоносительство или поставить диагноз ВВК.

К признакам ВВК относят белые и творожистые выделения. У пациенток с жалобами и без жалоб они встречались одинаково часто ($p=0.1225$), тогда как по отношению к другим состояниям у женщин с ВВК они встречались чаще ($p = 0.0002$).

Промежуточное состояние микробиоты

У 5 (45,5%) женщин без жалоб с ПСМ, врач не выявил нарушений микробиоты. У 3 (27,3%) дополнительно в образцах обнаруживалась ДНК грибов рода *Candida* и 1 (9%) из них была *C. glabrata*, pH влагалища у этой женщины 5.

С жалобами было 6 (54,5%) пациенток, из них 3 (27,3%) поставили предполагаемые диагнозы БВ, ВВК и БВ одновременно с ВВК; у 2 (18,2%) были установлены диагнозы, не связанные с НМВ; у 1 (9%) не было выявлено нарушений ($pH = 4$, жалобы на нерегулярный цикл). У 2 (18,2%) пациенток были выявлены ДНК *C. albicans*, предполагаемое наличие ВВК сразу было определено врачом.

Уточнить наличие ПСМ удалось для 11 (100%) пациенток.

Норма

У 17 (13,7%) пациенток с невыявленными НМВ и не предъявляющими жалоб, врач предположил БВ, АВ и ВВК. Среди них у 11 (8,9%) были выявлены объективные признаки заболеваний внутренних половых органов $pH > 4,5$ и/или гиперемия влагалища, из которых 7 (8,8%) женщин имели различные условно-патогенные организмы в низких концентрациях.

По жалобам у 13 (29,5%) женщин был установлен предположительный диагноз БВ, АВ или ВВК. Среди них у 7 (15,9%) врач описывал объективные признаки заболеваний $pH > 4,5$ и/или гиперемия влагалища, но по результатам лабораторного анализа у 6 (13,6%) были выявлены различные условно-патогенные организмы в концентрации не преобладающей над лактобактериями.

Таким образом, у 30 (24,2%) пациенток с подозрением на НМВ не были выявлены основные маркеры, ассоциированные с БВ, АВ и ВВК, и не было получено лабораторного подтверждения диагноза.

Обсуждение

При диагностике НМВ чаще всего обращают внимание на женщин, у которых имеются жалобы, характерные для инфекций органов репродукции [1,4]. Однако, согласно рекомендациям, случаи носительства грибов рода *Candida* и бессимптомных форм БВ и АВ могут достигать 50%

[1]. Поэтому при обращении женщин как с жалобами, так и без, назначение молекулярно-биологического обследования на наличие НМВ позволяет скорректировать или поставить диагноз.

В данной работе обращает на себя внимание тот факт, что обследованных пациенток можно отнести к социально активному, благополучному населению, а также озабоченным по отношению к состоянию своего здоровья. Более половины пациенток не имели жалоб, и как профилактический свой визит к врачу-гинекологу определили 88 (36,7%) женщин. Несмотря на это, 35 (40%) из них имели различные НМВ, сразу заподозрить наличие нарушений удалось только у 13 (14,7%) женщин.

Всего для 112 (46,6%) женщин удалось уточнить диагноз после лабораторного обследования, из них 57 (50,9%) не имели жалоб.

В целом у пациенток, которые ранее отмечали различные симптомы (зуд, жжение, выделения, боль), чаще выявили НМВ ($p = 0,0006$). Среди обследованных женщин диагностика БВ для врача была осложнена тем, что у более чем половины (56,5%) отсутствовали объективные признаки БВ. Стоит отметить, что у 27 (48,2%) женщин с БВ кроме ДНК *G. vaginalis* присутствовала ДНК *A. vaginae*, что необходимо учитывать при выборе терапии [10].

Согласно клиническим рекомендациям РОАГ 2019 года, посвящённых диагностике и лечению женщин с патологическими выделениями, при определении грибов рода *Candida* у пациенток в количестве меньше 10^5 КОЕ/мл клинические проявления отсутствуют [5]. Однако в данной работе среди пациенток с жалобами, выявленными признаками ВВК при осмотре и лабораторно подтвержденным диагнозом, ДНК *Candida albicans* у 24 (10%) женщин находились в концентрациях, ниже указанных в рекомендациях. Эти результа-

ты обращают внимание на то, что для постановки правильного диагноза необходимы как полноценный осмотр пациенток, так и лабораторная диагностика.

Ранее в исследованиях было показано, что на развитие НМВ могут влиять различные поведенческие факторы, такие как алкоголь, курение, приём антибактериальных препаратов, оральные контрацептивы, спринцевание [1,4,12,13]. По результатам, полученным в данном исследовании, только у проводивших процедуру спринцевания, значимо чаще диагностировали НМВ.

В большинстве случаев при выявлении условно-патогенной флоры во влагалище при лабораторном обследовании у женщин без жалоб и объективных признаков не требуется назначения терапии. Однако для некоторых случаев: беременных, людей с иммунодефицитными состояниями, из групп риска ИППП, перед хирургическими вмешательствами на органах малого таза – требуется не только наблюдение, но и лечение заболеваний, связанных с НМВ, и восстановление нормальной микрофлоры влагалища [1,4,6].

Заключение

Исследование отделяемого слизистой влагалища от женщин, обращавшихся к врачу-гинекологу как с жалобами, так и без, методом ПЦР на наличие основных маркеров НМВ, позволило уточнить диагноз почти у половины пациенток. Таким образом, использование ПЦР-исследования для дифференциальной диагностики позволяет дать более полную информацию, оценить вид и концентрацию микроорганизмов. Полученные данные молекулярно-биологического анализа будут способствовать назначению рациональной терапии и предотвращению рецидивов, что послужит эффективным методом профилактики в борьбе с инфекциями органов репродукции.

Литература :

- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen J. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-1272. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>
- Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции*. 2020;26(3):23-30. <https://doi.org/10.17116/repro20202603123>
- Shipitsyna E, Khusnutdinova T, Budilovskaya O, Krysanova A, Shalepo S, Savicheva A, Unemo M. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(7):1221-1230. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03831-w>
- Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7004a1>
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Москва: Российское общество акушеров-гинекологов; 2019. 56 с.
- Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз. Москва: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2020. 25 с.
- Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2017;5:24-31. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.24-31>
- Rumyantseva TA, Bellen G, Romanuk TN, Shipulina OI, Guschin AE, Shipulin GA, Donders GGG. Utility of microscopic techniques and quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(2):124-128. <https://doi.org/10.1097/LGT.000000000000060>

9. Rumyantseva TA, Bellen G, Savochkina YA, Guschin AE, Donders G. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(1):109-114. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-4007-4>
10. Савочкина Ю.А., Румянцева Т.А., Долгова Т.И., Гушчин А.Е. Разработка методики на основе количественной мультиплексной ПЦР для диагностики вульвовагинального кандидоза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(4):56-62.
11. Румянцова Т.А., Суряков В.А., Хайруллина Г.А., Чернышова Л.А., Гушчин А.Е. Вагинальные выделения у пациенток гинекологического профиля: этиология и подходы к диагностике. *Акушерство и гинекология*. 2015;8:96-101.
12. Froehle L, Ghanem KG, Page K, Hutton HE, Chander G, Hamill MM, Gilliams E, Tuddenham S. Bacterial Vaginosis and Alcohol Consumption: A Cross-Sectional Retrospective Study in Baltimore, Maryland. *Sex Transm Dis*. 2021;48(12):986-990. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001495>
13. Smart S, Singa A, Minde A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect*. 2004;80(1):58-62. <https://doi.org/10.1136/sti.2003.004978>

References:

1. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen J. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-1272. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>
2. Dobrokhotova YUE, Bondarenko KR, Shadrova PA. Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(3):23-30 (In Russ). <https://doi.org/10.17116/repro20202603123>
3. Shipitsyna E, Khushnutdinova T, Budilovskaya O, Krysanova A, Shalepo S, Savicheva A, Unemo M. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(7):1221-1230. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03831-w>
4. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7004a1>
5. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolovaniy, soprovozhdayushchikhsya patologicheskimi vydeleniyami iz polovoykh putey zhen-shchin*. Moscow: Rossiyskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; 2019. 56. (In Russ).
6. *Klinicheskie rekomendatsii. Bakterial'nyy vaginoz*. Moscow: Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2020. 25 s. (In Russ).
7. Savicheva AM, Tapilskaya NI, Shipitsyna EV, Vorobyeva NE. Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as major vaginal microflora balance disorders: Diagnostic and therapeutic characteristics. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;5:24-31. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.24-31>
8. Rumyantseva TA, Bellen G, Romanuk TN, Shipulina OI, Guschin AE, Shipulin GA, Donders GGG. Utility of microscopic techniques and quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(2):124-128. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000060>
9. Rumyantseva TA, Bellen G, Savochkina YA, Guschin AE, Donders G. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(1):109-114. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-4007-4>
10. Savochkina YA, Rumyantseva TA, Dolgova TI, Guschin AE. The development of technique of diagnostic of vulvovaginal candidiasis based on quantitative multiplex polymerase chain reaction. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2015;4:56-62. (In Russ).
11. Rumyantseva TA, Sursyakov VA, Khairullina GA, Chernyshova LA, Guschin AE. Vaginal discharge in gynecological patients: etiology and approaches to diagnosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;8:96-101. (In Russ).
12. Froehle L, Ghanem KG, Page K, Hutton HE, Chander G, Hamill MM, Gilliams E, Tuddenham S. Bacterial Vaginosis and Alcohol Consumption: A Cross-Sectional Retrospective Study in Baltimore, Maryland. *Sex Transm Dis*. 2021;48(12):986-990. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001495>
13. Smart S, Singa A, Minde A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect*. 2004;80(1):58-62. <https://doi.org/10.1136/sti.2003.004978>

Сведения об авторах

Махова Тамара Игоревна, аспирант, научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Вклад в статью: дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-7502-6473

Румянцева Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог, медицинский директор сети «Клиника Фомина» (127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 17, стр. 1).

Вклад в статью: дизайн исследования, сбор материала, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0001-8258-4772

Головешкина Елена Николаевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Вклад в статью: дизайн исследование, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-0536-2874

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Вклад в статью: редактирование статьи.

ORCID: 0000-0003-4228-9044

Статья поступила: 01.03.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Tamara I. Makhova, PhD Student, Research Fellow, Laboratory for Molecular Diagnostics and Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7502-6473

Dr. Tatiana A. Rumyantseva, MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Chief Medical Officer, Fomin Clinic (Building 1, 17, Dolgorkovskaya Street, Moscow, 127006, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8258-4772

Dr. Elena N. Goloveshkina, PhD, Head of the Laboratory for Molecular Diagnostics and Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-0536-2874

Prof. Vasily G. Akimkin, MD, DSc, Chief Executive Officer, Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4228-9044

Received: 01.03.2022

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-38-44>

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

БЕГЛОВ Д.Е.¹, АРТЫМУК Н.В.², НОВИКОВА О.Н.² *

¹ГАОУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница имени Ю.А. Атаманова», г. Кемерово, Россия

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

Резюме

Цель. Изучить уровень эстрадиола (ЭС), прогестерона (ПГ) и антител Ig классов А и G к данным гормонам и бензо[а]пирену (БП) у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в которое включено 200 женщин. I группу составили 100 пациенток с ИЦН согласно ультразвуковым критериям в 18–21 неделю гестации (I группа, n=100), II группу (контроля) – 100 женщин без ИЦН (II группа, n=100). Определение уровня ЭС, ПГ и Ig А и Ig А G к ЭС, ПГ, БП проводилась в 18–21 неделю гестации с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 11.0 фирмы MedCalc Software (Бельгия).

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что пациентки с ИЦН в 18–21 неделю беременности имеют более высокий уровень ЭС, чем пациентки без ИЦН – 12477 (1000; 31600) и 10946 (2999; 19480) пг/мл ($p=0,034$). Кроме того, пациентки с ИЦН характеризуются более высоким уровнем IgA к П

- 2,15 (0,6; 8,3) и 1,42 (0,6; 2,6) у.е. ($p=0,034$), Ig А к БП - 4,74 (0,4; 13,9) и 3,22 (0,7; 5,7) у.е. ($p=0,032$); IgG к ЭС – 8,64 (1,2; 23,5) и 4,78 (0,7; 8,7) у.е. ($p<0,0001$); IgG к ПГ - 5,29 (0,2; 20,1) и 2,55 (0,2; 5,1) у.е. ($p<0,0001$); IgG к БП - 11,89 (1,1; 28,5) и 4,72 (0,4; 10,1) у.е. ($p<0,0001$). Установлена прямая корреляционная зависимость между частотой преждевременных родов и уровнем Ig А к прогестерону ($p=0,00017$) и Ig А к бензо[а]пирену ($p=0,0003$).

Заключение. Пациентки с ИЦН характеризуются более высоким уровнем антител классов А и G к бензо[а]пирену (БП), эстрадиолу и прогестерону. Установлена взаимосвязь между частотой преждевременных родов и уровнем иммуноглобулинов класса А к прогестерону и бензо[а]пирену.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, иммуноглобулины.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н. Гормональные и иммунологические особенности пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 38-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-38-44>

*Корреспонденцию адресовать:

Новикова Оксана Николаевна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: oxana777_07@mail.ru

© Беглов Д.Е. и др.

ORIGINAL RESEARCH

HORMONAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF WOMEN WITH CERVICAL INSUFFICIENCY

DMITRIY E. BEGLOV¹, NATALIA V. ARTYMU², OKSANA N. NOVIKOVA^{2*}¹Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To determine the level of estradiol, progesterone, IgA and IgG to these hormones, and IgA/IgG to benzo[a]pyrene in women with cervical weakness.

Materials and Methods. We retrospectively analysed case histories of 200 women, including 100 patients with cervical weakness defined by an ultrasound examination at 18-21 weeks of gestation and 100 patients without cervical weakness. Serum estradiol, progesterone, IgA and IgG to these hormones, and IgA/IgG to benzo[a]pyrene were measured at 18-21 weeks of gestation using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Patients with cervical weakness had a higher level of serum estradiol [12477 (1000; 31600) pg/mL], IgA to progesterone [2.15 (0.6; 8.3) a.u.] and benzo[a]pyrene [4.74 (0.4; 13.9) a.u.], IgG to estradiol [8.64 (1.2; 23.5) a.u.], progesterone [5.29 (0.2; 20.1) a.u.], and benzo[a]pyrene [11.89 (1.1; 28.5) a.u.] as compared with

those without [10946 (2999; 19480) pg/mL, $p = 0.034$]; [1.42 (0.6; 2.6) a.u., $p = 0.034$]; [3.22 (0.7; 5.7) a.u., $p = 0.032$]; [4.78 (0.7; 8.7) a.u., $p < 0.0001$]; [2.55 (0.2; 5.1) a.u., $p < 0.0001$]; [4.72 (0.4; 10.1) a.u., $p < 0.0001$]. An association between the preterm birth and levels of IgA to progesterone ($p = 0.00017$) and benzo[a]pyrene ($p = 0.0003$) was established.

Conclusion. Patients with cervical weakness were characterized by higher levels of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene; notably, increased IgA to progesterone and benzo[a]pyrene correlated with a higher risk of preterm birth.

Keywords: cervical insufficiency, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, immunoglobulins.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Dmitriy E. Beglov, Natalia V. Artymuk, Oksana N. Novikova. Hormonal and immunological features of women with cervical insufficiency. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 38-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-38-44>

***Corresponding author:**

Dr. Oksana N. Novikova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: oxana777_07@mail.ru

© Dmitriy E. Beglov et al.

Введение

Около 70% неонатальных потерь и осложнений связаны с преждевременными родами, которые являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, и их профилактика является важным приоритетом в области здравоохранения. Преждевременные роды являются одним из самых изучаемых явлений, но остаются неизученными, т.к. характеризуются полиэтиологичностью [1].

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является известным фактором риска для преждевременных родов, вызывая около 15% прерывания беременности в сроках 16–28 не-

дель. Бессимптомное начало патологии приводит к задержке диагностики и раннего начала лечения. Трудности диагностики связаны с отсутствием патогномичных симптомов истмико-цервикальной недостаточности до начала беременности [2].

Функциональная ИЦН является результатом эндокринных нарушений и определяется раздражением α -рецепторов и торможением β -адренорецепторов. При гиперэстрогении, абсолютной или относительной, увеличиваются чувствительность и активация α -рецепторов, что приводит к сокращению шейки матки и расширению цервикального канала [3]. Таким

образом, можно предположить, что факторы, способствующие блокаде как самого прогестерона, так и его рецепторов, могут приводить к относительной прогестероновой недостаточности и тем самым способствовать развитию истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН).

Цель исследования

Изучить уровень эстрадиола, прогестерона и антител Ig классов А и G к данным гормонам и бензо[а]пирену у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное случай-контроль. В исследование включено 200 женщин. I группу составили 100 пациенток с ИЦН согласно ультразвуковым критериям в 18–21 неделю гестации (I группа, n = 100), II группу (контроля) – 100 женщин без ИЦН (II группа, n = 100).

Критерии включения в I группу: наличие в анамнезе как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности, наличие ультразвуковых критериев ИЦН (длина замкнутой части цервикального канала ≤ 25 мм или расширение цервикального канала на всем протяжении более 10 мм) [4], репродуктивный возраст (18–45 лет), отсутствие пороков развития плода, отсутствие тяжелой соматической патологии или акушерских осложнений, предполагающих возможность досрочного родоразрешения, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из I группы: отсутствие в анамнезе как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности, отсутствие критериев ИЦН по УЗИ, патология внутренних органов в стадии субкомпенсации и декомпенсации, наличие рубца на матке, многоплодие, ВИЧ – инфекция, гепатит В и С, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения во II группу: срок родоразрешения 37–41 неделя, репродуктивный возраст (18–45 лет), физиологическое течение родов по данным партограммы и влагалищного исследования, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из II группы: срок гестации менее 37 и более 41 недели, возраст моложе 18 и старше 45 лет, патология внутрен-

них органов в стадии субкомпенсации и декомпенсации, крайне отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, в том числе наличие рубца на матке, многоплодие, зависимость (курение, алкоголизм, психоактивные вещества), нарушение влагалищного биоценоза, ВИЧ-инфекция, гепатит В и С, отказ от участия в исследовании.

Определение уровня эстрадиола, прогестерона и антител Ig классов А и G к данным гормонам и бензо[а]пирену проводилась в 18–21 неделю гестации. Концентрацию эстрадиола (ЭС) и прогестерона (ПГ) определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон» («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции. Определение уровней IgA и IgG антител к ЭС, ПГ и бензо[а]пирену (БП) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве антигена на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты БП, ЭС, ПГ с бычьим сывороточным альбумином (БСА) в концентрации 2 мкг/мл. Конъюгат БП–БСА был получен в соответствии с методом ФГБ-НУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово [5]. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 11.0 фирмы Softwa (Бельгия). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения более двух групп вычислялось r тренда, количественные показатели оцениваются по критерию Краскела-Уоллиса. Рассчетное значение H сравнивали с критическим значением χ^2 Пирсона с числом степеней свободы $df = k-1$, где k – количество групп. Если рассчитанное значение H равно или превышало критическое значение χ^2 , различия между группами считали статистически значимыми ($p < 0,05$), нулевая статистическая гипотеза отвергалась. Если в результате расчетов нулевая гипотеза отвергалась, т.е. принималась альтернативная гипотеза о существовании различий между группами, следующим этапом проводятся попарные сравнения с помощью критерия Манна-Уитни. Проверка статистической гипотезы о равенстве средних в двух независимых группах по количественным признакам, в случае распределения, отличного от нормального, проводилась с помощью непар-

Параметры Parameter	С ИЦН With cervical insufficiency n = 100 M (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Без ИЦН Without cervical insufficiency n = 100 M (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
ЭС, пг/мл Estradiol, pg/mL	12477 (1000; 31600)	10946 (2999; 19480)	0,034
ПГ, нг/мл Progesterone, ng/mL	189,12 (93,6; 468,6)	171,8 (89; 311,1)	0,868
IgA к ЭС, у.е. IgA to estradiol, a.u.	2,55 (0,6; 9,6)	1,74 (0,5; 3,4)	0,053
IgA к ПГ, у.е. IgA to progesterone, a.u.	2,15 (0,6; 8,3)	1,42 (0,6; 2,6)	0,034
IgA к БП, у.е. IgA to benzo[a]pyrene, a.u.	4,74 (0,4; 13,9)	3,22 (0,7; 5,7)	0,032
IgG к ЭС, у.е. IgG to estradiol, a.u.	8,64 (1,2; 23,5)	4,78 (0,7; 8,7)	< 0,0001
IgG к ПГ, у.е. IgG to progesterone, a.u.	5,29 (0,2; 20,1)	2,55 (0,2; 5,1)	< 0,0001
IgG к БП, у.е. IgG to benzo[a]pyrene, a.u.	11,89 (1,1; 28,5)	4,72 (0,4; 10,1)	< 0,0001

Таблица 1.

Уровень ЭС, ПГ, БП и Ig A и Ig G к ним в исследуемых группах.

Table 1.

Serum estradiol, progesterone, benzo[a]pyrene, and levels of specific IgA and IgG in the study groups.

раметрического критерия Манна Уитни (Mann-Whitney U-test) при уровне значимости $p < 0,05$. Взаимосвязи между уровнями специфичных антител к бензо[а]пирену (БП), эстрадиолу (ЭС), прогестерону (ПГ) оценивали с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена ρ (при распределении признака, отличного от нормального).

Результаты и обсуждение

Уровень ЭС, ПГ, БП и антител классов А и G к ним в исследуемых группах представлены в **таблице 1**.

Установлено, что пациентки с ИЦН имели более высокий уровень ЭС по сравнению с женщинами без ИЦН ($p = 0,034$), при этом уровень ПГ не имел статистически значимых различий.

При изучении уровня антител к стероидным гормонам и гормоноподобному ксенобиотику бенз[а]пирену был выявлен статистически значимо более высокий уровень антител обоих классов к ПГ и БП, а также более высокий уровень Ig к ЭС ($p < 0,0001$) относительно пациенток без ИЦН.

Частота ПР в различные сроки беременности в зависимости от уровня Ig A к прогестерону представлена на **рисунке 1**, к бензо[а]пирену представлена на **рисунке 2**.

Установлено, что имеется прямая корреляционная зависимость между частотой преждевременных родов и уровнем антител иммуноглобу-

линов класса А к прогестерону ($p = 0,00017$) и бензо[а]пирену ($p = 0,0003$).

В результате проведенного исследования установлено, что пациентки с ИЦН в 18-21 неделю беременности имеют более высокий уровень ЭС, чем пациентки без ИЦН. Кроме того, пациентки с ИЦН характеризуются более высоким уровнем антител классов А и G к ЭС, П и БП. Выявленное достоверное повышение уровня эстрадиола в сочетании с высоким уровнем антител класса А и G к прогестерону в группе пациенток с ИЦН может говорить об развивающейся относительной гиперэстрогении и относительной прогестероновой недостаточности в организме беременной, что патогенетически может объяснить формирование укорочения шейки матки при недоношенной беременности. Влияние ксенобиотиков на развитие ПР обусловлено их биологическим действием, включая способность изменять синтез половых гормонов, модулировать их рецепторы и действовать как агонисты или антагонисты стероидных гормонов [6].

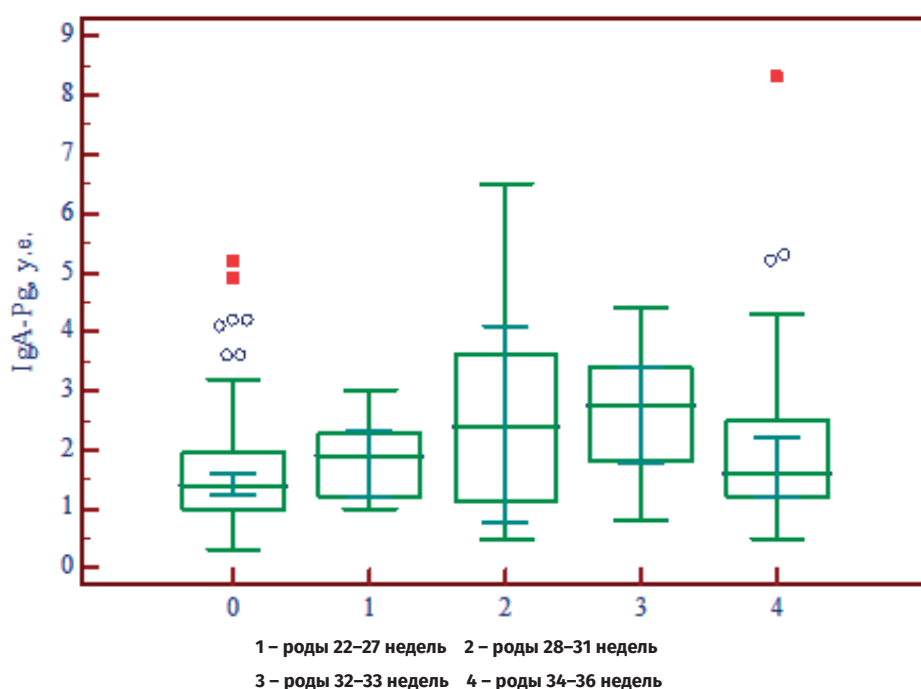
Одними из самых распространенных ксенобиотиков, обладающих гормоноподобным действием, является полициклический ароматический углеводород – бензо[а]пирен. Автомобильные выхлопы, табачный дым, промышленные выбросы, сжигание отходов, каменного и древесного угля содержат большое количество БП, который в последующем оказывает воздействие на человека. Исследования на экспери-

Рисунок 1.

Частота преждевременных родов в различные сроки беременности в зависимости от уровня Ig A к прогестерону ($p = 0,0017$)

Figure 1.

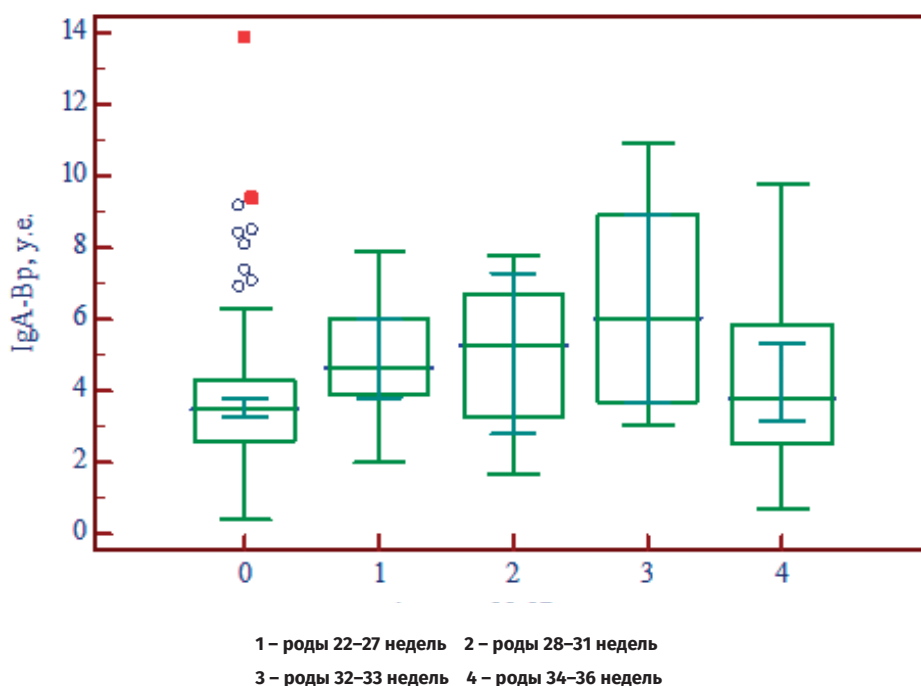
Incidence of preterm birth at different weeks of gestation depending on the level of IgA to progesterone ($p = 0.0017$)

**Рисунок 2.**

Частота преждевременных родов в различные сроки беременности в зависимости от уровня Ig A к бензо[а]пирену ($p = 0,0003$)

Figure 2.

Frequency of preterm birth at different weeks of gestation depending on the level of IgA to benzo[a]pyrene ($p = 0.0003$)



ментальных моделях, показали, что БП обладает гормоноподобными свойствами [7].

Проведенные ранее исследования показали, что повышение уровня иммуноглобулинов класса А к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену повышает риск развития эндометриоза [8].

В исследовании Rekhadevi P. et al. (2014) выявлено, что человеческий организм способен

метаболизировать БП, продукты которого, если они накапливаются в тканях органов-мишеней, таких как яичники и матка, могут вызывать нарушение функционирования репродуктивной системы и быть возможным триггером таких патологических процессов, как преждевременные роды [9].

В исследовании Артымук Н.В. с соавт. (2016) показано, что у женщин с преждевременным

разрывом плодных оболочек в 22⁺⁰-36⁺⁶ недель регистрируется повышенный уровень антител к ЭС, соотношений антител IgA-БП/IgA-ПГ, IgA-ЭС/IgA-ПГ и IgG-БП/IgG-ПГ [10]. В исследовании Елизаровой Н.Н. с соавт. (2019) доказано влияние гестагенов на иммунологические факторы преждевременных родов [11].

В настоящее время показана роль антител к стероидным гормонам и БП в генезе преждевременного разрыва плодных оболочек [12].

Следует предположить, что более высокий уровень антител классов А и G к ЭС, ПГ, БП у пациенток с ИЦН может объяснить механизм укорочения шейки матки во время беременности и лежать в основе преждевременных родов. Следует предположить, что более высокий уровень антител к прогестерону у женщин с ИЦН приводит к снижению гестагенного влияния на организм беременной женщины и может манифестироваться укорочением шейки матки и увеличением риска возникновения преждевременных родов. Показатели уровня антител к бензо[а]пирену у данной категории женщин,

вероятно, имеют перекрестное влияние и потенцируют действие антипрогестероновых антител.

Исследование уровня антител к прогестерону и бензо[а]пирену легло в основу компьютерной программы прогнозирования преждевременных родов, на которую получено Свидетельство регистрации программы ЭВМ.

Заключение

Пациентки с ИЦН характеризуются более высоким уровнем антител классов А и G к бензо[а]пирену (БП), эстрадиолу и прогестерону. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между частотой преждевременных родов и уровнем антител класса А к прогестерону и бензо[а]пирену, что позволяет предположить возможность неблагоприятного воздействия факторов внешней среды на риск прждевременных родов. Необходимы дальнейшие углубленные исследования в этом направлении.

Литература :

1. Жабченко И.А., Занько С.Н. Истмико-цервикальная недостаточность: классификация, этиопатогенез, диагностика, методы профилактики и коррекции. *Охрана материнства и детства*. 2020;1(35):64-77.
2. Коновалов В.Н., Цхай В.Б., Яметова Н.М. Профилактика преждевременных родов: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;5(125):5-11. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-5-5-11>
3. Селихова М.С., Костенко Т.И., Карапетян С.А. Генетические аспекты проблемы истмико-цервикальной недостаточности. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;1(77):17-20. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-17-20](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-17-20)
4. Kagan KO, Sonck J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):358-362. <https://doi.org/10.1002/uog.14742>
5. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И., Мун С.А., Ларин С.А., Костянко М.В. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия. *Российский иммунологический журнал*. 2011;5(1):39-44.
6. Warth B, Preindl K, Manser P, Wick P, Marko D, Buerki-Thurnherr T. Transfer and Metabolism of the Xenoestrogen Zearalenone in Human Perfused Placenta. *Environ Health Perspect*. 2019;127(10):107004. <https://doi.org/10.1289/EHP4860>
7. Ewa B, Danuta MŠ. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *J Appl Genet*. 2017;58(3):321-330. <https://doi.org/10.1007/s13353-016-0380-3>
8. Artymuk NV, Chervov VO, Danilova LN, Polenok EG, Zotova O. Threshold values of antibodies to estrogen, progesterone and benzo [a] pyrene as a risk factor for the development of endometriosis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2021;42(3):285-289. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0056>
9. Rekhadevi PV, Diggs DL, Huderson AC, Harris KL, Archibong AE, Ramesh A. Metabolism of the environmental toxicant benzo(a) pyrene by subcellular fractions of human ovary. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(2):196-202. <https://doi.org/10.1177/0960327113489050>
10. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Черняева В.И. Особенности беременности, родов и состояние новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности. *Гинекология*. 2016;18(1):64-67.
11. Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г. Влияние гестагенов на иммунологические факторы риска преждевременных родов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):26-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31>
12. Elizarova NN, Polenok EG. The Effect of Progestagens on Immunological Risk Factors of Preterm Birth. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):26-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31>
13. Artymuk NV, Elizarova NN, Polenok EG. The Role of antibodies to steroid hormones and chemical carcinogen benzo[a]pyrene in preterm prelabour rupture of membranes. *JOJ Case Stud*. 2017;5(3):555665. <https://doi.org/10.19080/JOJCS.2017.05.555665>

References:

1. Zhabchenko IA, Zanko SN. Isthmico-Cervical Insufficiency: Classification, Etiopathogenesis, Diagnostics, Prevention and Correction Methods. *Maternal and Child Health*. 2020;1(35):64-77. (In Russ).
2. Konovalev VN, Tskhay VB, Yametova NM. Prevention of preterm birth. Current state of the problem (literature review). *Siberian Medical Review*. 2020;5(125):5-11. (In Russ). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-5-5-11>
3. Selihova MS, Kostenko TI, Karapetyan SA. Genetic Aspects of Cervical Insufficiency Problem. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;1(77):17-20. (In Russ). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-17-20](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-17-20)
4. Kagan KO, Sonck J. How to measure cervical length. *Ultrasound*

- Obstet Gynecol.* 2015;45(3):358-362. [https://doi.org/ 10.1002/uog.14742](https://doi.org/10.1002/uog.14742)
5. Glushkov AN, Polenok EG, Anosova TP, Savchenko YaA, Bakanova ML, Minina VI, Mun SA, Larin SA, Kost'anko MV. Serum Antibodies to Benzo[a]pyrene and Chromosomal Aberrations in Lymphocytes Peripheral Blood at the Workers of Coal Processing Enterprise. Glushkov, A. N. Syvorotochnye antitela k benzo[a]pirenu i hromosomnye aberracii v limfocitah perifericheskoy krovi u rabochih uglepererabatyvayushchego predpriyatiya. *Russian Journal of Immunology.* 2011;5(1):39-44. (In Russ).
 6. Warth B, Preindl K, Manser P, Wick P, Marko D, Buerki-Thurnherr T. Transfer and Metabolism of the Xenoestrogen Zearalenone in Human Perfused Placenta. *Environ Health Perspect.* 2019;127(10):107004. [https://doi.org/ 10.1289/EHP4860](https://doi.org/10.1289/EHP4860)
 7. Ewa B, Danuta MS. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *J Appl Genet.* 2017;58(3):321-330. [https://doi.org/ 10.1007/s13353-016-0380-3](https://doi.org/10.1007/s13353-016-0380-3)
 8. Artymuk NV, Chervov VO, Danilova LN, Polenok EG, Zotova O. Threshold values of antibodies to estrogen, progesteron and benzo [a]pyrene as a risk factor for the development of endometriosis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 2021;42(3):285-289. [https://doi.org/ 10.1515/hmbci-2020-0056](https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0056).
 9. Rekha Devi PV, Diggs DL, Huderson AC, Harris KL, Archibong AE, Ramesh A. Metabolism of the environmental toxicant benzo(a)pyrene by subcellular fractions of human ovary. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33(2):196-202. [https://doi.org/ 10.1177/0960327113489050](https://doi.org/10.1177/0960327113489050).
 10. Artymuk NV, Elizarova NN, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Chernyaeva VI. Peculiarities of pregnancy and delivery, the state of newborns in case of premature rupture of membranes and preterm pregnancy. *Gynecology.* 2016; 18(1):64-67. (In Russ).
 11. Elizarova NN, Artymuk NV, Polenok EG. The Effect of Progestagens on Immunological Risk Factors of Preterm Birth. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(4):26-31. (In Russ). [https://doi.org/ 10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31](https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-26-31) 2019
 12. Artymuk NV, Elizarova NN, Polenok EG. The Role of antibodies to steroid hormones and chemical carcinogen benzo[a]pyrene in preterm prelabour rupture of membranes. *JOJ Case Stud.* 2017;5(3):555665. [https://doi.org/ 10.19080/JOJCS.2017.05.555665](https://doi.org/10.19080/JOJCS.2017.05.555665)

Сведения об авторах

Беглов Дмитрий Евгеньевич, главный врач ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21а), заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: сбор и статистическая обработка материала, написание статьи, полная ответственность за содержание.
ORCID: 0000-0003-3871-5450

Артмук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

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, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.
ORCID: 0000-0001-5570-1988

Статья поступила: 21.03.2022 г.

Принята в печать: 31.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Dmitry E. Beglov, MD, Chief Executive Officer, Atamanov Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-3871-5450

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Prof. Oksana N. Novikova, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-5570-1988

Received: 21.03.2022

Accepted: 31.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-45-55>

ОПЫТ РАСЧЕТА ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПОРОГОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

БОТВИНКИН А.Д.^{1*}, КРАВЧЕНКО Н.А.¹, БАЯНОВА Т.А.¹, ХАКИМОВА М.И.², ГАВРИЛОВА Т.А.³, ЛИХАНОВА Н.А.⁴

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

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области», г. Иркутск, Россия

³Министерство здравоохранения Иркутской области, г. Иркутск, Россия

⁴Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, г. Иркутск, Россия

Резюме

Цель. Рассчитать эпидемические пороги инцидентности внебольничной пневмонии (ВП) по данным регионального мониторинга и оценить возможность их использования для выявления аномалий внутригодовой динамики заболеваемости.

Материалы и методы. Проведено «срезовое» эпидемиологическое исследование по материалам санитарно-эпидемиологической службы Иркутской области за 2013–2020 гг. Для расчета эпидемических порогов использовали сведения за 2013–2018 гг. о впервые выявленных случаях заболевания ВП по календарным неделям. Аналогичные данные за 2019 и 2020 гг. использовали для ретроспективного сопоставления с пороговыми показателями.

Результаты. В статье описан оригинальный подход к расчету эпидемических порогов впервые выявленной заболеваемости по данным мониторинга ВП, который после 2011 г. проводится во всех субъектах Российской Федерации. Определение эпидемических порогов инцидентности ВП основано на расчете медианы и квартилей (Q3 и Q1) по календарным неделям и интервалам в 4 недели,

дифференцированно для совокупного населения, детей (0–17 лет), взрослых трудоспособного возраста (18–64 года) и пенсионеров (65 лет и более) в показателях на 100000 населения. При сравнении с верхним эпидемическим порогом (Q3) выявлены изменения в сезонной динамике заболеваемости ВП в 2019 и 2020 гг., ассоциированные с распространением гриппа, COVID-19, и эпидемией не установленной точно этиологии, преимущественно среди детей.

Заключение. Методика расчета эпидемических порогов заболеваемости ВП может быть использована в работе санитарно-эпидемиологической службы, в том числе при проведении синдромного надзора за эмерджентными инфекциями.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, инцидентность, эпидемические пороги, ретроспективный анализ.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Ботвинкин А.Д., Кравченко Н.А., Баянова Т.А., Хакимова М.И., Гаврилова Т.А., Лиханова Н.А. Опыт расчета эпидемических порогов заболеваемости внебольничной пневмонией. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 45-55. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-45-55>

*Корреспонденцию адресовать:

Ботвинкин Александр Дмитриевич, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru
© Ботвинкин А.Д. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CALCULATION OF EPIDEMIC THRESHOLDS FOR INCIDENCE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

ALEXANDER D. BOTVINKIN^{1*}, NATALIA A. KRAVCHENKO¹, TATIANA A. BAYANOVA¹, MARYANA I. KHAKIMOVA²,
TATIANA A. GAVRILOVA³, NADEZHDA A. LIKHANOVA⁴

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

²Center for Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk Region, Irkutsk, Russian Federation

³Ministry of Healthcare of the Irkutsk Region, Irkutsk, Russian Federation

⁴Department of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Irkutsk Region, Irkutsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To calculate epidemic incidence thresholds for community-acquired pneumonia in the Irkutsk Region and to identify irregularities in the annual incidence trends.

Materials and Methods. We carried out a cross-sectional epidemiological study evaluating the relevant data from the Irkutsk Region during 2013-2020. To calculate the epidemic thresholds, we used weekly information for 2013-2018 about newly diagnosed cases of community-acquired pneumonia. Similar data for 2019 and 2020 were used for retrospective comparison with the calculated thresholds.

Results. Computation of the community-acquired pneumonia epidemic incidence thresholds is based on the weekly and 4-week calculation of the median and quartiles (Q_1 ; Q_3), which is conducted differentially for the total popula-

tion, children (≤ 17 years of age), working adults (18-64 years of age) and pensioners (≥ 65 years of age) per 100,000 population. When compared with the upper epidemic threshold (Q_3), seasonal changes in the incidence of community-acquired pneumonia have been revealed in 2019 and 2020; they were associated with the spread of influenza, COVID-19, and an epidemic of unknown origin which was observed mostly among children.

Conclusion. Calculation of epidemic thresholds for the incidence of community-acquired pneumonia can be used in epidemiological surveillance.

Keywords: community-acquired pneumonia, incidence, epidemic threshold, retrospective analysis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexander D. Botvinkin, Natalia A. Kravchenko, Tatiana A. Bayanova, Maryana I. Khakimova, Tatiana A. Gavrilova, Nadezhda A. Likhanova. Calculation of epidemic thresholds for incidence of community-acquired pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 45-55. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-45-55>

***Corresponding author:**

Dr. Alexander D. Botvinkin, 1, Krasny Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru

© Alexander D. Botvinkin et al.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу широко распространенных заболеваний инфекционной природы. До пандемии COVID-19 в Российской Федерации (РФ) ВП регистрировалась с частотой 350–500 на 100000 населения, но в 2020 г. этот показатель увеличился в 3,5 раза в сравнении с 2019 г. и достиг 1865,2 [1,2]. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности от пневмо-

ний регистрируются среди детей первых лет жизни и в старших возрастных группах взрослого населения [1,3]. Значительная часть ВП обусловлена пневмококком и стафилококками, но подъемы заболеваемости ВП наблюдаются во время эпидемий гриппа и других острых респираторных инфекции [4–6]. Показатели заболеваемости ВП резко возросли на фоне пандемии COVID-19 [2].

Тяжелые острые респираторные инфекции

(ТОРИ) и атипичные пневмонии, как одна из клинических форм ТОРИ, на протяжении многих лет являются объектом синдромного мониторинга с целью выявления возбудителей «новых» инфекций и чрезвычайных ситуаций эпидемиологического характера [7,8]. Особого внимания заслуживает опыт обнаружения и расшифровки вспышек атипичной пневмонии в Китае, сопровождавшихся глобальным распространением новых коронавирусов [9,10]. Возбудители, ассоциированные с ВП, передаются преимущественно воздушно-капельным путем, и по этой причине перспективы снижения заболеваемости ВП связаны с совершенствованием иммунопрофилактики [1,3]. Перечисленные обстоятельства определяют актуальность своевременного выявления подъемов заболеваемости ВП и как можно более ранней этиологической расшифровки.

Недельные эпидемические пороги широко используются в системе эпидемиологического надзора за гриппом и гриппоподобными заболеваниями. Для этого предложено несколько вариантов расчета порогов и базовых линий заболеваемости [11–13]. В РФ разработаны и регулярно обновляются методические рекомендации для применения этого подхода в практическом здравоохранении [14]. Материалы по заболеваемости ВП в РФ стали накапливаться в недельном формате с 2011 г. после введения мониторинга пневмоний в практику работы санитарно-эпидемиологической службы [1]. По отдельным субъектам РФ опубликованы статьи с анализом этих данных [15–17]. Во временных рекомендациях ВОЗ по надзору за COVID-19 обращается внимание на необходимость использования, адаптации и укрепления существующих систем эпидемиологического надзора за гриппоподобными заболеваниями и ТОРИ, особенно на субнациональном уровне [18].

Цель исследования

Расчет эпидемических порогов инцидентности ВП по недельным данным регионального мониторинга и оценка возможности их использования для выявления аномалий внутригодовой динамики заболеваемости.

Материал и методы

Проведено «срезовое» эпидемиологическое исследование по данным еженедельного мониторинга ВП в Иркутской области за 2013–2020 гг. Для расчета эпидемических порогов исполь-

зовали сведения за 2013–2018 гг. о впервые выявленных случаях заболевания ВП из оперативных сводок «Мониторинг за зарегистрированными внебольничными пневмониями» регионального Центра гигиены и эпидемиологии, заполняемых на основании информации из медицинских организаций. Аналогичные данные за 2019 и 2020 гг. использовали для сопоставления с рассчитанными пороговыми показателями. Для сравнения заболеваемости ВП (J12–J16, J18) по годам на этапе выбора периода для расчета эпидемических порогов использовали статистические данные формы 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

Исходные недельные данные по числу зарегистрированных случаев сгруппированы в таблицах Excel по годам и когортам населения: совокупное население; дети 0–17 лет; взрослое трудоспособное население 18–64 года; взрослые пенсионного возраста 65 лет и старше, раздельно по Иркутской области и г. Иркутску. Расчеты выполнены в двух вариантах: по календарным неделям и по укрупненным периодам времени продолжительностью в 4 недели (всего 13 периодов в год). В первом случае за 6 лет для каждой календарной недели рассчитывали медиану (Me) и квартили Q1 и Q3 (число вариантов = 6). Во втором случае эти же показатели рассчитывали за 4 недели (число вариантов = 24). Полученные величины пересчитаны в интенсивные показатели на 100000 соответствующих групп населения. За верхний эпидемический порог принимали инцидентность на уровне третьего квартиля (Q3). С ним сравнивали фактические показатели инцидентности ВП за 2019 и 2020 гг.

Для оценки связи различных показателей заболеваемости по календарным неделям использовали коэффициент корреляции Спирмена. Все расчеты выполнены в программе MS Excel (версия 2010). При оценке типа распределения и статистической интерпретации расчетов медианы и квартилей руководствовались пособием И.В. Жильцова с соавт. [19].

Результаты и обсуждение

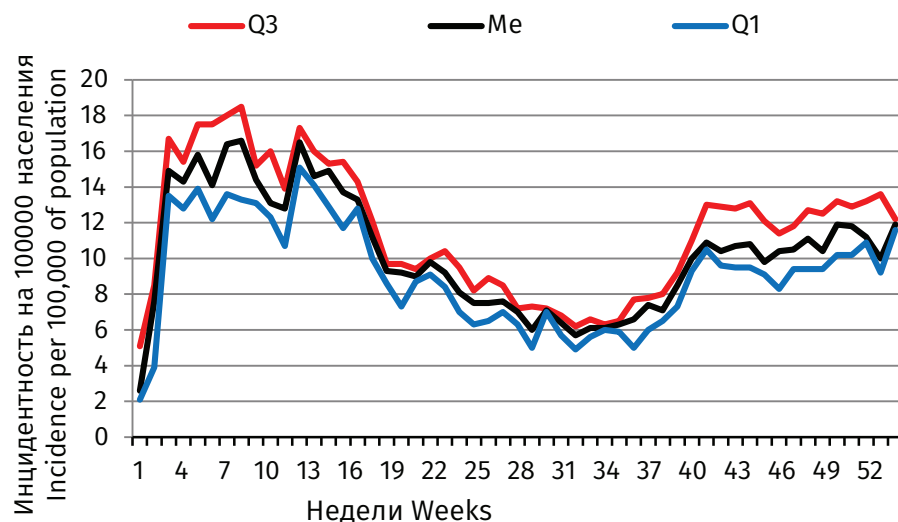
В 2013–2018 гг. инцидентность ВП в Иркутской области по данным формы 2 колебалась от 491,5 до 591,2 на 100000 совокупного населения в год (Me = 541,4). Это послужило основанием для расчета эпидемических порогов за период с «обычным» уровнем заболеваемости и колебаниями показателей по годам в преде-

Рисунок 1.

Медиана, верхний (Q3) и нижний (Q1) эпидемические пороги заболеваемости внебольничной пневмонией совокупного населения по календарным неделям (2013–2018 гг.)

Figure 1.

Median, upper (Q3), and lower (Q1) epidemic thresholds for the weekly incidence of community-acquired pneumonia in the total population (2013–2018)



лах $\pm 25\%$ от медианы. В 2019 г. инцидентность ВП возросла до 785,8, а в 2020 г. достигла максимальных значений за анализируемый период – 1443,5 на 100000 населения. Прирост в сравнении с медианой за 2013–2018 гг. составил 45,1 и 166,6%, соответственно.

На первом этапе рассчитана медиана с квантилями по неделям за 6 лет (2013–2018 гг.). Установлена прямая сильная корреляционная связь между медианами инцидентности ВП среди совокупного населения в Иркутской области и в г. Иркутске по календарным неделям ($r=0,94$ $p<0,001$). В связи с этим в дальнейшем в статье анализировали материалы только по Иркутской области. Как и ожидалось, повышение показателей происходило в холодное время года, особенно, во второй половине зимы. Во время сезонных подъемов заболеваемости наблюдалось увеличение межквартильных размахов с максимальными значениями в период

с 4 по 10 недели; в летние месяцы существенно снижалась не только величина показателей, но и их вариабельность (рисунок 1).

На следующем этапе расчеты медианы и квантилей проведены по интервальным рядам данных с шагом в 4 недели. Наиболее высокие показатели заболеваемости характерны для детей; межквартильные размахи в этой возрастной группе были значительно выше, чем среди взрослых, особенно в период зимне-весеннего подъема (таблица 1).

Графики, построенные на основе этой таблицы, более наглядно демонстрировали тенденции изменения заболеваемости в разных группах населения за счет сглаживания колебаний недельных показателей. Кроме того, удалось нивелировать резкое занижение показателей регистрируемой заболеваемости в первые две недели года из-за новогодних праздников (рисунок 2).

Рисунок 2.

Медиана, верхний (Q3) и нижний (Q1) эпидемические пороги заболеваемости совокупного населения внебольничной пневмонией по интервалам в 4 недели (2013–2018 гг.)

Figure 2.

Median, upper (Q3), and lower (Q1) epidemic thresholds for the 4-week incidence of community-acquired pneumonia in the total population (2013–2018)

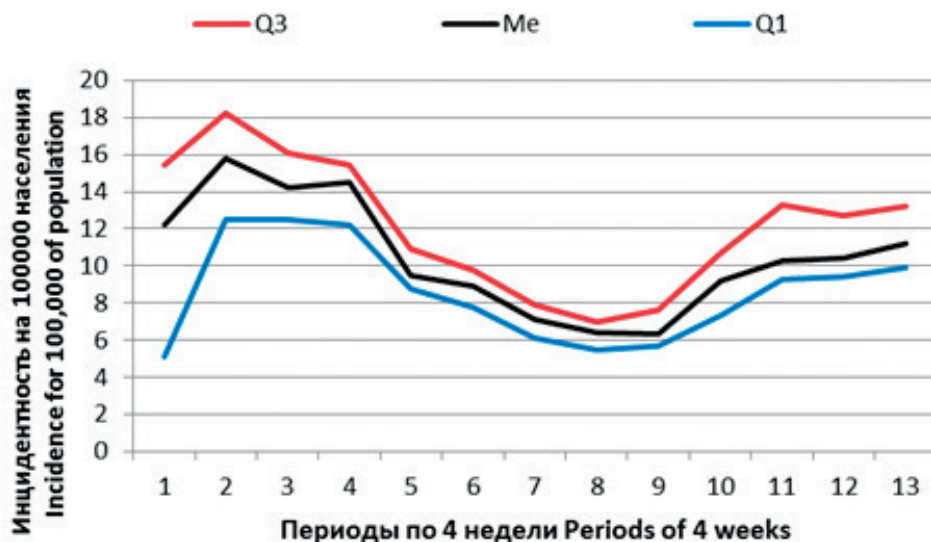


Таблица 1.

Эпидемические пороги заболеваемости ВП в Иркутской области по периодам в 4 недели и за год (медиана, 1-й и 3-й квартили за 2013-2018 гг.).

Table 1.

Epidemic thresholds for the 4-week and annual incidence of community-acquired pneumonia in the Irkutsk region. Median, upper (Q3) and lower (Q1) quartiles for 2013-2018.

Для того чтобы проверить как «работают» рассчитанные показатели, проведено их сравнение с данными мониторинга за 2019 и 2020 гг. По календарным неделям 2019 г. установлена прямая сильная корреляционная связь недельной инцидентности ВП с недельными медианами этого показателя среди совокупного населения Иркутской области за 2013–2018 гг. ($r=0,8$ $p<0,001$), что указывало на сходство сезонных колебаний заболеваемости. В 2020 г. корреляционная связь аналогичных показателей выражена значительно слабее ($r=0,37$ $p=0,006$) из-за резкого изменения фактических показателей заболеваемости во второй половине этого года.

Для выявления отклонений в сезонной динамике инцидентности ВП в разных группах населения в 2019 и 2020 гг. более показателен графический анализ по интервалам в 4 недели в сравнении с верхними эпидемическими порогами (Q3), приведенными в **таблице 1**.

Превышение эпидемического порога среди совокупного населения наблюдалось в 1-м квартале 2019 г., особенно в феврале. Второй затяжной подъем начался с осени, и превышение порогового уровня сохранялось с сентября 2019 г. по март 2020 г. В середине лета, в период обычного снижения заболеваемости ВП, пороговый уровень вновь был превышен, а с октября 2020 г. зафиксирован интенсивный рост инцидентности ВП с максимумом почти в 8 раз выше порогового значения (**рисунок 3**).

Кривая заболеваемости взрослых трудоспособного возраста в общих чертах повторяла график заболеваемости совокупного населения, но следует отметить, что инцидентность ВП была выше порогового уровня практически на протяжении двух последних лет, за исключением весны 2019 г. (**рисунок 4**).

Заболеваемость взрослых пенсионного возраста, напротив, почти не отличалась от порогового уровня до лета 2020 г., но в конце этого года прирост в этой когорте был более выражен, чем среди совокупного населения (**рисунок 5**).

Группы населения Population groups	Me, квартиль Median (Me) and quartiles (Q ₃ , Q ₁)	Показатели на 100 тыс. населения по периодам в 4 недели 4-week incidence rates per 100,000 population													
		1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40	41-44	45-48	49-52 (53)	Всего за год Total per year
Совокупное население Total population	Q ₃	15,4	18,2	16,1	15,4	10,9	9,8	7,9	7,0	7,6	10,7	13,3	12,7	13,2	613,9
	Me	12,2	15,8	14,2	14,5	9,5	8,9	7,1	6,4	6,3	9,2	10,3	10,4	11,2	532,7
	Q ₁	5,1	12,5	12,5	12,2	8,8	7,8	6,1	5,5	5,7	7,3	9,3	9,4	9,9	481,1
Дети (0-17 лет) Children (≤ 17 years of age)	Q ₃	25,3	34,3	26,9	23,6	18,6	16,6	9,7	8,3	10,1	14,1	19,7	22,2	24,6	939,1
	Me	18,9	28,4	23,4	22,6	15,5	11,6	8,4	6,7	7,4	12,7	16,9	18,4	20,4	867,8
	Q ₁	5,8	23,7	17,9	20,3	11,6	8,4	6,6	5,6	4,9	9,9	14,7	15,9	17,5	782,0
Взрослые (18-64 лет) Working adults (18-64 years of age)	Q ₃	11,6	12,4	12,4	12,2	8,5	7,9	7,3	6,6	6,3	9,7	11,1	9,4	9,7	462,1
	Me	7,9	10,1	10,1	11,4	6,3	6,6	6,1	6,1	5,5	7,4	8,5	7,4	8,2	393,3
	Q ₁	2,9	8,9	8,2	8,2	5,4	5,7	5,2	4,8	5,0	5,8	7,1	6,6	7,6	374,8
Взрослые (65 +) Pensioners (≥ 65 years of age)	Q ₃	15,3	18,3	20,4	17,0	12,1	12,1	9,7	9,3	9,5	13,0	12,7	11,1	12,1	666,0
	Me	9,3	16,0	17,0	15,3	10,0	10,1	8,0	8,1	7,9	9,4	9,8	9,6	10,7	577,9
	Q ₁	5,4	13,0	13,4	14,1	9,0	9,1	6,3	6,3	6,1	7,1	7,9	7,5	9,0	493,0

Рисунок 3.

Сравнение заболеваемости внебольничной пневмонией совокупного населения в 2019–2020 гг. с верхними эпидемическими порогами (Q3, 2013–2018) по периодам в 4 недели

Figure 3.

Comparison of the 4-week incidence of community-acquired pneumonia in the total population in 2019–2020 with the respective upper epidemic thresholds (Q3, 2013–2018)

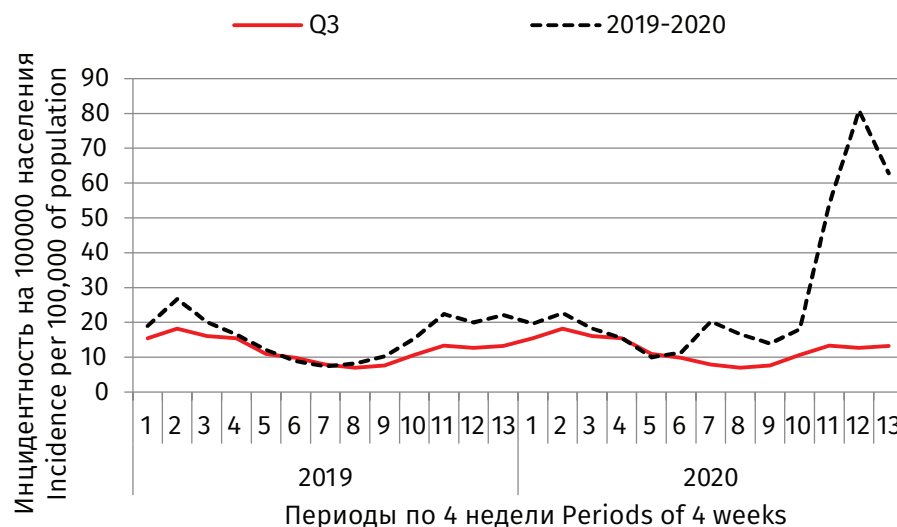


Рисунок 4.

Сравнение заболеваемости внебольничной пневмонией взрослых трудоспособного возраста в 2019–2020 гг. с верхними эпидемическими порогами (Q3, 2013–2018) по периодам в 4 недели

Figure 4.

Comparison of the 4-week incidence of community-acquired pneumonia in working adults in 2019–2020 with the respective upper epidemic thresholds (Q3, 2013–2018)

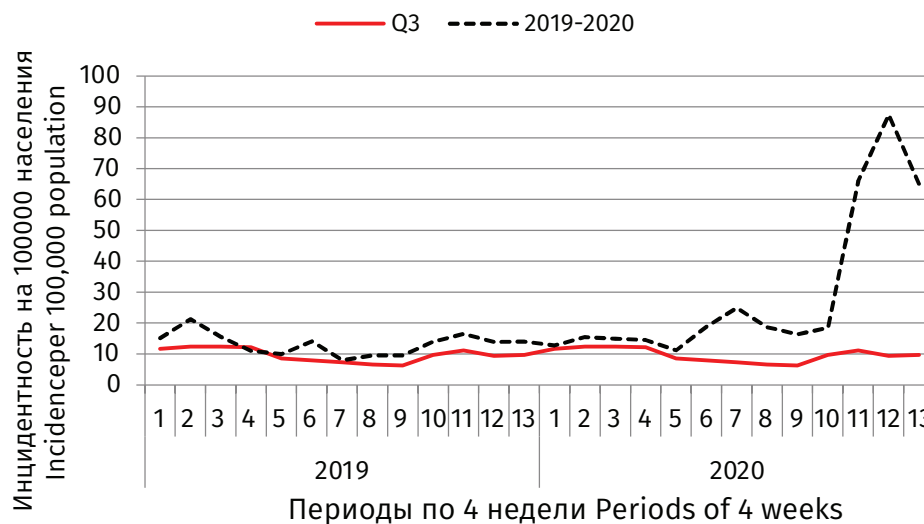
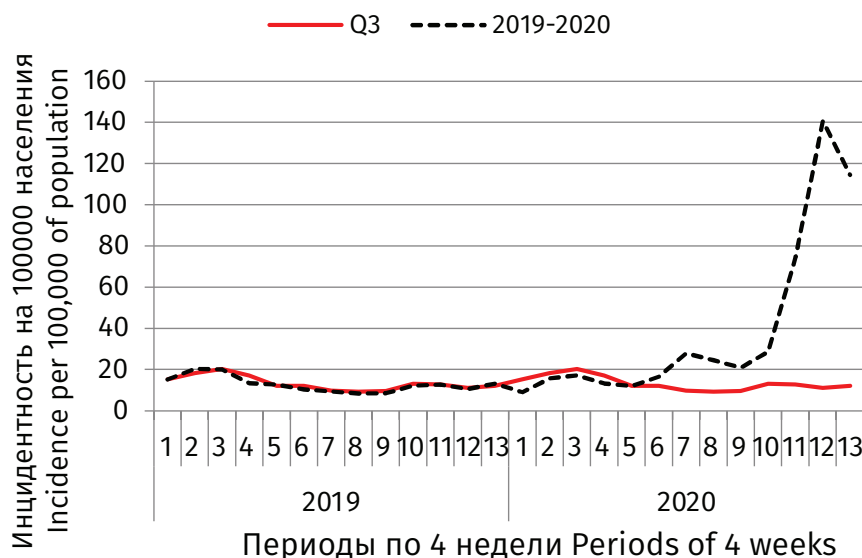


Рисунок 5.

Сравнение заболеваемости внебольничной пневмонией взрослых пенсионного возраста в 2019–2020 гг. с верхними эпидемическими порогами (Q3, 2013–2018) по периодам в 4 недели

Figure 5.

Comparison of the 4-week incidence of community-acquired pneumonia in pensioners in 2019–2020 with the respective upper epidemic thresholds (Q3, 2013–2018)



Наиболее существенными особенностями отличалась динамика заболеваемости детей, начиная с середины 2019 г. Инцидентность ВП среди детского населения стала превышать пороговый уровень с конца лета, и сохранялась на высоком уровне с ноября 2019 г. по январь 2020 г., включительно. С весны 2020 г. заболеваемость упала ниже верхнего эпидемического порога и сохранялась на необычно низком уровне осенью и в начале зимы (**рисунок 6**). В этот период показатели даже вышли за пределы Q1 (**таблица 1**).

При информационном поиске в Google Scholar, PubMed и других базах данных по ключевым словам «эпидемические пороги и внебольничная пневмония» и «epidemic thresholds and community-acquired pneumonia» научные публикации не обнаружены. В то же время опубликовано много работ, в которых рассматриваются вопросы сезонной и многолетней динамики заболеваемости ВП, как правило, в сопоставлении с заболеваемостью гриппом, ОРВИ и ТОРИ [4-6,11].

Нами предложена оригинальная методика расчета эпидемических порогов заболеваемости ВП в недельном формате и по интервалам в 4 недели. При вычислении порогов предпочтение отдано расчету медианы, так как вариационный ряд исходных данных значительно отклонялся от нормального распределения и был бимодальным. В отличие от гриппа, не требовалось исключать недели с эпидемическим уровнем заболеваемости, поскольку размах сезонных колебаний заболеваемости ВП за период, и выбранный для расчета порогов, не превышали 25% от медианы. Использо-

вание интервальных рядов данных с группировкой по 4 недели позволило не только улучшить наглядность графиков, но и повысило статистическую значимость рассчитанных величин. Известно, что доверительные интервалы медианы и квартилей зависят от численности вариационного ряда (n) [19]. Для иллюстрации приводим примеры расчета 95% доверительных интервалов (95%ДИ) для Q3 за период года с наиболее высокими межквартильными размахами (недели 4-8) по ряду данных за одну неделю и за период в 4 недели. В первом случае 95%ДИ выходили за пределы вариационного ряда: значения крайних вариантов составили 0,2–8,8 ($n=6$, по числу лет). Во втором случае при численности вариационного ряда в 4 раза больше ($n=6 \times 4 = 24$) 95% ДИ для Q3 оставались в пределах ряда (13,8–22,2). В действующих методических рекомендациях предлагается считать эпидемическим подъемом превышение порогового уровня заболеваемости гриппом и ОРВИ на 20% и более за неделю [14]. Вряд ли такой подход применим и может быть статистически обоснован для ВП с учетом более низких темпов прироста заболеваемости. Полагаем, что сам факт изменения тенденции в динамике показателей за период в 4 недели, установленный по таблицам или графически при сравнении с пороговыми значениями, должен служить основанием для проведения дополнительных исследований, в том числе для ретроспективного анализа по отдельным неделям и стандартным возрастным группам.

Рассмотрим, насколько согласуются рассчитанные пороги с заболеваемостью ОРИ за последующий период времени. Превышение по-

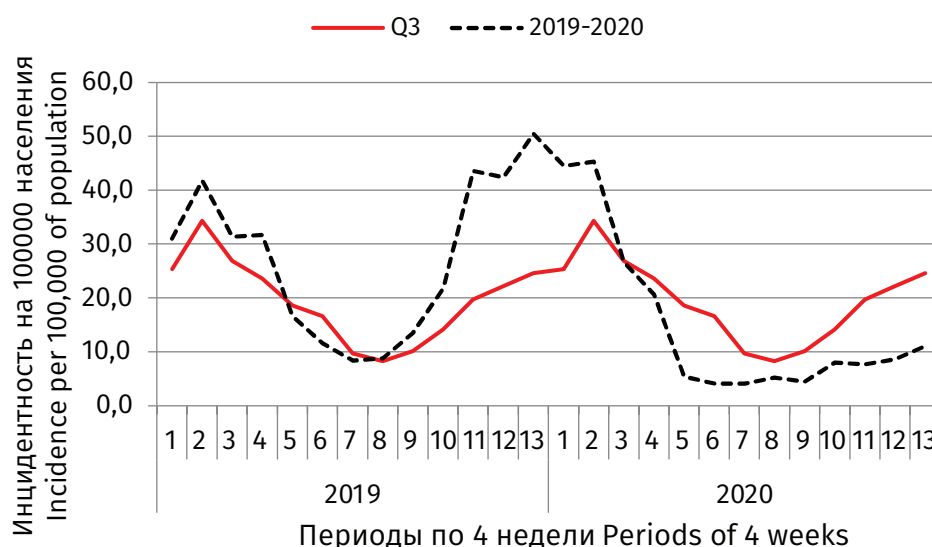


Рисунок 6.

Сравнение заболеваемости внебольничной пневмонией детей 0-17 лет в 2019–2020 гг. с верхними эпидемическими порогами (Q3, 2013–2018) по периодам в 4 недели

Figure 6.

Comparison of the 4-week incidence of community-acquired pneumonia in children in 2019–2020 with the respective upper epidemic thresholds (Q3, 2013–2018)

рогового уровня по ВП в начале 2019 г. во всех когортах населения, кроме пенсионеров, очевидно, было обусловлено гриппом. По данным санитарно-эпидемиологической службы, в 2019 г. заболеваемость гриппом возросла в 4,3 раза с максимумом на 6 неделе. При этом установлено доминирование вируса гриппа H1N1 2009 [20]. Причины затяжного подъема заболеваемости ВП с осени 2019 г. менее понятны. Известно, что за год число заболевших возросло на 35,8%, но в 72,8% случаев этиология пневмоний не была установлена [20]. Сравнение с пороговыми значениями показывает, что рост заболеваемости произошел преимущественно за счет детского населения (рисунк 6).

В связи с этим более детально проанализирована возрастная структура заболеваемости и оказалось, что в сентябре–ноябре наблюдался кратный прирост среди детей школьного возраста. В декабре заболеваемость в этой когорте детей начала снижаться, но зато стали чаще болеть дошкольники, среди которых значительного прироста заболеваемости осенью не наблюдалось. Известно, что преобладание детей школьного возраста характерно для микоплазменной пневмонии [21]. Однако убедительные лабораторные доказательства этиологии осеннего подъема заболеваемости ВП в 2019 г. отсутствуют.

Наиболее актуальны аномалии в динамике заболеваемости ВП в 2020 г. на фоне распространения SARS-Cov-2. Первые случаи COVID-19 были подтверждены в Иркутской области в конце марта 2020 г., и в последующем зафиксировано две «волны» заболеваемо-

сти – в середине лета и во второй половине года – с сентября по ноябрь [22]. В первые два месяца после выявления SARS-Cov-2 (8–11 недели) заболеваемость ВП совокупного населения практически не отличалась от верхнего эпидемического порога (рисунк 7).

Однако уже в феврале–марте сформировалась диспропорция показателей заболеваемости ВП детей и взрослых: наметилась тенденция превышения эпидемического порога по взрослым трудоспособного возраста, а кривая заболеваемости детей опустилась ниже Q3 (рисунки 4,6). Эти тенденции в дальнейшем сохранялись, и колебания инцидентности ВП заболеваемости во второй половине года были явно связаны с динамикой новой коронавирусной инфекцией [22]. Таким образом, при ретроспективном сопоставлении заболеваемости острыми респираторными инфекциями с рассчитанными пороговыми значениями инцидентности ВП продемонстрирована возможность их использования для выявления сигнальных признаков ухудшения эпидемиологической ситуации. Следует обращать внимание не только на превышение эпидемических порогов, но и на изменения в динамике заболеваемости по возрастным группам.

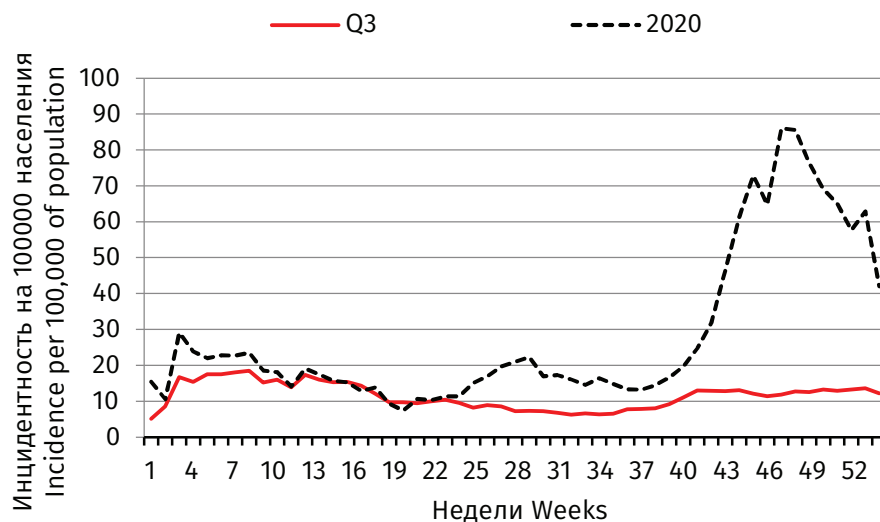
Ограничения в применении методики обусловлены влиянием на недельные показатели заболеваемости таких вмешивающихся факторов, как изменения в системе диагностики и регистрации ВП. В Иркутской области и в РФ в целом после 2011 г. происходил постепенный рост показателей заболеваемости ВП в форме 2 за счет улучшения передачи информации из ме-

Рисунок 7.

Сравнение заболеваемости совокупного населения внебольничной пневмонией в 2020 г. с верхним эпидемическим порогом (Q3, 2013–2018) по неделям.

Figure 7.

Comparison of the weekly incidence of community-acquired pneumonia in the total population in 2019–2020 with the respective upper epidemic thresholds (Q3, 2013–2018)



дицинских организаций [1,15]. По-видимому, это одна из причин незначительного равномерного превышения фактической заболеваемости взрослого населения (наиболее многочисленной когорты) над пороговым уровнем на протяжении всего 2019 г. (рисунок 4). Данные оперативных форм для мониторинга ВП в Иркутской области завышены на 6,1–13,9%, в сравнении с данными формы 2, так как в статистические сводки случаи заболевания включались уже после уточнения диагнозов. Частота подтверждения пневмонии могла измениться после начала пандемии новой коронавирусной инфекций из-за более широкого использования компьютерной томографии для диагностики пневмоний, но полагаем, что на конфигурацию графиков заболеваемости ВП во второй половине 2020 г. это существенно не повлияло. В перспективе потребуется периодический «перерасчет» эпидемических порогов в связи с возрастающим вкладом COVID-19 в заболеваемость ТОРИ.

Заключение

Методика расчета эпидемических порогов заболеваемости по данным недельного мониторинга ВП может быть полезным инструментом в оперативной работе санитарно-эпидемиологической службы, в том числе при проведении синдромного надзора за эмерджентными инфекциями. При ретроспективном сравнении с верхним эпидемическим порогом (Q3) выявлены аномальные изменения в сезонной динамике заболеваемости ВП в 2019 и 2020 гг., ассоциированные с распространением гриппа, COVID-19, и эпидемией точно не установленной этиологии, преимущественно среди детей.

Благодарности: авторы признательны К.В. Букшуку, И.В. Ерошенко за техническую помощь в компьютерной обработке базы данных недельной заболеваемости ВП.

Литература :

1. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Омариев З.М. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний. *Инфекционные болезни: Новости, Мнения, Обучение*. 2019;8(2(29)):43-48. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12005>
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. Ссылка активна на 15.03.2022. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266
3. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018;1:22-28. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890122-26>
4. Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Воронцова В.А., Уварова А.В. Заболеваемость гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмонией населения Центрального административного округа г. Москвы и вакцинопрофилактика в 2012-2016 гг. *Пульмонология*. 2017;27(6):732-739. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739>
5. Даниленко Д.М., Соминина А.А., Комиссаров А.Б., Писарева М.М., Столяров К.А., Мусаева Т.Д., Едер В., Бакаев М.И., Комиссарова К.С., Иванова А.А., Фадеев А.В., Смородинцева Е.А., Рожкова Е.Г., Гужов Д.А., Венев Е.В., Дондурей Е.А., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Тимонина В.С., Головачева Е.Г., Курская О.Г., Шестопалов А.М., Алимов А.В., Леленкова Е.В., Лизнов Д.А. Этиология тяжелой острой респираторной вирусной инфекции в эпидемические сезоны 2015-2020 гг. *Терапия*. 2021;7(4(46)):7-17. <https://doi.org/10.18565/Therapy/2021.4.7-17>
6. Смирнова С.С., Леленкова Е.В., Маркарян А.Ю., Вялых И.В., Алимов А.В. Клинико-эпидемиологическая и этиологическая характеристика тяжелых острых респираторных инфекций у госпитализированных пациентов. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):64-70. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-64-70>
7. Lazarus R, Kleinman KP, Dashevsky I, DeMaria A, Platt R. Using automated medical records for rapid identification of illness syndromes (syndromic surveillance): the example of lower respiratory infection. *BMC Public Health*. 2001;1(9). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-1-9>
8. Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями как одно из направлений биологической безопасности. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013;4:24-27.
9. Xiang N, Song Y, Wang Y, Wu J, Millman AJ, Greene CM, Ding Z, Sun J, Yang W, Guo G, Wang R, Guo P, Ren Z, Gong L, Xu P, Zhou S, Lin D, Ni D, Feng Z, Li Q. Lessons from an active surveillance pilot to assess the pneumonia of unknown etiology surveillance system in China, 2016: the need to increase clinician participation in the detection and reporting of emerging respiratory infectious diseases. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):770. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4345-0>
10. Zhu H, Wang Q, Zhang T, Liu X, Dai R, Wu P, Bai G, Wang Y, Zhou P, Luo L. Initial public-health emergency response to SARS and COVID-19 pandemics in Mainland China: A retrospective comparative study. *Risk Manag Health Policy*. 2021;14:4199-4209. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S324431>
11. Соминина А.А., Смородинцева Е.А., Столяров К.А., Мельникова А.А. Совершенствование системы надзора за гриппом в Российской Федерации: основные результаты сигнального надзора за гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):7-15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-7-15>
12. Карпова Л.С., Соминина А.А., Даниленко Д.М., Волик К.М., Леоненко В.Н. Оценка эффективности базовых линий и порогов интенсивности эпидемий по результатам традиционного надзора за гриппом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(4):4-13. <https://10.31631/2073-3046-2019-18-4-4-13>
13. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, Snacken R, Beauté J, Jorgensen P, Ortiz de Lejarazu R, Domégan L, Mossong J, Nielsen J, Born R, Larrauri A, Brown C. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9(5):234-246. <https://doi.org/10.1111/irv.12330>
14. Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации. МР 3.1.2.0118-17. Ссылка активна на 15.03.2022 г. <https://docs.cntd.ru/document/555652160>
15. Кравченко Н.А., Гаврилова Т.А., Хакимова М.И., Казанова В.Б., Васильева Е.И., Ботвинкин А.Д. Опыт сравнительного анализа заболеваемости пневмониями и острыми респираторными инфекци-

- ями верхних дыхательных путей после внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(1):96-104. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-96-104>
16. Кузовникова Е.Ж., Девятков М.Ю., Сергеев В.И., Овчинников К.В. Эпидемиологические проявления заболеваемости внебольничной пневмонией за период с момента введения официальной регистрации случаев. *Санитарный врач*. 2019;(10):15-20.
 17. Блох А.И., Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В., Лазарев И.И. Эпидемиологический 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>
 18. ВОЗ. *Эпидемиологический надзор за COVID-19*. Временные рекомендации от 14 февраля 2022 г. Ссылка активна на 15.03.2022 г. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352033/WHO-2019-nCoV-Surveillance-Guidance-2022.1-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 19. Жильцов И.В., Семенов В.М., Зенькова С.К. *Основы медицинской статистики*. Дизайн биомедицинских исследований. Практическое руководство. Витебск: ВГМУ, 2014. 154 с.
 20. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2019 году*: Государственный доклад. Иркутск: 2020. Ссылка активна на 15.03.2022 http://38.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=d8c9d2b4-8d86-4691-ac69-e8c1ae0af5bf&groupId=130642
 21. Бриткова Т.А., Гудовских Н.В., Чупина М.С. Сравнительная характеристика типичной и атипичной (микоплазменной) пневмонии у детей. *Детские инфекции*. 2021;20(2):57-59. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-57-59>
 22. Балахонов С.В., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Брюхова Д.Д., Киселева Н.О., Корытов К.М., Войткова В.В., Пережогин А.Н., Чеснокова М.В., Гаврилова Т.А., Селедцов А.А. Динамика изменений популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у жителей Иркутской области в условиях пандемии COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(2):12-17. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-12-17>

References:

1. Popova AY, Yezhlova EB, Demina YuV, Omariyev ZM. Epidemiology and prevention of community-acquired pneumonia. *Infectious Diseases. News, Opinions, Trainings*. 2019; (2(29)):43. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12005>
2. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году*: Государственный доклад. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, 2021. (In Russ). Available in: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266 Accessed: 16 March, 2022.
3. Bilichenko TN, Chuchalin AG. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(1):22-28. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/terarkh201890122-26>
4. Gruzdeva OA, Bilichenko TN, Vorontsova VA, Uvarova A.V. Morbidity of influenza, other acute respiratory viral infections and pneumonia in population of the central district of Moscow, 2012 - 2016, and vaccine prevention. *Pulmonology*. 2017;27(6):732-739. (In Russ). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739>
5. Danilenko DM, Sominina AA, Komissarov AB, Pisareva MM, Stolyarov KA, Musayeva TD, Yeder V, Bakayev MI, Komissarova KS, Ivanova AA, Fadeyev AV, Smorodintseva EA, Rozhkova EG, Guzhov DA, Venev EV, Dondurey EA, Afanas'yeva OI, Obraztsova EV, Timonina VS, Golovacheva EG, Kurskaya OG, Shestopalov AM, Alimov AV, Lelenkova EV, Lioznov DA. Etiology of severe acute respiratory viral infection during the epidemic seasons 2015-2020. *Therapy*. 2021;7(4(46)):7-17. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/Therapy/2021.4.7-17>
6. Smirnova SS, Lelenkova YeV, Markaryan AY, Vyalykh IV, Alimov AV. Clinical, epidemiological and etiological features of severe acute respiratory infections in hospitalized patients. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):64-70. (In Russ). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-64-70>
7. Lazarus R, Kleinman KP, Dashevsky I, DeMaria A, Platt R. Using automated medical records for rapid identification of illness syndromes (syndromic surveillance): the example of lower respiratory infection. *BMC Public Health*. 2001;1:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-1-9>
8. Onishchenko GG, Yezhlova EB, Demina YuV. Epidemiological surveillance over community-acquired pneumonia as one of the means for biological safety provision. Epidemiological surveillance of community-acquired pneumonia as one of the areas of biological safety. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2013;4:24-27. (In Russ).
9. Xiang N, Song Y, Wang Y, Wu J, Millman AJ, Greene CM, Ding Z, Sun J, Yang W, Guo G, Wang R, Guo P, Ren Z, Gong L, Xu P, Zhou S, Lin D, Ni D, Feng Z, Li Q. Lessons from an active surveillance pilot to assess the pneumonia of unknown etiology surveillance system in China, 2016: the need to increase clinician participation in the detection and reporting of emerging respiratory infectious diseases. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):770. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4345-0>
10. Zhu H, Wang Q, Zhang T, Liu X, Dai R, Wu P, Bai G, Wang Y, Zhou P, Luo L. Initial public-health emergency response to SARS and COVID-19 pandemics in Mainland China: A retrospective comparative study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:4199-4209. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S324431>
11. Sominina AA, Smorodintseva EA, Stolyarov KA, Mel'nikova AA. Enhancement of the influenza Surveillance System in the Russian Federation: the Main Results of the Sentinel Surveillance for Influenza and other Acute Respiratory Viral Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):7-15. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-7-15>
12. Karpova LS, Sominina AA, Danilenko DM, Volik KM, Leonenko V.N. Evaluation of the Effectiveness of Baselines and Thresholds Intensity Epidemics, According to the Results of Traditional Surveillance for Influenza. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(4):4-13. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-4-13>
13. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, Snacken R, Beauté J, Jorgensen P, Ortiz de Lejarazu R, Domégan J, Nielsen J, Born R, Larrauri A, Brown C. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9(5):234-246. <https://doi.org/10.1111/irv.12330>
14. *Методика расчёта эпидемиологических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по суб"ектам Российской Федерации*. MR 3.1.2.0118-17. (In Russ). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/555652160> Accessed: 16 March, 2022.
15. Kravchenko NA, GavriloVA TA, Khakimova MI, Kazanova VB, Vasilyeva EI, Botvinkin AD. The Experience of a Comparative Analysis of the Incidence of Pneumonia and Acute Respiratory Infections of the Upper Respiratory Tract after the Introduction of a System of Epidemiological Monitoring of Pneumonia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):96-104. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-96-104>
16. Kuzovnikova EZ, Devyatkov MY, Sergeev VI, Ovchinnikov KV. Epidemiological manifestations related to the incidence of community-acquired pneumonia since the start of official registration of cases. *Санитарный врач*. 2019;10:15-20. (In Russ).
17. Blokh AI, Pen'yevskaya 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>
18. WHO. *Epidemiological surveillance of COVID-19*. Interim guidance dated February 14, 2022. (In Russ). Available in: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352033/WHO-2019-nCoV-Surveillance-Guidance-2022.1-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Accessed: 15 March 2022.
19. Zhiltsov IV, Semenov VM, Zenkova SK. *Fundamentals of medical statistics*. Biomedical research design. Practical guide. Vitebsk: VSMU; 2014. 154 pp. (In Russ).

20. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Irkutsk region in 2019: State report. Irkutsk: 2020. (In Russ). Available in: http://38.rosпотребнадзор.ru/c/document_library/get_file?uuid=d8c9d2b4-8d86-4691-ac69-e8c1ae0af5bf&groupId=130642 Accessed: 15 March 2022.
21. Britkova TA, Gudovskikh NV, Chupina MS. Comparative characteristics of typical and atypical (mycoplasma) pneumonia in children. *Children Infections*. 2021;20(2):57-59. (In Russ). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-57-59>
22. Balakhonov SV, Dubrovina VI, Pyatidesyatnikova AB, Briukhova DD, Kiseleva NO, Korytov KM, Voitkova VV, Perezhogin AN, Chesnokova MV, GavriloVA TA, Seledtsov AA. Dynamics of changes in population immunity to the SARS-CoV-2 virus in residents of the Irkutsk region in the context of the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(2):12-17. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-12-17>

Сведения об авторах

Ботвинкин Александр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).

Вклад в статью: идея исследования, написание рукописи.

ORCID: 0000-0002-1324-7374

Кравченко Наталья Александровна, ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).

Вклад в статью: расчеты, графики, написание рукописи.

ORCID: 0000-0001-9839-6629

Баянова Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).

Вклад в статью: расчеты, написание рукописи.

ORCID: 0000-0003-4289-3460

Хакимова Марьяна Ивановна, заведующая эпидемиологическим отделом ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (664047, Россия, г. Иркутск, ул. Трилиссера, д. 51).

Вклад в статью: сбор данных, написание рукописи.

ORCID: 0000-0003-2988-1414

Гаврилова Татьяна Анатольевна, заместитель начальника эпидемиологического отдела Министерства здравоохранения Иркутской области (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 29).

Вклад в статью: идея исследования, сбор данных, написание рукописи.

ORCID: 0000-0001-9212-6134

Лиханова Надежда Алексеевна, заведующая отделом эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Иркутской области (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 4).

Вклад в статью: сбор данных, коррекция рукописи

ORCID: 0000-0002-9250-2440

Статья поступила: 23.03.2022 г.

Принята в печать: 31.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexander D. Botvinkin, MD, DSc, Head of Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasny Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-1324-7374

Dr. Natalia A. Kravchenko, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasny Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9839-6629

Dr. Tatiana A. Bayanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasny Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4289-3460

Dr. Maryana I. Khakimova, MD, Head of the Department of Epidemiology, Center for Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk Region, Irkutsk, (51, Trilissera Street, Irkutsk, 664047, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-2988-1414

Dr. Tatiana A. Gavrilova, MD, Deputy Head of the Department of Epidemiology, Ministry of Healthcare of the Irkutsk Region (29, Karl Marx Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9212-6134

Dr. Nadezhda A. Likhonova, MD, Head of the Department of Epidemiological Surveillance, Department of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Irkutsk Region (4, Karl Marx Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-9250-2440

Received: 23.03.2022

Accepted: 31.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-56-64>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД С 1993 ПО 2019 ГГ.

МЕЛЬНИКОВА Е.Н.^{1,2*}, МАРЧЕНКО А.Н.¹

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

²ГБУЗ ТО "Центр профилактики и борьбы со СПИД", г. Тюмень, Россия

Резюме

Цель. Оценить эпидемиологические аспекты ВИЧ-инфекции на территории Тюменской области (ТО) в период с 1993 по 2019 гг.

Материалы и методы. Исследована заболеваемость ВИЧ-инфекцией населения ТО. С целью определения преобладающего пути передачи ВИЧ-инфекции в зависимости от этапа эпидемического процесса (ЭП) проведены расчеты, достоверность которых проверена с помощью критерия V – Крамера. Для определения динамики гендерного вовлечения лиц в ЭП проведен расчет критерия χ^2 Мак-Немара. Расчет критерия χ^2 Пирсона использован для определения статистически значимой связи определения возрастных групп инфицирования и путей передачи ВИЧ-инфекции. Статистические результаты вычисления линейной корреляции считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Для ЭП ВИЧ-инфекции на территории ТО с 1993 по 2019 гг. характерно наличие нескольких периодов развития: первый (с 1993 по 1997 гг.) – зафиксирован умеренный рост новых эпизодов инфицирования; второй (с 1998 по 2000 гг.) – отмечается выраженный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией; третий (с 2001 по 2005 гг.) – зафиксировано снижение числа новых случаев ВИЧ-инфекции; четвертый (с 2006 по 2016 гг.) – зарегистрирован постепенный рост числа случаев ВИЧ-инфекции; пятый (с 2017 по 2019 гг.) – охарактеризован снижением заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Среднее значение показателя заболеваемости с 1993 по 2019 гг. составило $67,35 \pm 7,6$ на 100 тыс. населения. Удельный вес женщин увеличился с 25% в 1993–1997 гг. до 40,5% в 2017–2019 гг.

Доля мужчин уменьшилась с 75% в 1993–1997 гг. до 59,5% в 2017–2019 гг. С 2004 г. отмечается снижение доли впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в возрастной группе до 29 лет с одновременным ростом доли инфицированных в более старших возрастных группах в 1,3 раза. С 2014 г. основная доля вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции регистрируется в группе от 30 до 34 лет. На современном этапе ЭП (2017–2019 гг.) смещение ВИЧ-инфицированных в старшие возрастные группы сохраняется: 35–39 лет (21,9%), 30–34 лет (21,8%), 40–44 лет (16,4%).

Заключение. Несмотря на снижение показателей заболеваемости в ТО в период с 2017 по 2019 гг. эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в регионе следует рассматривать как весьма напряженную. На современном этапе ЭП ВИЧ-инфекции в ТО характерно увеличение доли инфицирования половым путем до 62,5%, увеличением доли женщин до 40,5% и уменьшением числа мужчин до 59,5% по сравнению с предыдущими этапами, а также смещения ВИЧ-инфицированных в старшие возрастные группы – 30–39 лет. Составленная математическая модель прогнозирования ЭП ВИЧ-инфекции позволяет определить приоритетные направления профилактических мероприятий с целью снижения заболеваемости.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, частота, прогнозирование эпидемического процесса.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Мельникова Е.Н., Марченко А.Н. Эпидемиологические аспекты ВИЧ-инфекции на территории Тюменской области в период с 1993 по 2019 гг. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 56–64. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-56-64>

*Корреспонденцию адресовать:

Мельникова Елена Николаевна, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, e-mail: meinikova-elena@bk.ru

© Мельникова Е.Н., Марченко А.Н.

ORIGINAL RESEARCH

TRENDS IN HIV INFECTION INCIDENCE IN TYUMEN REGION FROM 1993 TO 2019

ELENA N. MELNIKOVA^{1,2*}, ALEXANDER N. MARCHENKO¹¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation²Specialist Center for the Prevention and Control of AIDS, Tyumen, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the epidemiological trends in HIV infection in the Tyumen Region between 1993 and 2019.

Materials and Methods. We studied incidence and prevalence of HIV infection in the Tyumen Region and assessed the pathways of HIV transmission on ascending stages of the epidemic process using the Cramer's V, a measure of an association between two nominal variables. Gender involvement into the epidemic process was assessed using the McNemar's test for paired nominal data whilst age involvement was evaluated by means of Pearson's chi-squared test. The statistical results of calculating the linear correlation were considered significant at $p < 0.05$.

Results. We subdivided the entire period of HIV epidemic (1993–2019) into the five time frames. During the first interval (from 1993 to 1997), a moderate increase in HIV infection was recorded. The second interval (from 1998 to 2000) was notable for a remarkable increase in the incidence of HIV infection, while this increment was reduced from 2001 to 2005. Yet, the incidence of HIV infection showed a steady increase from 2006 to 2016, although being lower in 2017

to 2019. The average incidence of HIV infection from 1993 to 2019 was 67.35 ± 7.6 per 100,000 population. The proportion of women among the HIV infection cases increased from 25.0% in 1993–1997 to 40.5% in 2017–2019. Since 2004, there has been a decrease in the HIV infection incidence in the age group ≤ 29 years of age, with a concurrent increase in older age groups. Since 2014, the majority of new HIV infection cases are registered between 30 and 34 years of age. Currently, there is a clear trend to rise of HIV infection incidence in older age groups (21.8% between 30 and 34 years of age, 21.9% between 35 and 39 years of age, and 16.4% between 40 and 44 years of age).

Conclusions. Despite the lowering incidence of HIV infection in the Tyumen Region from 2017 to 2019, it still remains high. HIV infection is increasingly frequent in women and between 30 and 39 years of age.

Keywords: HIV infection, incidence, forecasting.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Elena N. Melnikova, Alexander N. Marchenko. Trends in HIV infection incidence in Tyumen Region from 1993 to 2019. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 56–64. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-56-64>

***Corresponding author:**

Dr. Elena N. Melnikova, 54, Odesskaya Street, Tyumen, 625023, Russian Federation, e-mail: meinikova-elena@bk.ru

© Elena N. Melnikova and Alexander N. Marchenko

Введение

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), чрезвычайно актуальна в мире более тридцати лет, что обусловлено в настоящее время ее пандемическим распространением, хроническим латентным течением заболевания, а также целым рядом социально-экономических, гуманитарных и политических проблем [1].

За 39 лет, прошедших с момента обнаружения ВИЧ-инфекции и до конца 2019 года, она затронула около 75,7 [55,9–100] млн человек и унесла более 32,7 [24,8–42,2] млн человеческих жизней [2]. По данным ВОЗ, в 2019 году общее число людей, живущих с ВИЧ, составляло 38 [31,6–44,5] млн человек. Число новых случаев заражения в этом же году составило 1,7 [1,2–2,2] млн.

Распространение ВИЧ-инфекции в России началось намного позже по сравнению со странами Восточной Европы. «Железный занавес», отделявший Россию от Запада и Востока, на некоторое время задержал развитие эпидемии в России [3]. В 2005 году в странах Восточной Европы и Центральной Азии доля людей, живущих с ВИЧ, достигла 1,4 млн человек. Основная доля людей, живущих с ВИЧ в данном регионе, приходилась на Россию и Украину [4].

По данным доклада ЮНЭЙДС, в 2015 году по темпам прироста новых случаев ВИЧ-инфекции Россия опередила большинство стран мира, в том числе страны Южной Африки [5].

В период с 2008 по 2018 гг. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в западной части Европейского региона снизилась на 17%, но в восточной части возросла на 22% [6]. В 2018 году в восточном регионе большинство заболеваний ВИЧ-инфекцией регистрировалось в России — показатель заболеваемости составил 59,0 на 100 000 населения, на Украине (37,3 на 100 тыс. населения), в Беларуси (25,2 на 100 тыс. населения), в Молдове (22,3 на 100 тыс. населения). Самый низкий показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией — 1,7 на 100 000 населения — был зафиксирован в Словении.

Таким образом, эпидемиологическую обстановку по ВИЧ-инфекции в РФ следует рассматривать как весьма напряженную.

ТО входит в список территорий с достаточно высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией [7], на интенсивность ЭП которой в значительной степени влияют социальные факторы: экономический потенциал региона, миграционные процессы (до 45% прибывших в УФО мигрантов остаются в ТО) [8–10], а также финансовое благосостояние жителей региона.

Цель исследования

Оценить эпидемиологические аспекты ВИЧ-инфекции на территории Тюменской области в период с 1993 по 2019 гг.

Материалы и методы

В работе нами были использованы материалы формы федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» по ТО (с 2006 по 2019 гг.), доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тюменской области» (с 2010 по 2019 гг.).

В работе применялся комплекс эпидемиологических и статистических методов исследования, а также математическое моделирование.

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции проанализирована в период с 1993 по 2019 гг. среди всего населения ТО.

Статистический метод использован для оценки распространенности ВИЧ-инфекции. Расчет преобладающего пути передачи ВИЧ-инфекции в зависимости от этапа ЭП ВИЧ-инфекции проверен с помощью критерия V – Крамера. Для определения динамики гендерного вовлечения лиц в ЭП проведен расчет критерия χ^2 Мак-Немара. Расчет критерия χ^2 Пирсона использован для определения статистически значимой связи определения возрастных групп инфицирования и путей передачи ВИЧ-инфекции. Статистические результаты вычисления линейной корреляции считались значимыми при $p < 0,05$.

Математическое моделирование использовано для прогнозирования ЭП путем построения полиномиальной линии тренда случаев ВИЧ-инфекции по гендерной структуре с выбором наиболее достоверного коэффициента детерминации (аппроксимации).

Результаты и обсуждение

По данным ГБУЗ ТО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД» (ТО «ЦПБС»), первый случай ВИЧ-инфекции в ТО зарегистрирован в 1993 году. По итогам 2019 года кумулятивно в области зарегистрировано 24 938 случаев ВИЧ-инфекции.

В период с 1993 по 1997 гг. отмечались единичные случаи инфицирования ВИЧ-инфекцией. С 1998 по 2000 гг. произошло резкое увеличение числа зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции ($n=2845$). Данный период характеризуется достижением пикового значения заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионе, которое в 2000 г., согласно официальным данным ГБУЗ ТО «ЦПБС», достигло 154,1 на 100 тыс. населения.

В 2001 году фиксируется снижение показателя заболеваемости, который составил 145,6 на 100 тыс. населения. Снижение показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионе наблюдается до 2005 года, достигнув 39,1 на 100 тыс. населения. Кумулятивно в период с 2001 по 2005 гг. зарегистрировано 4417 случаев ВИЧ-инфекции.

В 2006 году наблюдается рост показателя заболеваемости до 41,8 на 100 тыс. населения.

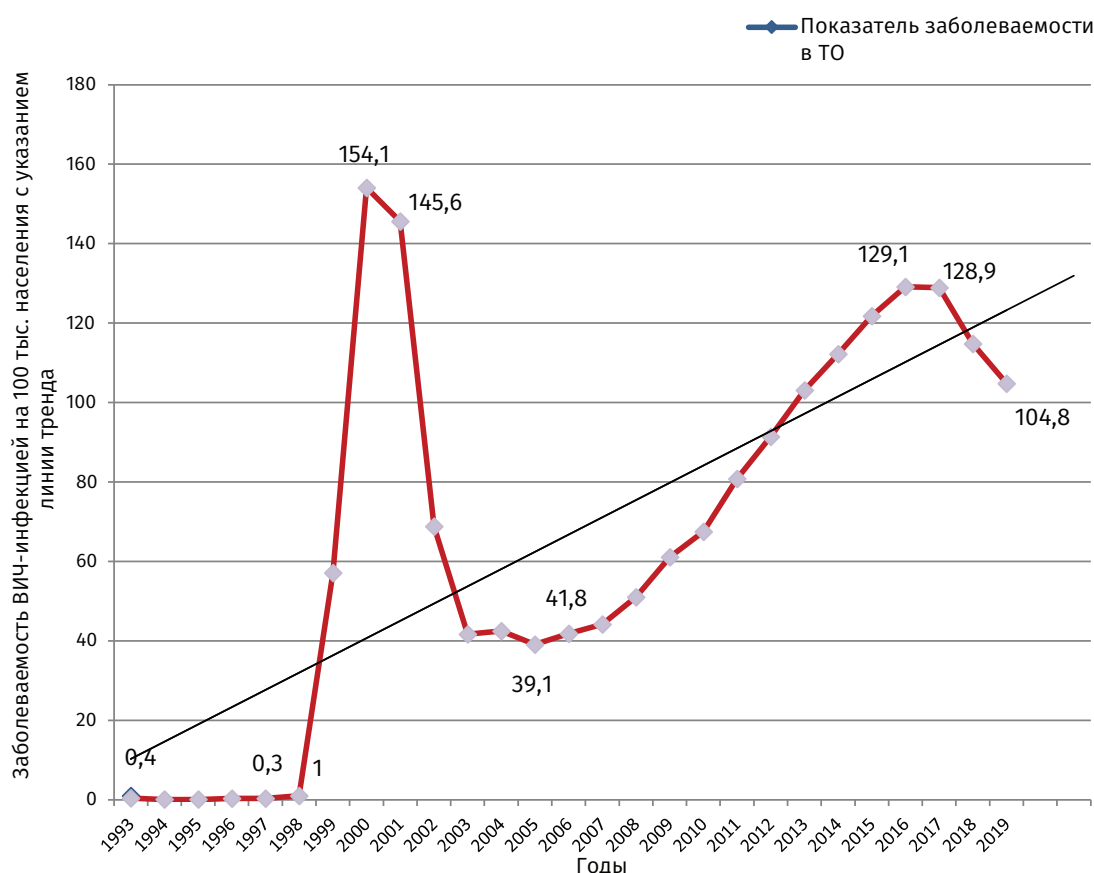


Рисунок 1.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Тюменской области с 1993 по 2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 1.

The incidence of HIV infection in the Tyumen Region from 1993 to 2019. (per 100,000 population)

Рост показателя заболеваемости фиксируется до 2016 года, достигнув 129,1 на 100 тыс. населения. Кумулятивно в период подъема заболеваемости с 2006 по 2016 зарегистрировано 12493 случая ВИЧ-инфекции.

Необходимо отметить, что во второй период подъема заболеваемости пиковое значение показателя заболеваемости по сравнению с первым периодом подъема заболеваемости (1998–2000 гг.) достигнуто не было и составило 129,1 на 100 тыс. населения в 2016 году. Необходимо отметить, что в 2016 году переход эпидемии ВИЧ-инфекции в генерализованную стадию подтвержден в 20 субъектах Российской Федерации, в т.ч. в ТО.

В 2017 году наблюдается снижение показателя заболеваемости по сравнению с предыдущим годом – 128,9 на 100 тыс. населения. Снижение показателя заболеваемости зарегистрировано также в 2018–2019 гг. Кумулятивно с 2017 по 2019 гг. зарегистрирован 5171 случай ВИЧ-инфекции.

За анализируемый период с 1993 по 2019 гг. для ЭП ВИЧ-инфекции в ТО характерен рост заболеваемости (рисунок 1).

Среднее значение показателя заболеваемости с 1993 по 2019 гг. составило $67,35 \pm 7,6$ на 100

тыс. населения. С 1993 по 2019 гг. показатель заболеваемости ежегодно увеличивался на $23,9 \pm 3,8\%$.

Максимальный прирост заболеваемости наблюдался в 2000 году и составлял 97,0 на 100 тыс. населения; минимальный прирост по сравнению с предыдущим годом наблюдался в 2002 году и составлял -76,8 на 100 тыс. населения. Разница в показателях обусловлена нахождением региона в 2000–2001 гг. в периоде «взрывного» роста заболеваемости и достижения пиковых показателей заболеваемости, что при вхождении в стадию снижения заболеваемости обусловило минимальный прирост за весь многолетний период наблюдения (рисунок 2).

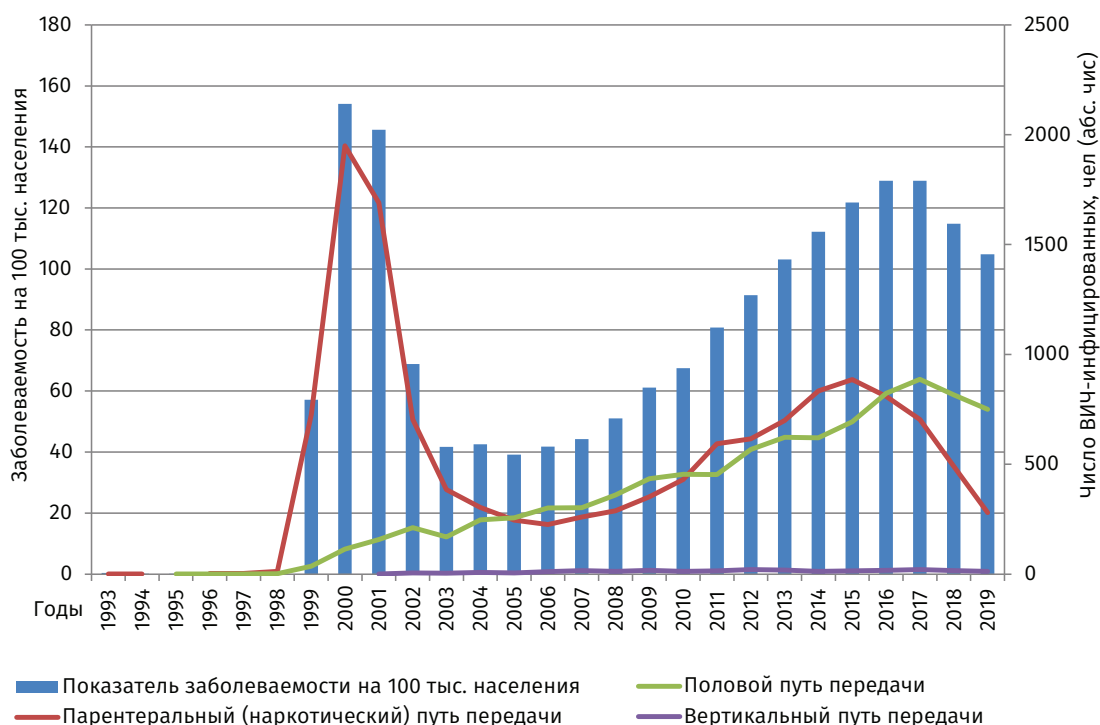
Передача ВИЧ среди населения ТО с 1993 по 1997 гг. происходила преимущественно за счет немедицинского внутривенного употребления запрещенных веществ (66,7%) и при половых контактах (33,3%). Период с 1998 по 2000 гг. характеризуется ростом парентерального пути передачи (94,7%) и снижением полового пути (5,3%). Периоду незначительного снижения заболеваемости с 2001 по 2005 гг. свойственно снижение парентерального пути передачи (76,2%) и рост полового пути (23,8%). Период

Рисунок 2.

Заболееваемость
ВИЧ-инфекций на
территории Тюмен-
ской области с 1993
по 2019 гг. с указани-
ем путей передачи

Figure 2.

The incidence of
HIV infection in
the Tyumen Region
from 1993 to 2019,
with indicated
transmission routes



с 2006 по 2016 гг. характеризуется ростом полового пути (48,5%) передачи ВИЧ-инфекции и снижением по сравнению с предыдущим этапом парентерального пути передачи (51,5%). Современный этап ЭП ВИЧ-инфекции в ТО с 2017 по 2019 гг. характеризуется снижением числа лиц, инфицированных при немедицинском употреблении запрещенных веществ (37,5%), и ростом инфицирования ВИЧ-инфекцией при половых контактах (62,5%) (таблица 1).

При этом обращает на себя внимание резкий

рост парентерального пути передачи ВИЧ-инфекции в период с 1998 по 2000 гг. Это связано с ростом наркомании в регионе, обусловленным тем, что ТО являлась транзитным регионом для доставки наркотиков из западной и восточной части страны в северные регионы [11]. В то время сформировался рынок, требующий более эффективного способа распространения товара – продажи готовых растворов в шприцах или больших емкостях (по 20–50 доз) [12]. Продажа готовых наркотиков в больших емкостях оказалась проще и удобнее, что сыграло роковую роль в формиро-

Таблица 1.

Превалирующие пу-
ти передачи ВИЧ-ин-
фекции в период с
1993–2019 гг. (Расчет
критерия V – Кра-
мера)

Table 1.

HIV infection
transmission routes
in the Tyumen Region
from 1993 to 2019

Период эпидемического процесса <i>Time interval</i>	Парентеральный путь - абс., чел, (отн., %) <i>Parenteral transmission route, n (%)</i>	Половой путь - абс., чел, (отн., %) <i>Sexual transmission route, n (%)</i>	p	Cramer's V
1993-1997	8 (66,7)	4 (33,3)	0,1	0,33, средняя <i>0.33, moderate</i>
1998-2000	2687 (94,7)	151 (5,3)	< 0,001*	0,89, очень сильная <i>0.89, very strong</i>
2001-2005	3327 (76,2)	1040 (23,8)	< 0,001*	0,52, относительно сильная <i>0.52, relatively strong</i>
2006-2016	5988 (51,5)	5629 (48,5)	< 0,001*	0,24, средняя <i>0.24, moderate</i>
2017-2019	1474 (37,5)	2453 (62,5)	< 0,001*	0,24, средняя <i>0.24, moderate</i>

Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно χ^2 -Пирсона

*statistically significant differences ($p < 0.05$, Pearson's chi-squared test)

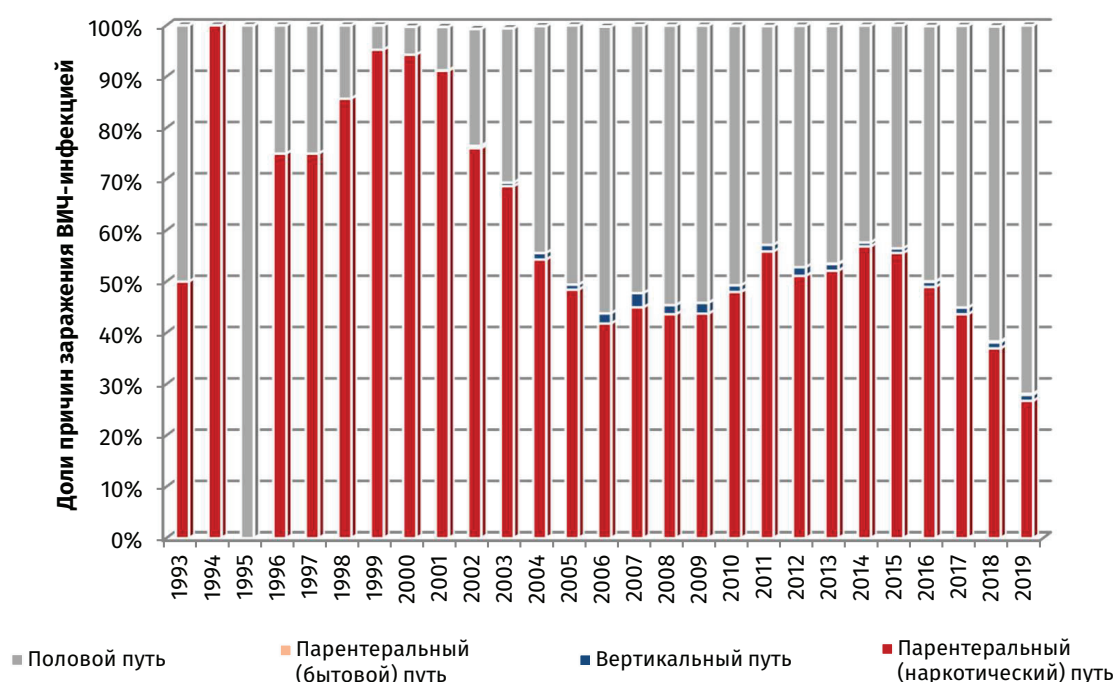


Рисунок 3.

Структура путей передачи ВИЧ-инфекции в Тюменской области с 1993 по 2019 гг.

Figure 3.

HIV infection transmission routes in the Tyumen Region from 1993 to 2019

вании эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе.

С 2001 года в ТО наблюдается вовлечение в ЭП детей с вертикальным путем заражения ВИЧ (рисунок 3).

Изменение числа женщин, вовлеченных в ЭП ВИЧ-инфекции в период с 1993 по 2019 гг., представлено в **таблица 2**.

Таким образом, удельный вес женщин увеличился с 25% в 1993–1997 гг. до 40,5% в 2017–2019 гг.

Увеличение числа женщин во многом связано с заражением от партнеров-мужчин, которые заразились ВИЧ в результате употребления инъекционных наркотиков [13]. Доля мужчин уменьшилась с 75% в 1993–1997 гг. до 59,5% в 2017–2019 гг. (**таблица 2**).

Гендерная структура впервые выявленных

случаев ВИЧ-инфицированных лиц за многолетний период с 1993 по 2019 гг. представлена на **рисунок 4**.

При анализе многолетней заболеваемости установлено, что в среднем количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции в период с 1993 по 2019 гг. среди женщин увеличивалось на $28,4 \pm 5,1\%$, мужчин – на $29,9 \pm 4,7\%$.

С 2004 года отмечается тенденция к снижению доли впервые выявленных случаев ВИЧ в возрасте до 29 лет с одновременным ростом случаев инфицирования в более старших возрастных группах (30–34 года, различия статистически значимые $p=0,01$ согласно критерию χ^2 Пирсона), (**рисунок 5**). Увеличение возраста инфицирования в группе 30–34 года предположительно связано с трудностями в

Период эпидемического процесса Time interval	Количество женщин (абс/%) Number of infected women n (%)	Изменение (%) Percent change	p
1993–1997	3 (25%)	-	-
1998–2000	572 (20%)	Увеличение на 18966,6% Increase by 18,966.6%	< 0,001*
2001–2005	1486 (33,6%)	Увеличение на 159,8% Increase by 159.8%	< 0,001*
2006–2016	5702 (45,6%)	Увеличение на 283,7% Increase by 283.7%	< 0,001*
2017–2019	2094 (40,5%)	Уменьшение на 63,28% Decline by 63.28%	< 0,001*

Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 Мак-Немара при сравнении с предыдущим периодом

*statistically significant differences as compared with the previous time interval ($p < 0.05$, McNemar's test)

Таблица 2.

Динамика вовлеченных в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции женщин с 1993–2019 гг. в различные периоды (расчет согласно критерию χ^2 Мак-Немара)

Table 2.

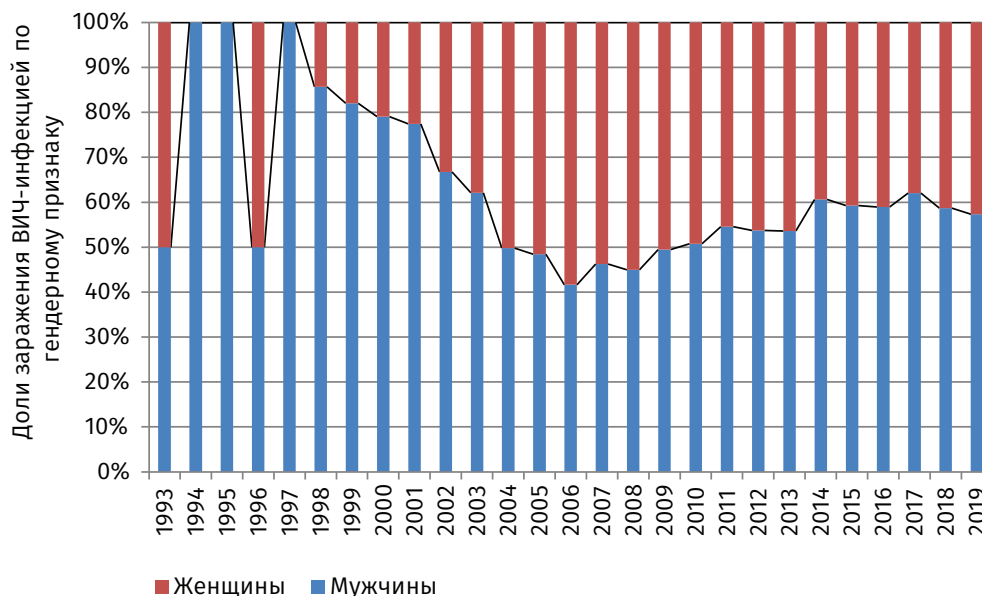
Proportion of women among all HIV infection cases in the Tyumen Region from 1993 to 2019 (McNemar's test)

Рисунок 4.

Гендерная структура впервые выявленных ВИЧ-инфицированных лиц в Тюменской области с 1993 по 2019 гг.

Figure 4.

Gender proportions in the HIV infection incidence in the Tyumen Region from 1993 to 2019



проведении профилактических программ у данной группы населения, так как привлечь их к обучению чрезвычайно сложно [14].

На современном этапе ЭП (2017–2019 гг.) смещение ВИЧ-инфицированных в старшие возрастные группы сохраняется: 35–39 лет (21,9%), 30–34 лет (21,8%), 40–44 лет (16,4%).

В рамках исследуемой темы нами проведено прогнозирование эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в ТО по гендерной структуре на краткосрочный период (2020–2022 гг.).

При построении полиномиальной линии тренда случаев ВИЧ-инфекции среди женщин коэффициент детерминации (аппроксимации) составляет $R^2 = 0,9554$ и означает, что данная модель тренда на 95% отражает поведение статистических данных. Из разных математиче-

ских моделей была выбрана та, которая отвечает большему значению величины R^2 .

Полученные данные свидетельствуют о тенденции роста случаев ВИЧ-инфекции среди женщин в ТО (рисунок 6).

При построении полиномиальной линии тренда случаев ВИЧ-инфекции среди мужчин коэффициент детерминации (аппроксимации) составляет $R^2 = 0,8047$ (отвечает большему значению величины R^2). Полученные данные свидетельствуют о тенденции к снижению случаев ВИЧ-инфекции среди мужчин в ТО (рисунок 7).

Заключение

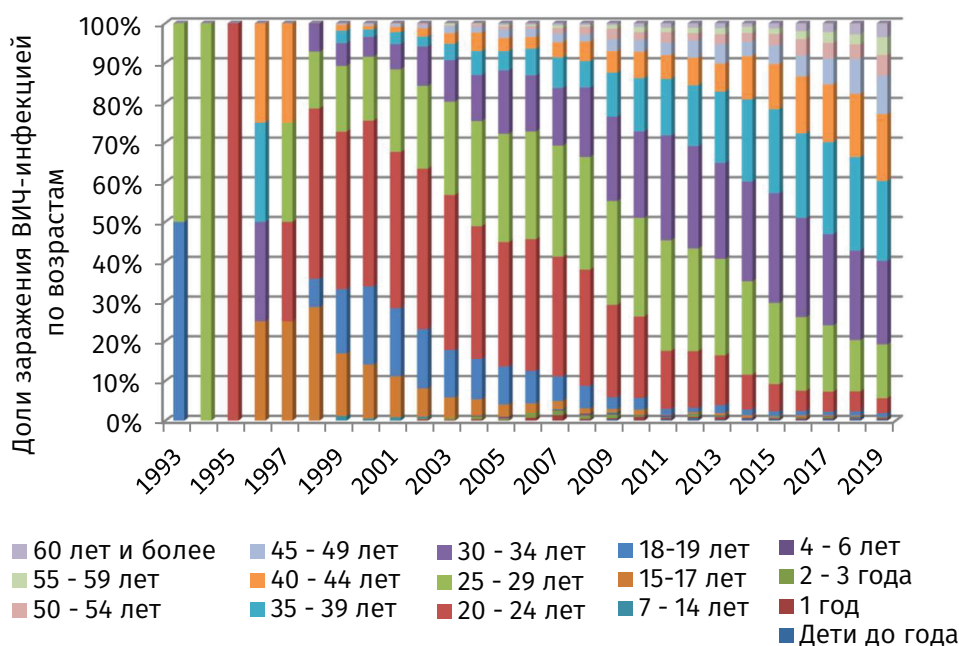
Несмотря на снижение показателей заболеваемости в ТО в период с 2017 по 2019 гг., эпидемическую ситуацию по ВИЧ-

Рисунок 5.

Распределение впервые выявленных ВИЧ-инфицированных лиц в Тюменской области по возрастам с 1993 по 2019 гг.

Figure 5.

Age distribution of HIV infection incidence in the Tyumen Region from 1993 to 2019



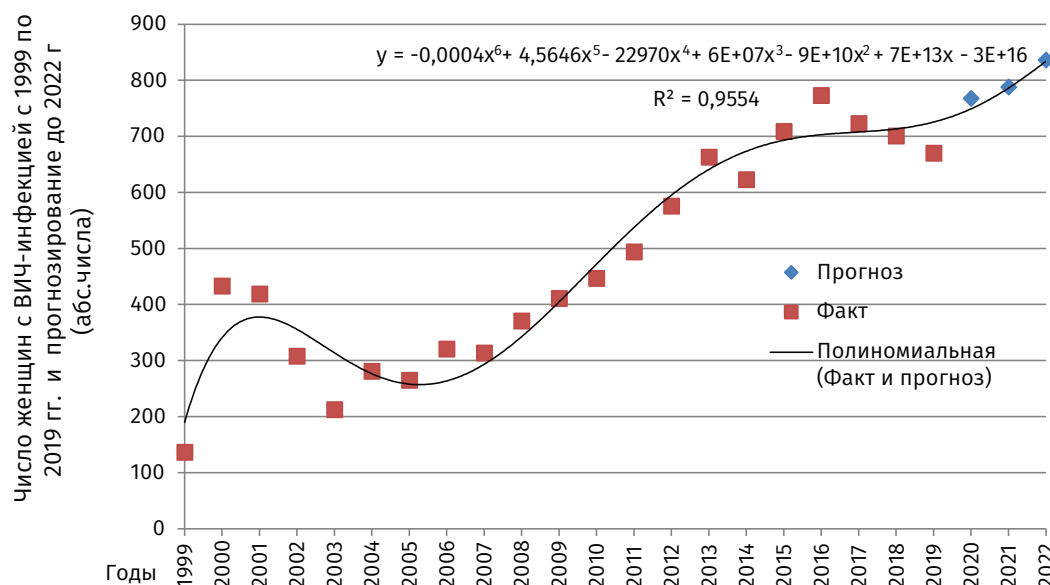


Рисунок 6.

Число случаев ВИЧ-инфекции в Тюменской области среди женщин с 1999 по 2019 гг. (фактические данные) с учетом прогнозирования до 2022 г. (абс. числа)

Figure 6.

The number of HIV infection cases among women in the Tyumen Region from 1999 to 2019, projection to 2022 (absolute numbers, n)

инфекции в регионе следует рассматривать как весьма напряженную.

На современном этапе ЭП ВИЧ-инфекции в ТО характерно увеличение доли инфицирования половым путем до 62,5%, увеличение доли женщин до 40,5% и уменьшение числа мужчин до 59,5% по сравнению с предыдущими этапами, а также

смещение ВИЧ-инфицированных в старшие возрастные группы 30–39 лет.

Составленная математическая модель прогнозирования ЭП ВИЧ-инфекции позволяет определить приоритетные направления профилактических мероприятий с целью снижения заболеваемости.

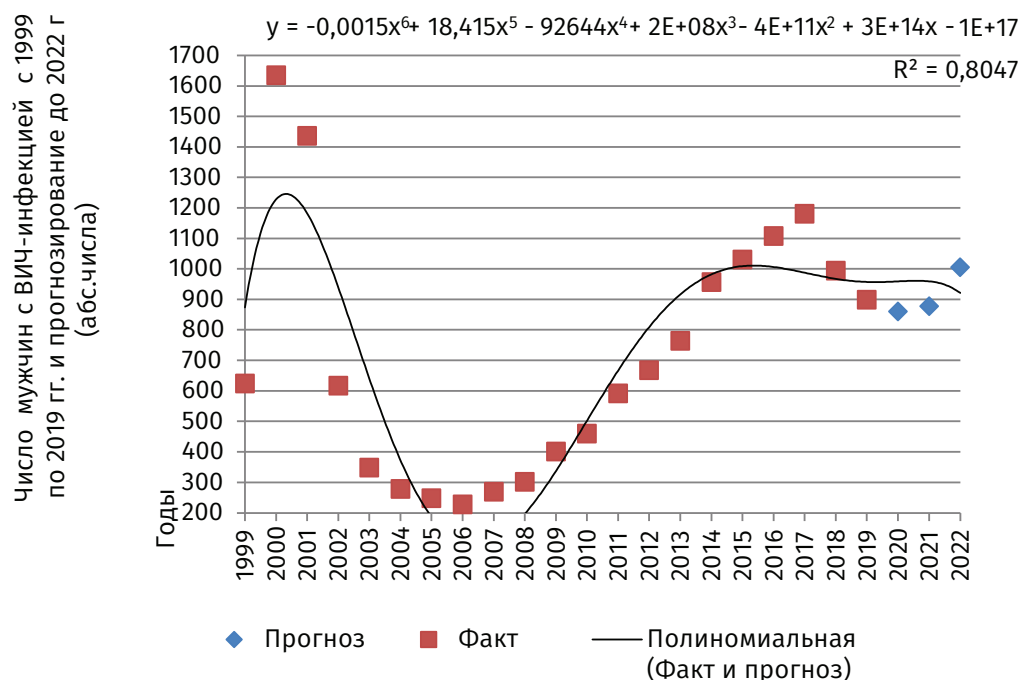


Рисунок 7.

Число случаев ВИЧ-инфекции в Тюменской области среди мужчин с 1999 по 2019 гг. (фактические данные) с учетом прогнозирования до 2022 г. (абс. числа)

Figure 7.

The number of HIV infection cases among men in the Tyumen Region from 1999 to 2019, projection to 2022 (absolute numbers, n)

Литература:

- Мельникова Е.Н., Марченко А.Н., Кондратова С.Е. Анализ особенностей развития эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в Тюменской области. *Уральский медицинский журнал*. 2020;4(187):101-104. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.04.16>
- Global report UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic. Geneva, UNAIDS: 2021. Ссылка активна на 24.04.2022. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>
- Носик Д. Н., Носик Н. Н., Стаханова В. М. Вирус иммунодефицита человека и дезинфекция. *РЭТ-инфо*. 2006;4(60):11-13.
- Глобальный доклад ЮНЭЙДС о состоянии эпидемии СПИДа на 2004 год. *СПИД. Секс. Здоровье*. 2004;(51). Ссылка активна на 24.04.2022. https://aidsjournal.ru/51_8/
- ЮНЭЙДС. Проблемы в профилактике ВИЧ. Женева: 2016. Ссылка активна на 24.04.2022. <https://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/pre>

- ssreleaseandstatementarchive/2016/july/20160712_prevention-gap
6. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019–2018 data. Ссылка активна на 24.04.2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2019-2018-data>
7. *Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г.* Ссылка активна на 24.04.2022 <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf>
8. *Стратегия социально-экономического развития Тюменской области до 2030 года.* Тюмень: 2018. Ссылка активна на 24.04.2022. <https://www.economy.gov.ru/material/file/0a2c9c149c60543d0bf0358f93f271d9/111218to.pdf>
9. Галкина Д. Б., Чижевская Е. Л. Точки роста экономического потенциала Тюменской области. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2016;Т11:1621-1625. Ссылка активна на 24.04.2024. <https://e-koncept.ru/2016/86347.htm>
10. Махмудова М. М. Миграционные процессы в Тюменской области: анализ современных тенденций и возможностей управления. *Вопросы управления*. 2015;(1(13)):131-136.
11. Рудаков Б. В., Абдулаев М. А. Проблемы противодействия незаконному проникновению наркотических и психотропных средств в Уральский федеральный округ. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2016;(15):166-170. Ссылка активна на 24.04.2022. <http://e-koncept.ru/2016/86933.htm>
12. Попкова В.Н., Ермаков Н.В. Организация эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией на территории Тюменской области. *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции в Тюменской области*. Тюмень: 2000;25-26.
13. Хасанова Г. Р., Аглиуллина С. Т., Мухарямова Л. М., Хаева Р. Ф. Роль эпидемии наркомании в распространении ВИЧ-инфекции среди женщин республики Татарстан. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3(77):67–71. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.67-71>
14. *Лекции по ВИЧ-инфекции.* Под ред. В. В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018.

References:

1. Melnikova EN, Marchenko AN, Kondratova SE. Analysis of the specifics of the hiv epidemic situation in the Tyumen region. *Ural'skiy medicinskiy zhurnal*. 2020;4(187):101-104 (In Russ). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.04.16>
2. Global report UNAIDS. *Report on the global HIV/AIDS epidemic*. Geneva, UNAIDS: 2021. Available at: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. Accessed: April 24, 2022.
3. Nosik DN, Nosik NN, Stachanova V.M. Human immunodeficiency virus and disinfection. *RAT-info*. 2006;4(60):11-13. (In Russ).
4. Global'nyy doklad YUNEYDS o sostoyanii epidemii SPIDa na 2004 god. *SPID. Seks. Zdorov'e*. 2004;(51). (In Russ). Available at: https://aidsjournal.ru/51_8/. Accessed: April 24, 2022.
5. YUNEYDS. *Prevention gap report*. Geneva, 2016. (In Russ). Available at: https://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/pressrelease-andstatementarchive/2016/july/20160712_prevention-gap. Accessed: April 24, 2022.
6. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2019–2018 data*. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2019-2018-data>. Accessed: April 24, 2022.
7. *Spravka VICH-infektsiya v Rossijskoj Federatsii v 2019 g.* (In Russ.) Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf>. Accessed: April 24, 2022.
8. *Стратегия социально-экономического развития Тюменской области до 2030 года*. Tyumen: 2018. (In Russ). Available at: <https://www.economy.gov.ru/material/file/0a2c9c149c60543d0bf0358f93f271d9/111218to.pdf>. Accessed: April 24, 2022.
9. Galkina DB, Chizhevskaya EL. Tochki rosta ekonomicheskogo potentsiala Tyumenskoy oblasti. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal Kontsept*. 2016;T11:1621-1625. (In Russ). Available at: <https://e-koncept.ru/2016/86347.htm>. Accessed: April 24, 2022.
10. Makhmudova M. M. Migration processes in the Tyumen region: analysis of current trends and opportunities of management. *Management issues*. 2015;(1(13)):131-136. (In Russ).
11. Rudakov BV, Abdulaev MA. Problemy protivodeystviya nezakonnomu proniknoveniyu narkoticheskikh i psikhotropnykh sredstv v Ural'skiy federal'nyy okrug. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal Kontsept*. 2016;(15):166-170. (In Russ). Available at: <http://e-koncept.ru/2016/86933.htm>. Accessed: April 24, 2022.
12. Popkova VN, Ermakov NV. Organizatsiya epidnadzora za VICH-infektsiy na territorii Tyumenskoy oblasti. *Aktual'nye voprosy VICH-infektsii v Tyumenskoy oblasti*. Tyumen: 2000;25-26. (In Russ).
13. Khasanova GR, Agliullina ST, Mukharyamova LM, Haeva RF. The role of the drug addiction epidemic in the spread of HIV among women in Tatarstan Republic. *Pacific Medical Journal*. 2019;3(77):67-71 (In Russ). <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.67-71>
14. Pокровского ВВ, edit. *Lektsii po VICH-infektsii*. 2-е изд., перераб. и доп. Moskwa : GEOTAR-Media, 2018. (In Russ).

Сведения об авторах

Мельникова Елена Николаевна, ассистент кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (625023, Россия, ул. Одесская, д. 54), специалист ГБУЗ ТО «Центр профилактики и борьбы со СПИД» (625025, Россия, г. Тюмень, ул. Новая, д. 2, стр. 3).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, ответственность за все аспекты работы и гарантия соответствующего рассмотрения и решения вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.
ORCID: 0000-0003-4402-279X

Марченко Александр Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54).

Вклад в статью: участие в переработке содержания статьи, утверждение окончательной версии публикации, ответственность за все аспекты работы и гарантия соответствующего рассмотрения и решения вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.
ORCID: 0000-0002-8286-0279

Статья поступила: 03.11.2021 г.

Принята в печать: 31.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Elena N. Melnikova, MD, Assistant Professor, Department of Hygiene, Ecology and Epidemiology, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya Street, Tyumen, 625023, Russian Federation); Specialist, Center for Prevention and Control of AIDS (2/3, Novaya Street, Tyumen, 625025, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; perform the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-4402-279X

Dr. Alexander N. Marchenko, MD, DSc, Head of the Department of Hygiene, Ecology and Epidemiology, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya Street, Tyumen, 625023, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-8286-0279

Received: 03.11.2021

Accepted: 31.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-65-74>

ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА К ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19

АНОХИН В.А., ХАСАНОВА Г. Р., ХАЛИУЛЛИНА С.В., АГЛИУЛЛИНА С.Т.*

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия

Резюме

Цель. Определение отношения обучающихся медицинского вуза к вакцинации от новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. С 1 по 31 декабря 2021 г. проведено анонимное анкетирование 756 студентов и ординаторов Казанского государственного медицинского университета с использованием онлайн-анкеты, созданной на платформе Google. Анкета включала вопросы, направленные на оценку уровня информированности респондентов о профилактике COVID-19 и отношения их к вакцинации. Категориальные данные представлены в виде относительных (доли, %) и абсолютных показателей; значимость различий оценивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3).

Результаты. Медиана возраста опрошенных составила 22 (Q1–Q3=19–24) года. Показатель охвата прививками от COVID-19 в исследуемой группе респондентов составил 94,0% (711/756). Полный курс вакцинации прошли 700 человек (92,6%, 700/756), из них 91,6% получили вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник Лайт». Доля привитых ординаторов не отличалась от таковой для студентов. Переносимость вакцин была хорошей. Несмотря на достаточно высокую реактогенность вакцинных препаратов, ни один из респондентов не отметил наличия сильной реакции, по-

требовавшей госпитализации. Бессимптомное течение поствакцинального периода отмечено 4,8% респондентами после получения первой дозы и 14,5% – после получения второй дозы вакцины. Большинство респондентов (58,9%, 445/756) полагают, что вакцинация существенно снижает риск заражения SARS-CoV-2. 70% обучающихся (529/756) считают, что вакцинация защищает привитых от развития тяжелых форм заболевания и смерти в случае заболевания COVID-19. Большая часть опрошенных (53,7%) считает целесообразным введение обязательной вакцинации против COVID-19, а 71,6% не одобряют действия врачей-противников вакцинации.

Заключение. Исследование выявило высокий уровень приверженности обучающихся вакцинации: охват вакцинацией составил 94%, показатель привитости – 92,6%. Выявлена неплохая информированность обучающихся в отношении эффективности вакцинации. Большинство понимает, что вакцинация защищает как от заболевания, так и особенно от развития тяжелых его форм.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; вакцинация; отношение к вакцинам.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Анохин В. А., Хасанова Г. Р., Халиуллина С. В. Аглиуллина С. Т. Отношение студентов медицинского вуза к вакцинации от COVID-19. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 65-74. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-65-74>

*Корреспонденцию адресовать:

Аглиуллина Саида Тахировна, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, E-mail: saida.agliullina@kazangmu.ru
© Анохин В.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

ATTITUDE OF MEDICAL STUDENTS TO VACCINATION
AGAINST COVID-19

VLADIMIR A. ANOKHIN, GULSHAT R. KHASANOVA, SVETLANA V. KHALIULLINA, SAIDA T. AGLIULLINA*

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the attitude of medical students to the vaccination against COVID-19.

Material and Methods. We conducted an anonymous survey of 756 students and residents of Kazan State Medical University from December, 1st to December, 31st, 2021, using a specially designed Google questionnaire. The questionnaire included questions aimed at assessing the level of awareness about the prevention of COVID-19 and attitude to vaccination.

Results. The median age of the respondents was 22 (19; 24) years. The vast majority of the respondents (94.0%, 711/756) received at least one dose of the vaccine, while 92.6% (700/756) subjects underwent a full vaccination. Vaccination rates were similar in students and residents. Despite rather high reactogenicity of vaccine preparations, none of the respondents experienced a strong reaction requiring a hospital admission. The asymptomatic course of the

post-vaccination period after the first and the second doses of the vaccine was noted by 4.8% and 14.5% respondents, respectively. The majority of respondents (58.9%, 445/756) believed that vaccination significantly reduces the risk of COVID-19 and 70% (529/756) supposed that vaccination protects against severe COVID-19 and death. The majority of respondents (53.7%) considered appropriate to introduce a mandatory vaccination against COVID-19, and 71.6% of respondents disagreed with the physicians opposing the vaccination.

Conclusion. The study revealed a high level of adherence to vaccination among the medical students and residents.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; vaccination; vaccine attitudes

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Vladimir A. Anokhin, Gulshat R. Khasanova, Svetlana V. Khaliullina, Saida T. Agliullina. The attitude of medical students to vaccination against COVID-19. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 65-74. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-65-74>

***Corresponding author:**

Dr. Saida T. Agliullina, 49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russian Federation, E-mail: saida.agliullina@kazangmu.ru
© Vladimir A. Anokhin, et al.

Введение

Пандемия COVID-19 значительно повлияла на многие сферы жизни людей, коснувшись каждого вне зависимости от возраста, места жительства, социального положения и т.д. Вряд ли можно сейчас встретить человека, который бы совсем не задумывался о необходимости защитить себя и своих близких от инфицирования SARS-CoV-2 либо о снижении риска неблагоприятного исхода при невозможности избежать заражения. Научные лаборатории всего мира работают над решением этой задачи. В этом контексте огромный шаг вперед сделала профилактическая медицина, поскольку именно специфическая иммунизация рассматрива-

ется на данном этапе пандемии как критически важный компонент стратегии «возвращения к нормальной жизни» [1–3]. Тем более, что традиционно используемые при конвенционных инфекциях ограничительные мероприятия сопряжены с серьезными экономическими, социальными и психическими издержками, которые неприемлемы в долгосрочной перспективе [4].

На сегодняшний день данных по безопасности и эффективности вакцин, используемых в борьбе с COVID-19, становится все больше. Сейчас уже можно обоснованно сказать, что профиль безопасности современных вакцин против COVID-19 исключительно высок [1,3,5,6], а эпидемиологическая эффективность

их составляет в среднем 70–90% [7].

В то же время проблема недостаточной приверженности населения вакцинации общеизвестна и чрезвычайно злободневна. История антивакцинаторского движения уходит корнями в глубокое прошлое. Ситуация с приверженностью населения вакцинации в целом не становится лучше. Не случайно Всемирная организация здравоохранения в 2019 году внесла отказ от вакцинации в число 10 угроз общественному здоровью. Не обошла эта проблема и вакцины от COVID-19. В большинстве стран, даже в тех из них, где обеспечен беспрепятственный доступ населения к прививкам от данной инфекции, охват населения вакцинацией остается недостаточным для достижения коллективного иммунитета. Исследованиями из ряда стран продемонстрировано, что молодое население менее привержено вакцинации, чем представители более старших возрастных групп, что обусловлено, вероятнее всего, менее тяжелым течением COVID-19 у молодых людей [4,8,9].

В формировании общественного мнения в отношении различных вопросов здоровья населения, включая уровень доверия населения к вакцинации, играют роль самые разные факторы. Как показывают социальные исследования, мнение медицинских работников достаточно высоко ценится населением. Именно медицинские работники оказывают решающее влияние на принятие людьми решений, касающихся вакцинации [10].

Цель исследования

Определение отношения обучающихся медицинского вуза к вакцинации от новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы

С 1 по 31 декабря 2021 г. проведено анонимное анкетирование студентов и ординаторов Казанского государственного медицинского университета ($n=756$) с использованием онлайн-анкеты, созданной на платформе Google. Разработанная нами анкета состоит из 26 вопросов, 25 из которых – с возможностью выбора одного или нескольких вариантов ответа. 18 вопросов, помимо предложенных ответов, содержат возможность указания собственного варианта ответа. Анкета включает «паспортную часть» и вопросы, направленные на оценку уровня информированности респондентов о

вопросах профилактики COVID-19 и отношении к вакцинации. Все респонденты дали согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ Microsoft Office Excel и SPSS Statistics 26. Категориальные данные представлены в виде относительных (доли, %) и абсолютных показателей; значимость различий оценивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса (статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$). В связи с тем, что количественные данные возраста обучающихся не подчинялись закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова-Смирнова), они представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q1-Q3$).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Результаты

Среди опрошенных преобладали студенты медико-профилактического (44,6%, 337/756) и педиатрического (34,8%, 263/756) факультетов. Me ($Q1-Q3$) возраста опрошенных составила 22 (19–24) года. Основные характеристики респондентов представлены в **таблице 1**.

Полный курс вакцинации прошли 700 человек (92,6%, 700/756). 11 человек (1,4%, 11/756) получили только одну дозу двухкомпонентной вакцины (не завершили курс вакцинации), в том числе двое – по причине заболевания COVID-19 и одна девушка в связи с выявлением у нее беременности в периоде после вакцинации первой дозой. У остальных 8 человек к моменту проведения опроса не подошел срок вакцинации второй дозой. Таким образом, показатель охвата прививками от COVID-19 в исследуемой группе респондентов составил 94,0%.

45 респондентов (6,0%, 45/756) на момент опроса не были привиты против COVID-19. Причины отсутствия у них вакцинации (отмеченные в анкете самими респондентами) представлены на **рисунке 1**.

Основная причина отсутствия вакцинации – наличие противопоказаний к вакцинации – возраст моложе 18 лет (на момент проведения опроса возраст до 18 лет являлся противопоказанием к вакцинации всеми доступными в России вакцинами против COVID-19) и наличие медицинского отвода. Более трети опрошенных в качестве причины отсутствия вакцинации на-

Таблица 1.

Характеристика
участников исследо-
вания.

Table 1.

Characteristics of the
study participants.

Характеристики <i>Characteristics</i>	n, %
Возраст <i>Age</i> 17–24 лет <i>17–24 years</i> 25–36 лет <i>25–36 years</i>	644 (85,2%) 112 (14,8%)
Пол <i>Gender</i> Женский <i>Female</i> Мужской <i>Male</i>	612 (81,0%) 144 (19,0%)
Структура по категориям обучающихся <i>Medical trainee category</i> Студенты младших курсов (1–3 курсов) <i>Junior students (1–3-year-students)</i> Студенты старших курсов (4–6 курсов) <i>Senior students (4–6-year-students)</i> Ординаторы <i>Residents</i>	333 (44,0%) 303 (40,1%) 120 (15,9%)
Всего <i>Total</i>	756 (100%)

Рисунок 1.

Причины отсутствия
вакцинации у рес-
пондентов (n = 45)

Figure 1.

Reasons for the lack
of vaccination in
respondents (n = 45)



звали перенесенный в течение последних 6 месяцев COVID-19. В то же время незначительная часть опрошенных отметила другие причины, связанные с недостаточным доверием используемым препаратам, а также причины, отражающие подверженность мифам в отношении вакцинации.

Показатель привитости студентов младших курсов ниже показателя студентов старших курсов (88,6%, 295/333, и 96,4%, 292/303 соответственно; $\chi^2 = 12,44$, $df=2$, $p=0,0004$), что логично с учетом того, что 17 человек из 45 непривитых по возрасту вошли в эту группу. Доля лиц с полным курсом вакцинации среди ординаторов составила 94,2% (113/120) и не отличалась от таковой как среди студентов младших курсов, так и старшекурсников ($p>0,05$).

Распределение респондентов, получивших полный курс вакцинации (n=700), в зависимости от типа вакцины представлено на рисунке 2. Из 11 человек, получивших неполный курс вакцинации, 10 обучающихся (90,9%, 10/11) привиты одной дозой Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), 1 человек (9,1%, 1/11) получил одну дозу вакцины КовиВак.

Переносимость вакцин была хорошей. Несмотря на достаточно высокую реактогенность вакцин, ни один из респондентов не отметил наличия сильной реакции, потребовавшей госпитализации. Самые частые реакции на введение первой дозы вакцины представлены в таблице 2. В числе других, менее распространенных, симптомов отдельные респонденты отмечали слабость, сонливость, боли в пояснице, потоот-

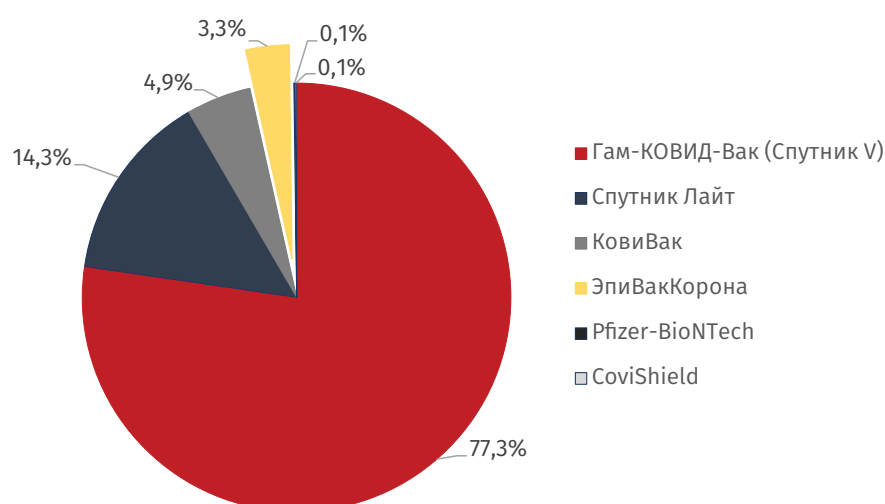


Рисунок 2.

Распределение респондентов, получивших полный курс вакцинации (n=700), в зависимости от типа вакцины (%)

Figure 2.

Distribution of respondents who underwent full vaccination (n = 700), depending on the type of vaccine (%)

деление, светочувствительность, тахикардию, головокружение, гиперемию зева. Лишь 34 человека не отметили какого-либо нарушения самочувствия после вакцинации 1-й дозой (4,8%, 34/711).

Частота реакций после вакцинации второй дозой ниже, чем после первой дозы (таблица 2). Помимо симптомов, представленных в таблице, единичные респонденты отмечали у себя после второй дозы наличие слабости, озноба, болей в суставах, светобоязни, болей в горле, кашля, головокружения, тахикардии, отека ног. 87 человек не имели никаких реакций после вакцинации 2-й дозой (14,5%, 87/600). Отсутствие поствакцинальных реакций значимо чаще встречалось после 2-й дозы, чем после 1-й ($\chi^2=35,3$, $df=1$, $p<0,0000001$).

На момент опроса 46 человек (6,1%, 46/756) уже прошли ревакцинацию от COVID-19. На-

строены в ближайшее время получить бустерную дозу вакцины 68,9% обучающихся (521/756). Остальные респонденты (25%, 189/756) ревакцинацию проходить не планируют. При сравнении долей лиц с полным курсом вакцинации, не желающих пройти ревакцинацию, в зависимости от категории обучающихся были получены статистически значимые различия ($\chi^2 = 11,8$, $df=2$, $p=0,003$). Доля лиц, уже получивших полный курс вакцинации и не желающих пройти ревакцинацию, среди старшекурсников составила 21,2% (62/292) и не отличалась от таковой среди студентов младших курсов – 27,1%, 80/295 ($\chi^2=2,46$, $df=1$, $p=0,117$) и ординаторов – 11,5%, 13/113 ($\chi^2=2,929$, $df=1$, $p=0,087$). Доля обучающихся, не желающих пройти ревакцинацию, была значимо выше в группе студентов младших курсов в сравнении с ординаторами ($\chi^2=10,45$, $df=1$, $p=0,001$).

Симптомы Symptoms	%, n		χ^2 ; p
	После первой дозы After the first dose*	После второй дозы After the second dose**	
Боли в мышцах Myalgia	54,1%, 385/711	42,3%, 254/600	17,7; 0,00003
Покраснение и/или болезненность в месте укола Soreness at the injection site	50,4%, 358/711	45,2%, 271/600	3,3; 0,069
Головные боли Headache	42,1%, 299/711	38,0%, 228/600	2,1; 0,151
Повышение температуры тела до 38°C Fever $\leq 38^\circ\text{C}$	47,7%, 339/711	35,2%, 211/600	20,4; 0,00001
Повышение температуры тела выше 38°C Fever $\geq 38^\circ\text{C}$	19,8%, 141/711	11,5%, 69/600	16,2; 0,00006
Другое Other symptoms	2,8%, 20/711	2,5%, 15/600	0,03; 0,859

*доли рассчитаны относительно суммы респондентов, получивших первую дозу вакцины, и тех, кто получил дозу однокомпонентной вакцины

**доли рассчитаны относительно числа респондентов, получивших 2-ю дозу вакцины

*percentages are calculated from those who received the 1st dose of the vaccine and those who received a single-component vaccine

**proportions are calculated from those who received the 2nd dose of the vaccine

Таблица 2.

Симптомы, отмеченные респондентами в течение 7 дней после вакцинации

Table 2.

Symptoms noted by respondents within 7 days post-vaccination

Таблица 3.

Отношение респондентов к медицинским работникам – противникам вакцинации

Table 3.

The attitude of respondents to medical workers who are against vaccination

Ответы респондентов <i>Respondents' responses</i>	Всего 756 <i>Total = 756</i>	
	n	%
Считаю, что врач имеет право на свою точку зрения, но отговаривать людей от вакцинации он не должен <i>I think that a doctor has the right to his point of view, but he should not dissuade people from vaccination</i>	541	71,6%
Считаю, что каждый врач имеет право на свое мнение и может им делиться с кем угодно <i>I think that every doctor has the right to his opinion and can share it with anyone</i>	149	19,7%
Считаю это совершенно недопустимым, таких врачей нужно лишать диплома <i>I think this is completely unacceptable, such doctors should be deprived of a diploma</i>	33	4,4%
Такие люди преступники, они должны нести ответственность <i>Such doctors are criminals, they should be held accountable</i>	18	2,4%
Другое <i>Others</i>	15	1,9%

Анкета включала блок вопросов для оценки отношения к обязательному характеру вакцинации. На вопрос «Считаете ли Вы необходимым вводить обязательную вакцинацию против COVID-19?» большинство респондентов ответили утвердительно (53,7%, 406/756). 41,7% обучающихся (315/756) не считают необходимым введение обязательной вакцинации против COVID-19. 7 человек (0,9%) считают, что «вакцинация – это дело каждого, каждый человек сам должен решить, вакцинироваться или нет», два респондента (0,3%) – что обязательная вакцинация необходима лицам с факторами риска, два человека (0,3%) – за обязательную вакцинацию в пределах разумного, в частности, при неблагоприятной эпидемической обстановке. 24 человека (3,2%) затруднились ответить на данный вопрос.

Большинство респондентов (58,9%, 445/756) полагают, что вакцинация существенно снижает риск заражения SARS-CoV-2. 70% обучающихся (529/756) считают, что вакцинация защищает привитых от развития тяжелых форм заболевания и смерти в случае заболевания COVID-19.

Структура ответов по отношению обучающихся к медицинским работникам, отговаривающим людей от вакцинации, представлена в **таблице 3**. Большинство считают, что врач имеет право на свою точку зрения, но отговаривать людей от вакцинации он не должен.

Обсуждение

Эпидемиологическая эффективность и безопасность вакцин против COVID-19, разрешенных к применению регуляторами разных

стран, не вызывают сомнений и доказаны в многочисленных аналитических исследованиях [1,3,5,11]. Вместе с тем ряд экспертов отмечают тенденцию к снижению общего числа желающих вакцинироваться с течением времени [2,12,13]. Причины этому различны и ранее уже изучались на примере других вакцин [14]. Стратегическая консультативная группа экспертов (SAGE), созданная в 2012 году, показала, что доверие к вакцине охватывает ряд вопросов, включая опасения по поводу безопасности вакцин, доверие к работникам здравоохранения, поставляющим вакцины и к тем, кто ответственен за принятие решений о возможности массового использования вакцин (в реальной ситуации настоящей пандемии – о разрешении применения вакцины среди гражданского населения в рамках клинических исследований III фазы). В результате проведенной работы эксперты SAGE пришли к выводу, что существуют две кардинально различающиеся в отношении вакцинации группы – первая, для которой вакцинация является нормой (таких большинство), вторая – принципиальные противники иммунизации. Но оказалось, что существует многочисленная группа людей, которые проявляют нерешительность в отношении определенных вакцин, либо откладывают вакцинацию, либо соглашаются на вакцинацию, но не уверены в ее необходимости и целесообразности [14]. Нерешительность, по мнению экспертов, – это поведенческий феномен, проявление которого, в свою очередь, также зависит от ряда факторов, которые сгруппированы экспертами в три категории: контекстные социально-политико-культурные (например, совместимость вакцинации

с религиозными убеждениями), индивидуальные и групповые влияния (личное восприятие/опыт, общественное мнение, отношение к проблеме сверстников) и специфические для вакцины факторы (ускоренная разработка вакцин, применение фактически «в условиях эксперимента») [2,4,14]. Все это требует изучения и грамотной разъяснительной работы в соответствии с полученными результатами. Следует добавить, что когорта «колеблющихся» весьма гетерогенна, и в разных возрастных, социальных и прочих группах должны быть определены свои приоритетные подходы.

Изучение отношения населения разных стран к вакцинации в целом и против COVID-19 в частности проводится во всем мире. Например, недавно опубликованные результаты исследования по изучению отношения к вакцинации пожилых людей в Великобритании [2] показали, что недоверие к пользе вакцины, опасения по поводу коммерческой спекуляции и недостатков вакцин значительно уменьшились за год; вместе с тем обозначилась группа людей, отношение которых к вакцинации стало более негативным за счет большей обеспокоенности потенциальными побочными эффектами вакцин. В Китае было проведено исследование, в котором была поставлена задача оценить изменение отношения к вакцинации между первой (февраль) и третьей (с августа по сентябрь) волнами COVID-19 в 2020 году. Были опрошены 2047 человек. Готовность вакцинироваться среди участников была ниже в третьей волне (34,8%), чем в первой (44,2%). В соответствии с выводами авторов, объясняется это ростом опасений по поводу безопасности вакцин. Интересные результаты получили австралийские исследователи [4]. Они показали, что большая приверженность вакцинации от COVID-19 ассоциировалась с более старшим возрастом, принадлежностью к мужскому полу, проживанием в благополучных районах и самооценкой риска заражения как высокого. В Индии опрос 467 респондентов показал, что 70,4% опрошенных выразили готовность пройти вакцинацию; правда, при этом только 49,4% считали, что вакцина эффективна; и в то же время 63,1% были готовы вакцинировать своих детей [8].

В Российской Федерации для вакцинации зарегистрированы несколько вакцинных препаратов, в том числе: Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), Спутник Лайт, КовиВак и ЭпиВакКорона. Предварительные результаты третьей фа-

зы клинических испытаний вакцины Гам-КО-ВИД-Вак (Спутник V) продемонстрировали ее безопасность и эффективность в защите от инфекции на уровне 91,6% (95% доверительный интервал 85,6–95,2) [15].

Мы провели исследование отношения к вакцинации медицинских студентов г. Казани – крупного города Российской Федерации. На наш взгляд, медицинские студенты являются важным и интересным объектом исследования, поскольку, во-первых, являются частью социума, а именно, молодежной его части, во-вторых в ближайшем будущем они пополняют армию врачей и будут нести ответственность за здоровье людей и формировать общественное мнение. Кроме того, защищенность медицинских работников очень важна еще и потому, что в случае заражения они потенциально могут стать источником инфекции для пациентов в процессе оказания им медицинской помощи.

Проведенное исследование выявило неплохую информированность обучающихся в отношении эффективности вакцинации. Большая часть опрошенных понимают, что вакцинация защищает как от заболевания, так и особенно от развития тяжелых его форм.

Выявлен также высокий уровень приверженности обучающихся вакцинации. Охват вакцинацией составил 94%, показатель привитости – 92,6%. Для сравнения: аналогичные показатели для всего населения Российской Федерации на 31 декабря 2021 года составили 51,2% и 46,3% соответственно [16]. В отношении ревакцинации студенты демонстрируют меньшую готовность – 25% не планируют ее проводить.

Полученные нами показатели разнятся с опубликованными ранее другими российскими исследователями. Так по результатам исследования Костиной Л.А., среди студентов только 16,6% были готовы к вакцинации, 46,2% откладывали вакцинацию на более поздние сроки «когда будет собрано больше данных о действии вакцины». В качестве причин для отказа студенты указывали сомнение в эффективности вакцины и высокую вероятность получить осложнение, а 11,5% считали вакцинацию «опасным заговором властных структур» [9]. Правда, количество опрошенных было небольшим (78 человек). Важным моментом, видимо, обусловившим кардинальные различия в результатах исследований, явился разный период проведения исследования (вышеупомянутое исследование относится к 2020 году, ког-

да опыт по вакцинации населения был не столь значительным). Тем не менее, результаты еще одного опроса 364 студентов медицинских и технических вузов об их отношении к вакцинации, проведенного в июне 2021 года, показали, что лишь 20,1% опрошенных вакцинировались от COVID-19. Эксперты сделали вывод, что ключевым факторам, приводящим к отказу от вакцинации, можно отнести убежденность в том, что вакцина недостаточно исследована, а COVID-19 имеет благоприятный прогноз среди молодых групп населения [17].

Большая часть опрошенных нами обучающихся (91,6%) получила курс вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) или Спутник Лайт. Нежелательные явления после вакцинации отмечались часто, у подавляющего большинства привитых, но относились к категории легких. Относительно благоприятная ситуация по вакцинации студентов может быть обусловлена грамотной информационной компанией и доступностью вакцинации обучающихся в вузе, равно как и вполне профессиональным отношением обучающихся к проблеме вакцинации, о чем, в частности, свидетельствует высокая доля (53,7%) согласных с введением обязательной вакцинации – меры, весьма непопулярной среди населения самых разных стран. Это может быть связано также и с привлечением студентов 4–6-х курсов и ординаторов к оказанию практической помощи здравоохранению в период панде-

мии новой коронавирусной инфекции, в связи с чем обучающиеся имели возможность увидеть, к каким катастрофическим последствиям может приводить данное заболевание.

В то же время среди опрошенных были и те, кто был привержен мифам в отношении вакцинации, что подтверждает необходимость продолжения работы по формированию у обучающихся научного мировоззрения и профессионального поведения в отношении вакцинации.

Ограничением данного исследования является то, что данные о вакцинации получены с использованием анкетирования, основаны на самоотчете и не сопоставлены с данными медицинских документов. Кроме того, в связи с тем, что исследование проведено в онлайн-формате, мы не можем знать, каков реальный процент отказов от участия в исследовании и не можем полностью исключить наличия систематической ошибки отбора.

Заключение

Исследование выявило неплохую информированность обучающихся в отношении эффективности вакцинации. Большинство респондентов осознают, что вакцинация защищает как от заболевания, так и особенно от развития тяжелых его форм. Выявлен высокий уровень приверженности обучающихся вакцинации: охват вакцинацией составил 94%, показатель привитости – 92,6%.

Литература:

1. World Health Organization. *WHO SAGE Values Framework for the Allocation and Prioritization of COVID-19 Vaccination*, 14 September 2020. Ссылка активна на 07.03.2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299>
2. Gallant AJ, Nicholls LAB, Rasmussen S, Cogan N, Young D, Williams L. Changes in attitudes to vaccination as a result of the COVID-19 pandemic: A longitudinal study of older adults in the UK. *PLoS ONE*. 2021;16(12):e0261844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261844>
3. Agarwal R., Gopinath G. *A Proposal to End the COVID-19 Pandemic*. 2021. Ссылка активна на 07.03.2022. <https://www.imf.org/en/Publications/Staff-Discussion-Notes/Issues/2021/05/19/A-Proposal-to-End-the-COVID-19-Pandemic-460263>
4. Enticott J, Gill JS, Bacon SL, Lavoie KL, Epstein DS, Dawadi S, Teede HJ, Boyle J; iCARE Study Team. Attitudes towards vaccines and intention to vaccinate against COVID-19: a cross-sectional analysis-implications for public health communications in Australia. *BMJ Open*. 2022;12(1):e057127. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057127>
5. *Заявление для работников здравоохранения: как осуществляется регулирование вакцин против COVID-19 для обеспечения их безопасности и эффективности*. Всемирная организация здравоохранения, 2021. Ссылка активна на 07.03.2022. <https://www.who.int/ru/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and->
6. *Стопкоронавирус.рф – официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19)*. Ссылка активна на 07.03.2022. <https://xn--80aeezjt5d.xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/>
7. Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, Barcza Z, Pályi B, Formanek-Balku E, Molnár GA, Herczeg R, Gyenesei A, Miseta A, Kollár L, Wittmann I, Müller C, Kásler M. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary-the HUN-VE study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(3):398-404. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.011>
8. Kishore J, Venkatesh U, Ghai G, Heena, Kumar P. Perception and attitude towards COVID-19 vaccination: A preliminary online survey from India. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(8):3116-3121. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2530_20
9. Костина Л.А., Сергеева М.А., Кубекова А.С. Психологические свойства личности студентов, негативно относящихся к вакцинации от коронавируса (COVID-19). *Мир науки. Педагогика и психология*. 2020;8(5):34. <https://mir-nauki.com/PDF/50PSMN520.pdf>
10. Орлова Н.В., Федулаев Ю.Н., Филатова М.Н., Орлова С.Ю. Влияние средств массовой информации и социальных сетей на формирование общественного мнения о вакцинации. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;4:17-24. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.4.200531>
11. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, Avoundjian T, Awofeso AO, Barnes J, Bayoumi NS, Busen K, Chang C, Cima M, Crockett M, Cronquist A, Davidson S, Davis E, Delgadillo J, Dorabawila V, Drenzek C, Eisenstein L, Fast HE, Gent A, Hand J, Hoefer D, Holtzman C, Jara A, Jones A, Kamal-Ahmed I, Kangas S, Kanishka F, Kaur R, Khan S, King J, Kirkendall S, Klioueva A, Kocharian A, Kwon FY, Logan J, Lyons BC, Lyons S, May A, McCormick

- D; MSHI, Mendoza E, Milroy L, O'Donnell A, Pike M, Pogojans S, Saupe A, Sell J, Smith E, Sosin DM, Stanislawski E, Steele MK, Stephenson M, Stout A, Strand K, Tilakaratne BP, Turner K, Vest H, Warner S, Wiedeman C, Zaldivar A, Silk BJ, Scobie HM. COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):132-138. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7104e2>
12. Wang K, Wong EL, Ho KF, Cheung AW, Yau PS, Dong D, Wong SY, Yeoh EK. Change of Willingness to Accept COVID-19 Vaccine and Reasons of Vaccine Hesitancy of Working People at Different Waves of Local Epidemic in Hong Kong, China: Repeated Cross-Sectional Surveys. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1):62. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010062>
 13. Fridman A, Gershon R, Gneezy A. COVID-19 and vaccine hesitancy: A longitudinal study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250123>
 14. MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4164. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.036>
 15. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
 16. Our World in Data. *Coronavirus (COVID-19) Vaccinations*. Ссылка активна на 07.03.2022. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=RUS>
 17. Малыгин В.Л., Малыгин Я.В., Искандирова А.С., Пахтусова Е.Е., Меркурьева Ю.А., Огарев В.В., Худяков А.В., Асасян М.А. Многофакторная модель готовности к вакцинации студентов медицинских вузов в период третьей волны пандемии COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):29-34. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-29-34>

References:

1. World Health Organization. *WHO SAGE Values Framework for the Allocation and Prioritization of COVID-19 Vaccination*, 14 September 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299>. Accessed: March 7, 2022.
2. Gallant AJ, Nicholls LAB, Rasmussen S, Cogan N, Young D, Williams L. Changes in attitudes to vaccination as a result of the COVID-19 pandemic: A longitudinal study of older adults in the UK. *PLoS ONE*. 2021;16(12):e0261844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261844>
3. Agarwal R., Gopinath G. *A Proposal to End the COVID-19 Pandemic*. 2021. Available at: <https://www.imf.org/en/Publications/Staff-Discussion-Notes/Issues/2021/05/19/A-Proposal-to-End-the-COVID-19-Pandemic-460263>. Accessed: March 7, 2022.
4. Enticott J, Gill JS, Bacon SL, Lavoie KL, Epstein DS, Dawadi S, Teede HJ, Boyle J; iCARE Study Team. Attitudes towards vaccines and intention to vaccinate against COVID-19: a cross-sectional analysis-implications for public health communications in Australia. *BMJ Open*. 2022;12(1):e057127. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057127>
5. *Statement for healthcare professionals: How COVID-19 vaccines are regulated for safety and effectiveness*. World Health Organization, 2021. (In Russ). Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness>. Accessed: March 7, 2022.
6. *Stopkoronavirus.rf — Otsial'nyy internet-resurs dlya informirovaniya naseleniya po voprosam koronavirusa (COVID-19)*. (In Russ). Available at: <https://xn--80aaejt5d.xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/>. Accessed: March 7, 2022.
7. Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, Barcza Z, Pályi B, Formanek-Balku E, Molnár GA, Herczeg R, Gyenesei A, Miseta A, Kollár L, Wittmann I, Müller C, Kásler M. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary-the HUN-VE study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(3):398-404. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.011>
8. Kishore J, Venkatesh U, Ghai G, Heena, Kumar P. Perception and attitude towards COVID-19 vaccination: A preliminary online survey from India. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(8):3116-3121. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2530_20
9. Kostina LA, Sergeeva MA, Kubekova AS. Psychological properties of the personality of students negative to vaccination against coronavirus (COVID-19). *World of Science. Pedagogy and psychology*. 2020;8(5):34. (In Russ). <https://mir-nauki.com/PDF/50PSMN520.pdf>
10. Orlova NV, Fedulaev YuN, Filatova MN, Orlova SI. Influence of the media and social media on public opinion about vaccination. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;4:17-24. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.4.200531>
11. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, Avoundjian T, Awofeso AO, Barnes J, Bayoumi NS, Busen K, Chang C, Cima M, Crockett M, Cronquist A, Davidson S, Davis E, Delgadillo J, Dorabawila V, Drenzek C, Eisenstein L, Fast HE, Gent A, Hand J, Hoefer D, Holtzman C, Jara A, Jones A, Kamal-Ahmed I, Kangas S, Kanishka F, Kaur R, Khan S, King J, Kirkendall S, Klionueva A, Kocharian A, Kwon FY, Logan J, Lyons BC, Lyons S, May A, McCormick D; MSHI, Mendoza E, Milroy L, O'Donnell A, Pike M, Pogojans S, Saupe A, Sell J, Smith E, Sosin DM, Stanislawski E, Steele MK, Stephenson M, Stout A, Strand K, Tilakaratne BP, Turner K, Vest H, Warner S, Wiedeman C, Zaldivar A, Silk BJ, Scobie HM. COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):132-138. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7104e2>
12. Wang K, Wong EL, Ho KF, Cheung AW, Yau PS, Dong D, Wong SY, Yeoh EK. Change of Willingness to Accept COVID-19 Vaccine and Reasons of Vaccine Hesitancy of Working People at Different Waves of Local Epidemic in Hong Kong, China: Repeated Cross-Sectional Surveys. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1):62. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010062>
13. Fridman A, Gershon R, Gneezy A. COVID-19 and vaccine hesitancy: A longitudinal study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250123>
14. MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4164. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.036>
15. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
16. Our World in Data. *Coronavirus (COVID-19) Vaccinations*. Available at: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=RUS>. Accessed: March 7, 2022.
17. Malygin VL, Malygin YV, Iskandirova AS, Pahtusova EE, Merkur'yeva YuA, Ogarev VV, Hudiakov AV, Asasian MA. Multifactorial model of willingness to get vaccinated in medical students during 3rd wave of COVID-19 pandemic. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):29-34. (In Russ). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-29-34>

Сведения об авторах

Анохин Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

ORCID: 0000-0003-1050-9081

Хасанова Гульшат Рашиатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49).

Вклад в статью: написание статьи, редактирование текста, поиск литературы.

ORCID: 0000-0002-1733-2576

Халиуллина Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49).

Вклад в статью: написание статьи, поиск литературы.

ORCID: 0000-0001-7763-5512

Аглиуллина Саида Тахировна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49).

Вклад в статью: сбор материала, статистическая обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-4733-6911

Статья поступила: 09.03.2022 г.

Принята в печать: 31.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Vladimir A. Anokhin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Childhood Infections, Kazan State Medical University (49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-1050-9081

Dr. Gulshat R. Khasanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University (49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1733-2576

Dr. Svetlana V. Khaliullina, MD, DSc, Associate Professor, Department of Childhood Infections, Kazan State Medical University (49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7763-5512

Dr. Saida T. Agliullina, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University (49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-4733-6911

Received: 09.03.2022

Accepted: 31.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83>

БОЛЬНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ВНЕОЧЕРЕДНЫМИ ПРЕДСЕРДНЫМИ КОМПЛЕКСАМИ: ОЦЕНКА ВРЕМЕННОГО ДИАПАЗОНА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РИСКА ЕЕ РАЗВИТИЯ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ОЛЕСИН А.И.^{1*}, КОНСТАНТИНОВА И.В.¹, ИВАНОВ В.С.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургское городское учреждение здравоохранения «Больница Св.Елизаветы»,
г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. На основании анализа характера внеочередных предсердных комплексов (ВПК) и предикторов формирования фибрилляции предсердий (ФП) определить потенциально-прогностический временной диапазон развития первичных приступов этой аритмии у больных метаболическим синдромом (МС) с потенциальным риском ее возникновения при проспективном исследовании.

Материал и методы. Наблюдалось 1726 больных МС с выявленной ВПК в количестве 100 и более за сутки наблюдения в возрасте от 45 до 75 лет. Всем больным определялись объемы камер сердца, сократительная способность и дисфункция левого желудочка, параметры сигнал-усредненной электрокардиограммы предсердий, дисперсия зубца Р, а также характер ВПК с расчетом потенциального индекса риска развития ФП (PI), в том числе по системе CHARGE-AF ($R_{\text{CHARGE-AF}}$). У больных МС с ВПК потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП (ПВДР-ФП) определялся при уменьшении значений PI в динамике наблюдения в сравнении с исходными данными по оригинальной формуле: $\text{ПВДР-ФП} =$

$[PI_1 - 0,01] \div [PI_1 - (PI_2, PI_3, \text{ и т.д.})] \times I$, где ПВДР-ФП – потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП, PI_1 – значения после первого исследования, PI_2, PI_3 , и т.д. – значения PI соответственно при 2-3-м и последующих исследованиях, 0,01 – значения PI, при которых наблюдается развитие спонтанных приступов ФП, I – интервал (в месяцах) между первым и последующими исследованиями. Больные наблюдались от 1 года до 4–5 лет. Сохранение синусового ритма или развитие ФП явилось конечной точкой исследования.

Результаты. У 218 (12,41%) из обследованных больных МС в течение от 1 года до 4–5 лет после обследования развилась пароксизмальная или персистирующая формы ФП. Больные МС старшей возрастной группы с выявлением (при однократном исследовании) $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0,72$ ед. и предикторов развития ФП (ВПК, дилатации предсердий и т.д.) относятся к группе риска развития этой аритмии с неопределенной временной его реализацией в динамике наблюдения. Развитие первичной ФП у больных МС коррелировало (при $OШ > 3$) с индексом конечно-диастолического объема левого предсердия $> 34 \text{ мл/м}^2$ с по-

Для цитирования:

Олесин А.И., Константинова И.В., Иванов В.С. Больные метаболическим синдромом с внеочередными предсердными комплексами: оценка временного диапазона возникновения фибрилляции предсердий при выявлении потенциального риска ее развития (проспективное исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 75-83. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83>

*Корреспонденцию адресовать:

Олесин Александр Иосифович, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, E-mail: olesin58@mail.ru
© Олесин А.И. и др.

следующим его увеличением в среднем на +5%/год (ОШ = 3,3), с $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0,72$ ед. (ОШ = 4,2), с $PI < 8$ ед. с последующей регрессией в среднем на -20%/год (ОШ = 14,8). Точность определения ПВДРФП в течение 3–5 лет до начала ее развития составила в среднем около 60%, а на протяжении 3 лет и менее – 86% и более.

Заключение. Больные МС старшей возрастной группы с выявлением (при однократном исследовании) $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0,72$ ед., предикторов развития ФП (ВПК, дилатации предсердий и т.д.) относятся к группе риска развития этой аритмии с неопределенной временной его реализацией в динамике наблюдения. Оценка PI

у больных МС с ВПК в динамике наблюдения позволяет определить ПВДРФП за 3–5 лет до развития ФП с точностью в среднем около 60%, а на протяжении 3 лет и менее – 86% и более.

Ключевые слова: метаболический синдром, внеочередные предсердные комплексы, прогнозирование первичной фибрилляции предсердий.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND PREMATURE ATRIAL CONTRACTIONS: PREDICTING THE ATRIAL FIBRILLATION ONSET

ALEXANDER I. OLESIN¹ *, IRINA V. KONSTANTINOVA¹, VLADIMIR S. IVANOV²

¹Metchnikoff North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Elizabeth's Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To develop an algorithm for the prediction of the atrial fibrillation onset in patients with metabolic syndrome (MS) and premature atrial contractions (PACs) in a prospective study.

Materials and Methods. We enrolled 1,726 MS patients (age range 45–75 years) with ≥ 100 PACs per day. We measured cardiac chamber volumes, left ventricle contractility, parameters of the atrial electrocardiogram, P-wave dispersion, and the origin of PACs, further calculating the potential index of atrial fibrillation (PI) according to the CHARGE-AF ($R_{\text{CHARGE-AF}}$) model. The follow-up was 1–5 years. Maintenance of sinus rhythm or development of atrial fibrillation (AF) were the study endpoints.

Results. Paroxysmal or persistent AF was registered in 218 (12.41%) patients. Elderly patients with MS and $R_{\text{CHARGE-AF}}$ score ≥ 0.72 units or predictors of AF development of AF (e.g., PACs or atrial

enlargement) belonged to AF risk group. Development of AF in patients with MS correlated ($OR > 3$) with left atrial end-diastolic volume index > 34 mL/m² with its average increase of +5% per year ($OR = 3.3$), $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0.72$ ($OR = 4.2$), and $PI < 8$ units followed by an average regression of -20%/year ($OR = 14.8$). The accuracy of predicting atrial fibrillation within 3–5 years before its onset was $\approx 60\%$, reaching $\geq 86\%$ for the 3-year time frame.

Conclusion. Our forecasting algorithm can identify the risk groups and predict the development of AF in patients with MS and PACs.

Keywords: metabolic syndrome, premature atrial contractions, atrial fibrillation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexander I. Olesin, Irina V. Konstantinova, Vladimir S. Ivanov. Patients with metabolic syndrome and premature atrial contractions: predicting the atrial fibrillation onset. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 75–83. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83>

*Corresponding author:

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

© Alexander I. Olesin, et al.

Введение

Несмотря на успехи в выявлении предикторов фибрилляции предсердий (ФП), для ранней ее диагностики всем пациентам старше 65 лет при выявлении высокого риска ее возникновения, например, всех компонентов метаболического синдрома (МС) или других предикторов формирования этой аритмии, таких как дисфункции левого желудочка, дилатации предсердий, внеочередных предсердных комплексов (ВПК), патологических значений сигнал-усредненной электрокардиограммы (ЭКГ), дисперсии зубца P(Pd), различных риск-стратификаций и т.д., показано ежедневное применение «пульс-скрининг-тестирование» путем как пальпации пульса, так и при использовании бытовых тонометров, а при выявлении его нерегулярности – регистрация ЭКГ, например, на смартфоне [1,2,3].

Ранее было показано, что точность прогнозирования пятилетнего риска возникновения ФП у больных МС при выявлении фильтрованного зубца P сигнал-усредненной ЭКГ предсердий (FiP-P) ≥ 135 мс с отношением FiP-P/Pd $\leq 2,5$ единиц и значений риска развития ФП по системе CHARGE-AF ($R_{\text{CHARGE-AF}}$), составившие 0,72 единиц и более, составили около 80% и 70% соответственно [4,5,6,7]. Выбор системы CHARGE-AF был обусловлен тем, что мета-анализ более 25 риск-стратификаций показал, что наиболее информативной моделью в отношении развития первых приступов этой аритмии у больных МС оказалась CHARGE-AF система [6]. У больных МС с ВПК выявление значений прогностического индекса развития ФП (PI) $\leq 1,5$ единиц определяло развитие первоначальной ФП в течение года после обследования [8]. Однако определение потенциально-прогностического временного диапазона развития ФП (ПВДРФП) при выделении пациентов МС с потенциальным риском возникновения первичных приступов посредством комплексного анализа предикторов развития этой аритмии с оценкой характера ВПК при проведении проспективных исследований в литературе обнаружено не было.

Цель исследования

На основании анализа характера ВПК и предикторов формирования ФП определить потенциально-прогностический временной диапазон развития первичных приступов этой аритмии у больных МС с потенциальным риском ее возникновения при проспективном исследовании.

Материал и методы

Наблюдалось 1756 больных МС в возрасте от 45 до 75 лет (в среднем $66,3 \pm 2,7$ лет). После проведения общеклинического обследования, 1–3-суточного мониторирования ЭКГ, регистрации сигнал-усредненной ЭКГ и т.д. определялись критерии включения в исследование. Методики и аппаратное обеспечение для определения сократительной способности и дисфункции левого желудочка, объемов камер сердца, сигнал-усредненной ЭКГ предсердий, Pd представлены ранее [4].

У всех больных расчет $R_{\text{CHARGE-AF}}$ проводился по формуле [5]: $R_{\text{CHARGE-AF}} = 1 - 0,9718412736^{\exp(\sum_{k=1}^{11} K_k)} - 12,5815600$,

где $R_{\text{CHARGE-AF}}$ – риск развития ФП по системе CHARGE-AF (в единицах), K_1 – (возраст в годах $\div 5$) $\times 0,5083$; K_2 – этническая принадлежность (европеид/белый: $1 \times 0,46491$); K_3 – (рост в сантиметрах $\div 10$) $\times 0,2478$; K_4 – (масса пациента в кг $\div 15$) $\times 0,1155$; K_5 – (систолическое артериальное давление в мм рт.ст. $\div 20$) $\times 0,1972$; K_6 – (диастолическое артериальное давление в мм рт.ст. $\div 10$) $\times 0,1013$; K_7 – текущее табакокурение ($1 \times 0,35931$); K_8 – прием гипотензивных препаратов ($1 \times 0,34889$); K_9 – сахарный диабет ($1 \times 0,23666$); K_{10} – хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс с I по IV $\times 0,70127$); K_{11} – инфаркт миокарда в анамнезе ($1 \times 0,49659$). Высокий риск возникновения ФП расценивался при значениях $R_{\text{CHARGE-AF}}$ 0,72 и более единиц [5,7].

Критерием включения являлись наличие синусового ритма, выявление МС (трех и более компонентов) [2,3], 100 и более ВПК за сутки наблюдения [9], значений $R_{\text{CHARGE-AF}}$ 0,72 и более единиц, сохраненной фракции выброса левого желудочка (ФВлж) ($\geq 54\%$) [2,3,4], отсутствие регистрации ФП, в том числе при проведении неоднократных (2–3 и более) процедур 1–3-суточного мониторирования ЭКГ [4], информированного согласия больного на проведение исследований и лечения. В исследование не включали больных с пороками сердца, кардиомиопатиями и другими патологиями, описанными ранее [4]. У 1427(81,26%) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 355(20,22%) – инфаркт миокарда в анамнезе, у 1114(63,44%) – сахарный диабет, у 286(16,29%) – хроническая обструктивная болезнь легких, 357(20,33%) – табакокурение.

Для нормализации содержания глюкозы и липидов крови всем пациентам проводилась,

помимо диеты, гипогликемическая и гиполипидемическая терапия такими препаратами, как метформин, лираглутид, эмпаглифлозин, статины и т.д., а для достижения целевых значений артериального давления – гипотензивные препараты, такие как индапамид, телмисартан, вальсартан и т.д. [3]. Для устранения преждевременных предсердных сокращений антиаритмическая терапия не проводилась. При появлении субъективного ощущения эктопии пациентам рекомендовали применять преимущественно различные седативные средства, например, дневные транквилизаторы [1,2,3].

У всех больных на основании анализа ВПК рассчитывался PI по формуле: $(A \div B) \times (C \div N)$, где PI – прогностический индекс развития ФП, A и B – длительность фильтрованного зубца P и Pd, определенных при регистрации сигналусредненной ЭКГ предсердий и суточного мониторингирования ЭКГ соответственно (в мс), C – линейное отклонение скорректированного интервала сцепления > 20 ВПК, N – количество внеочередных предсердных сокращений, использованных для исследования, выраженное как их число/час [8]. При уменьшении значений PI в динамике наблюдения определение ПВДРФП проводилось по ранее предложенному способу [10] и его расчет осуществлялся по формуле: $\text{ПВДРФП} = [PI_1 - 0,01] \div [PI_1 - (PI_2, PI_3, \text{и т.д.})] \times I$, где ПВДРФП – потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП, PI_1 – значения после первого исследования, PI_2, PI_3 , и т.д. – значения PI соответственно при 2–3-м и последующих исследованиях, 0,01 – наименьшие значения PI, соответствующие развитию спонтанных приступов ФП [4,8], I – интервал (в месяцах) между первым и последующими исследованиями.

Длительность наблюдения пациентов составила от 1 года до 4–5 лет. Развитие ФП или сохранение синусового ритма являлось конечной точкой исследования. Только при выявлении ФП всем пациентам назначались антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и т.д.) [1,2]. Все исследования проводились на синусовом ритме не реже 1 раза в 1–3 месяца. Контроль пульса, артериального давления больные осуществляли самостоятельно, используя бытовые тонометры, а при выявлении пульсовой неритмичности проводилась регистрация ЭКГ, например, на смартфоне или при обращении в первичное звено здравоохранения, например, в офис семейного врача [1,2,3]. При возникновении ФП (пароксиз-

мальной или персистирующей формы) исследования выполнялись после купирования первого приступа, причем в случае применения фармакологической кардиоверсии – через 5–7 периодов полувыведения противоаритмических препаратов, используемых для устранения этой аритмии.

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ее ошибка ($M \pm m$), критерии "t" Стьюдента. Оценка достоверности различия параметров, в том числе при их оценке в динамике наблюдения, проводилась по критерию соответствия χ^2 . За статистически значимое различие изучаемых показателей принимались значения $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и по правилу распределения Гаусса, а также использовалась линейная и ранговая (для непараметрических показателей) корреляции (r) Пирсона и Спирмена соответственно, причем сопоставление двух бинарных переменных оценивалось путем использования метода логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) с помощью компьютерной программы "Statistica", версия 11.0.

Результаты

Все больные были распределены на две группы: I группу составили 1538 (87,59%) больных без возникновения ФП, остальные больные с ее развитием (персистирующей или пароксизмальной форм) – II группу. У 34 (15,60%) больных II группы обследование проводилось за 6–12 месяцев, у 55 (25,23%) – за 1–2 года, у 46 (21,10%) – за 2–3 года, у 43 (19,72%) – за 3–4 года и у остальных – от 4 до 5 лет до развития ФП. Достоверного различия по полу, частоте выявления гипертонической болезни, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, ранее перенесенного инфаркта миокарда, табакокурению у больных I и II группы выявлено не было (таблица 1).

При включении в исследование у больных II группы в сравнении с I было выявлено достоверно большие значения индекса массы тела, окружности талии, индекса конечно-диастолического объема левого предсердия (КДОлп), индекса массы миокарда левого желудочка, $R_{\text{CHARGE-AF}}$ и достоверно меньше – соотношения максимальных скоростей тока крови через митральный клапан в диастолу лево-

Группы больных / Показатели <i>Patients / Features</i>	Без фибрилляции предсердий <i>Without atrial fibrillation</i> <i>n</i> = 1538	С фибрилляцией предсердий <i>With atrial fibrillation</i> <i>n</i> = 218
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> = 1427 <i>Arterial hypertension, n</i> = 1,427	1262 (82,05%)	165 (75,69%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> = 355 <i>Myocardial infarction, n</i> = 355	315 (20,48%)	45 (20,64%)
Сахарный диабет, <i>n</i> = 1114 <i>Diabetes mellitus, n</i> = 1,114	971 (63,13%)	143 (65,60%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> = 286 <i>Chronic obstructive pulmonary disease, n</i> = 286	252 (16,38%)	34 (15,60%)
Табакокурение, <i>n</i> = 357 <i>Smoking, n</i> = 357	295 (19,18%)	62 (28,44%)

Примечание: *статистически значимое ($p < 0,05$) различие показателей при сопоставлении с пациентами без фибрилляции предсердий

Note: *statistically significant differences ($p < 0.05$) as compared with the patients without atrial fibrillation

Таблица 1.

Характеристика пациентов с фибрилляцией и без фибрилляции предсердий при включении в исследование.

Table 1.

Clinicopathological features of the patients with or without the atrial fibrillation.

го желудочка (Е) и предсердной систолы (А) чия остальных показателей не наблюдалось (Е/А), PI, а статистической значимости разли- (таблица 2).

Показатели <i>Features</i>	Без фибрилляции предсердий <i>Without atrial fibrillation</i> <i>n</i> = 1,538	С фибрилляцией предсердий <i>With atrial fibrillation</i> <i>n</i> = 218
Возраст, годы <i>Age, years</i>	55,3 ± 0,23 (45,4-67,8)	65,9 ± 0,36 (61,8-73,9)*
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	30,8 ± 0,1 (26,3-38,4)	36,1 ± 0,32 (30,1-42,1)*
Окружность талии, см <i>Waist circumference, cm</i>	104,3 ± 0,5 (86-127)	131,4 ± 1,1 (110-152)*
Глюкоза крови, ммоль/л <i>Fasting blood glucose, mmol/L</i>	8,4 ± 0,1 (6,4-14,7)	8,1 ± 0,3 (6,3-13,9)
Общий холестерин, ммоль/л <i>Total cholesterol, mmol/L</i>	7,9 ± 0,1 (6,2-9,6)	8,1 ± 0,2 (6,5-10,7)
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л <i>Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L</i>	4,6 ± 0,1 (3,6-5,8)	4,8 ± 0,1 (3,8-6,2)
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л <i>High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L</i>	1,0 ± 0,1 (0,7-1,4)	0,9 ± 0,1 (0,7-1,5)
Триглицериды, ммоль/л <i>Triglycerides, mmol/L</i>	2,5 ± 0,1 (1,5-3,4)	2,4 ± 0,1 (1,4-3,5)
Фракция выброса левого желудочка, % <i>Left ventricular ejection fraction, %</i>	58,4 ± 0,1 (54-63)	57,9 ± 0,3 (54-62)
Е/А, ед. <i>E/A, U</i>	1,14 ± 0,01 (0,83-1,52)	1,01 ± 0,02 (0,71-1,33)*
Индекс конечного диастолического объема левого предсердия, мл/м ² <i>Left atrial end-diastolic volume index, mL/m²</i>	25,4 ± 0,2 (18-33)	32,1 ± 0,2 (26-41)*
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² <i>Left ventricular mass index, g/m²</i>	124 ± 0,4 (110-137)	132 ± 0,7 (123-142)*
Количество внеочередных предсердных комплексов/ч <i>Premature atrial contractions per hour</i>	272 ± 5 (67-489)	289 ± 14 (58-502)
PI (прогностический индекс развития фибрилляции предсердий), ед. <i>Prognostic index of atrial fibrillation, U</i>	35,4 ± 0,6 (8,1-62,3)	6,2 ± 0,1 (3,8-8,2) [†]
R _{CHARGE-AF} (прогностический индекс развития предсердий по риск-стратификации CHARGE-AF), ед. <i>Prognostic index of atrial fibrillation by CHARGE-AF risk score</i>	0,652 ± 0,003 (0,55-0,74)	0,843 ± 0,001 (0,70-0,93) [‡]

Таблица 2.

Клинико-лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с фибрилляцией и без фибрилляции предсердий.

Table 2.

Biochemical profile and echocardiography data in patients with or without the atrial fibrillation.

Примечание: *статистически значимое ($p < 0,05$) различие показателей при сопоставлении с пациентами без фибрилляции предсердий, $\#p < 0,01$, $\text{†}p < 0,001$. Е/А – соотношение максимальных скоростей тока крови через митральный клапан в период диастолы левого желудочка (Е) и предсердной систолы (А)

Note: *statistically significant ($p < 0.05$) differences as compared with the patients without atrial fibrillation, $\#p < 0.01$, $\text{†}p < 0.001$. E/A – the ratio of peak velocity blood flow from left ventricular relaxation in early diastole (E wave) to peak velocity flow in late diastole (A wave) caused by atrial contraction (A wave)

Начиная с 3-го года наблюдения и при последующем наблюдении у больных II группы до развития ФП отмечалось достоверное уменьшение значений PI в сравнении с исходными дан-

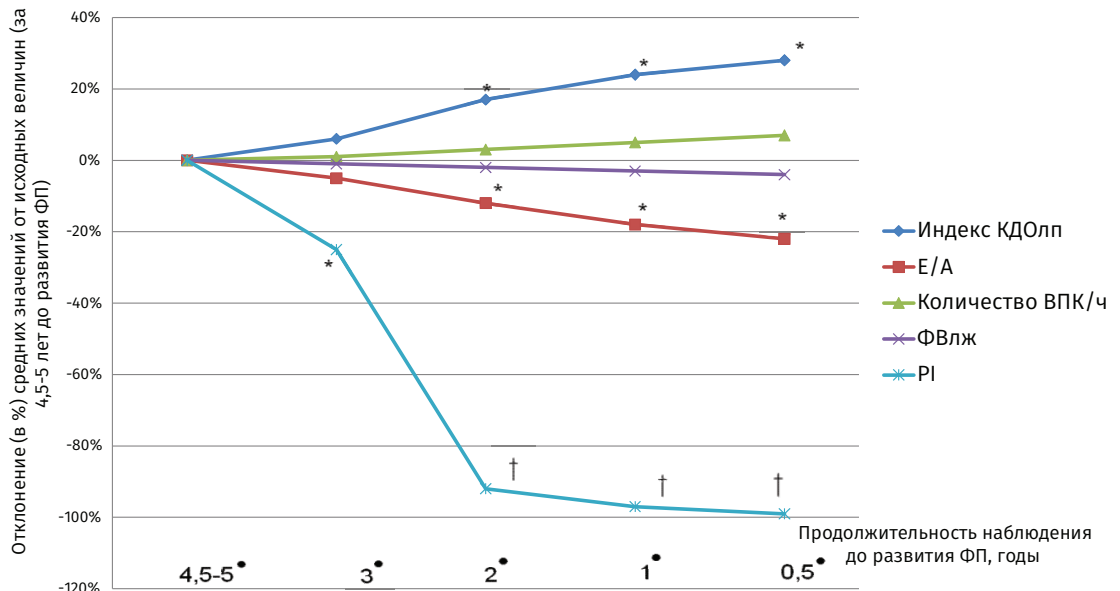
ными, а со 2-го года – статистически значимое увеличение индекса КДОлп и уменьшение E/A, в то время как значимого изменения количества ВПК/ч и ФВлж не отмечалось (рисунк 1).

Рисунок 1.

Изменение индекса КДОлп, ИММлж, соотношения E/A, ФВлж, PI у больных с фибрилляцией предсердий в динамике наблюдения (отклонение в % средних значений от исходных величин при включении в исследование – за 4,5-5 лет до развития ФП)

Figure 1.

Temporal changes in left atrial end-diastolic volume index, left ventricular mass index, E/A ratio, left ventricular ejection fraction, and PI (prognostic index of atrial fibrillation) in patients with atrial fibrillation



Примечание: *достоверное ($p < 0,05$) различие показателей в сравнении с исходными данными при включении в исследование (за 4-5 лет до развития ФП), $\#p < 0,01$, $\text{tr} < 0,001$; КДОлп – конечный диастолический объем левого предсердия, E/A – соотношение максимальных скоростей тока крови через митральный клапан в период диастолы левого желудочка (E) и предсердной систолы (A), ВПК – внеочередные предсердные комплексы, ФВлж – фракция выброса левого желудочка, PI – прогностиче-

ский индекс развития фибрилляции предсердий (ФП).

Note: *statistically significant ($p < 0.05$) differences as compared with the baseline (4-5 years before the atrial fibrillation), $\#p < 0.01$, $\text{tr} < 0.001$. E/A – the ratio of peak velocity blood flow from left ventricular relaxation in early diastole (E wave) to peak velocity flow in late diastole caused by atrial contraction (A wave).

Наибольший наклон линейной регрессии, составивший в среднем -20%/год, был выявлен для PI, в то время как для индекса КДОлп и E/A он составил - +7%/год и -4%/год соответственно ($p < 0,01$), а для остальных показателей – не превышал 2%/год.

Для значений $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0,72$ ед. чувствительность, специфичность и положительная

прогностическая значимость в отношении развития ФП у обследованных пациентов МС составили 88%, 94% и 72% соответственно, для $PI < 8$ единиц – 89%, 93% и 76% соответственно. Точность определения ПВДРФП в течение 3-5 лет до начала развития ФП составила в среднем около 60%, а на протяжении 3 лет и менее – 86% и более (таблица 3).

Таблица 3.

Результаты определения временного диапазона развития ФП у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от начала обследования до развития аритмии¹.

Table 3.

Prediction of atrial fibrillation depending on the time before its onset.

Начало обследования до развития ФП Time before the atrial fibrillation	ПВИ, Месяцы Predicted time interval, months	ФВИ, Месяцы Actual time interval, months	r	Точность определения ПВДРФП, % Accuracy of predicting atrial fibrillation, %
4-5 лет, n = 40 4-5 years, n = 40	56,1 ± 1,5 (34-66)	47,3 ± 0,8 (42-57)	0,58	58,6 ± 0,6 (45-62)
3-4 года, n = 83 3-4 years, n = 83	46,5 ± 0,7 (28-56)	40,3 ± 0,4 (34-43)	0,74	64,3 ± 0,6 (51-78)
2-3 года, n = 129 2-3 years, n = 129	29,6 ± 0,3 (18-39)	30,2 ± 0,3 (22-35)	0,89	86,0 ± 0,2 (82-90)
1-2 года, n = 184 1-2 years, n = 184	17,3 ± 0,2 (9-27)	16,8 ± 0,1 (11-23)	0,91	87,1 ± 0,3 (83-91)
0.5-1 год, n = 218 0.5-1 years, n = 218	8,6 ± 0,1 (5-13)	9,1 ± 0,1 (6-12)	0,92	88,6 ± 0,3 (84-92)

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий; ПВИ и ФВИ – прогнозируемый и фактический временной интервал развития ФП (в месяцах) соответственно, ПВДРФП – потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП.

1 – $M \pm t$, в скобках – 95% доверительного интервала средних величин.

Развитие первичной ФП у больных МС коррелировало (при ОШ > 3) с индексом КДОлп > 34 мл/м² с последующим увеличением в среднем на +7%/год (ОШ = 3,1), $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0,72$ ед. (ОШ = 4,2), $PI < 8$ ед. с последующей регрессией в среднем на -20%/год (ОШ = 14,8). Снижение PI в динамике наблюдения было преимущественно обусловлено за счет уменьшения вариабельности интервала сцепления ВПК (ОШ = 5,2), увеличения Pd (ОШ = 4,9) и количества экстрасистол (ОШ = 0,91).

Обсуждение

В настоящее время ожирение, представленное в большинстве случаев МС, а также ФП, названы «эпидемиями XXI века» [11]. Возникновение этой аритмии связано с повышенным риском развития системных тромбозов, прогрессированием сердечной недостаточности, инсульта, инфаркта миокарда и др. осложнений [1,2,3]. Поэтому больным МС, характеризующимся абдоминальным ожирением и высоким «кардиометаболическим» риском развития осложнений, в т.ч. ФП, для ранней диагностики первых эпизодов этой аритмии показано определение потенциального временного диапазона ее развития.

Проспективному исследованию были подвергнуты 1756 больных МС с зарегистрированной ВПК в количестве 100 и более за сутки наблюдения в возрасте от 45 до 75 лет. Каждый больной после включения в исследование наблюдался от 1 года до 5 лет: сохранение синусового ритма или развитие ФП явилось конечной точкой исследования. У 12,41% из обследованных больных при проспективном наблюдении отмечалось развитие различных форм (пароксизмальной или персистирующей) ФП.

В настоящее время механизмы развития ФП у больных МС изучены недостаточно [1,2]. В последние годы у этой категории больных распространена теория индукции ФП в результате перегрузки ионами Ca^{++} кардиомиоцитов предсердий в диастолу вследствие развития «оксидативного стресса», в т.ч. вследствие воспаления эпикардальной жировой ткани [1,2,12], что обуславливает возникновение ВПК за счет активизации триггерных механизмов и/или *re-entry*, в частности, в области задне-нижней стенки левого предсердия, приводя вначале к формированию «ротора» в этой зоне, а затем – к развитию ФП с последующим ее рецидивированием и/или сохранением в качестве перманентной формы [1,2,3]. Следует отметить, что у больных

МС с ФП редко выявляются эктопические очаги в предсердиях и/или легочных венах [1,2,3].

В настоящем исследовании у больных МС на основании оценки интервала сцепления ВПК, скорректированного по R-R синусового ритма, их количества, длительности фильтрованного зубца Р сигнал-усредненной ЭКГ и Pd определялся PI [8]. Потенциальный риск развития ФП с неопределенной его реализацией по времени был выявлен у больных МС старшей возрастной группы с дилатацией предсердий, ВПК, патологическими значениями сигнал-усредненной ЭКГ, Pd , $PI \leq 8$ единиц, $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0,72$ единиц, причем суммарное количество преждевременных предсердных сокращений, например, выраженное как количество ВПК/ч, не отражает степень риска возникновения этой аритмии. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [1,2,3,4,13].

В большинстве случаев преждевременные предсердные комплексы у больных МС расцениваются как эктопия с потенциально благоприятным течением, часто не нуждающаяся в использовании медикаментозной антиаритмической терапии, за исключением наличия субъективного ощущения экстрасистолы [1,2,3]. С другой стороны, у этих пациентов устойчивая и/или рецидивирующая суправентрикулярная эктопия с коротким интервалом сцепления, в частности < 600 мс, низкой его вариабельностью, составляющим, например, 60 мс и менее, может самостоятельно или опосредованно индуцировать развитие «электрического и структурного ремоделирования» миокарда предсердий, вызывая формирование «аритмогенной» кардиомиопатии предсердий и развитие ФП [2,11,14,15]. Этот факт косвенно подтверждают результаты настоящего исследования: уменьшение значений PI преимущественно за счет уменьшения вариабельности интервала сцепления ВПК, увеличения Pd и в меньшей степени – количества экстрасистол, вероятно, отражает формирование субстрата ФП [13,14,16].

Точность определения ПВДРФП в течение 3–5 лет до начала развития ФП составила в среднем около 60%, а на протяжении 3 лет и менее – 86% и более.

Выбор PI для оценки ПВДРФП оправдан, во-первых, тем, что известны наименьшие значения этого показателя, соответствующие развитию спонтанных приступов ФП, составившие от 0,01 ед. [4,8], во-вторых, при уменьшении PI в динамике наблюдения, согласно полученным данным, отмечалась наибольшая корреляция с

возникновением этой аритмии (ОШ составило 14,8). Поэтому определение ПВДРФП оправдано при снижении значений PI в динамике наблюдения в сравнении с исходными данными.

Выделение потенциального временного диапазона развития ФП у больных МС обусловлено тем, что, во-первых, при определении конкретных сроков развития ФП для ее выявления рекомендуется ежедневная оценка регулярности пульса (пальпаторно или при использовании бытовых автоматических или полуавтоматических тонометров) с последующей, при необходимости, регистрацией ЭКГ, в том числе на смартфоне или в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения [1,2,3], во-вторых, при выявлении временного диапазона развития этой аритмии, например, после обследования в течение от 3 до 5 лет, вероятно, рекомендуется коррекция потенциально модифицируемых компонентов МС (массы тела, артериальной гипертензии и т.д.), причем степень изменения риска развития ФП при наблюдении за этими пациентами в динамике, вероятно, можно оценивать по данным CHARGE-AF риск-стратификации [1,2,3,13,16], в-третьих, при выявлении потенциального риска развития ФП в течение 2–3 лет и менее этой категории пациентов показано использо-

вание как фармакологической антиаритмической терапии, так и других методов лечения [1,2,3,17].

Заключение

1. Больные МС при выявлении (при однократном исследовании) $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0,72$ ед., предикторов развития ФП (ВПК, дилатации предсердий и т.д.) относятся к группе риска развития этой аритмии с неопределенной временной его реализацией в динамике наблюдения.

2. Для значений $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0,72$ ед. чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость в отношении развития ФП у обследованных пациентов МС составила 88%, 94% и 72% соответственно, а для $PI < 8$ единиц – 89%, 93% и 76% соответственно.

3. Развитие первичной ФП у больных МС коррелировало (при $OШ > 3$) с индексом КДОлп > 34 мл/м² с последующим его увеличением в среднем на +7%/год ($OШ = 3,1$), $R_{\text{CHARGE-AF}} \geq 0,72$ ед. ($OШ = 4,2$), $PI < 8$ ед. с последующей его регрессией в среднем на -20%/год ($OШ = 14,8$).

4. Точность определения ПВДРФП в течение 3–5 лет до начала развития ФП составила в среднем около 60%, а на протяжении 3 лет и менее – 86% и более.

Литература:

- 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>
- Shamloo AS, Dagres N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med.* 2019;57(2):99-109. <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0045>
- 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):90-101. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01858-1>
- Олесин А.И., Литвиненко В.А., Аль-барбари А.В., Константинова И.В., Смолин З.Ю., Просьяникова О.Н. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование. *Российский кардиологический журнал.* 2014;12(116):25-30. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-25-30>
- Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, Sinner MF, Sotoodehnia N, Fontes JD, Janssens ACJW, Kronal RA, Maggioni JW, Witteman JC, Chamberlain AM, Lubitz SA, Schnabel RB, Aggarwal SK, McManus DD, Ellinor PT, Larson MG, Burke GL, Launer LJ, Hoffman A, Levy D, Gottdiner JS, Kaab S, Couper D, Harris TB, Soliman EZ, Stricker BHC, 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>
- Himmelreich JCL, Veeler L, Lucassen WAM, Schnabel RB, Rienstra M, van Weert HCP, 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/eaab005>
- Himmelreich JCL, Lucassen WAM, Harskamp RE, Aussems C, van Weert HCPM, Nielsen MM. 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>
- Литвиненко В.А., Олесин А.И., Аль-Барбари А.В., Константинова И.В. Способ определения риска развития фибрилляции предсердий у больных с предсердной экстрасистолой. Патент РФ на изобретение №2556602. 10.07.2015. Бюл. №19. Ссылка активна на 10 мая 2022. <http://www.findpatent.ru/patent/255/2556602.html>
- Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 11th Edition, Kindle Edition. Elsevier Science; 2018. 5174 p.
- Олесин А.И., Константинова И.В., Зуева Ю.С. Способ прогнозирования развития фибрилляции предсердий у больных с предсердной экстрасистолой. Патент РФ на изобретение № 2763978. 12.01.2022. Бюл. №2. Ссылка активна на 10 мая 2022. <http://www.findpatent.ru/patent/255/2763978.html>
- Kornej J, Börschel C, Benjamin E, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century, Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1): 4-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>
- Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Колбасников С.В., Нилова О.В. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(3):316-325. <https://doi.org/10.14341/omet12614>
- Deb B, Ganesan P, Feng R, Narayan SM. Identifying Atrial Fibrillation Mechanisms for Personalized Medicine. *J Clin Med.* 2021;10(23):5679. <https://doi.org/10.3390/jcm10235679>
- Goette A, Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells.* 2021;10(10):2605. <https://doi.org/10.3390/cells10102605>
- Matei LL, Siliste C, Vinereanu D. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation: the Quest for a Personalized Approach. *Maedica (Bucur).* 2021;16(1):88-96. <https://doi.org/10.26574/maedica.2020.16.1.88>
- Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Wood JPM, Manavis J, Samuel CS, Patel KP, Finnie JW, Alasady M, Kalman J, Sanders P. Atrial Fibrillation and Obesity: Reverse Remodeling of Atrial Substrate With Weight Reduction. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(5):630-641. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.015>
- Олесин А.И., Константинова И.В. Фармакологическая антиаритмическая терапия и модулированная кинезотерапия как первичная про-

филактика фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом с преждевременными предсердными комплексами: проспективное исследование. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1):17-25. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-17-25>

атриальных extrasystoles. Patent RUS №2556602.10.07.15. Byul №19. (In Russ). Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/255/2556602.html> Accessed: 10 May, 2022.

References:

- 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>
- Shamloo AS, Dagres N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med*. 2019;57(2):99-109. <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0045>
- 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):90-101. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01858-1>
- Olesin AI, Litvinenko VA, Al-Barbari AV, Konstantinova IV, Smolin ZYu, Prosyani-kova ON. Atrial fibrillation onset risk in patient with metabolic syndrome: prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;12(116):25-30. (In Russ). <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-25-30>
- Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepan KA, Pencina MJ, Moser CB, Sinner MF, Sotoodehnia N, Fontes JD, Janssens ACJW, Kronal RA, Mag-nani JW, Witteman JC, Chamberlain AM, Lubitz SA, Schnabel RB, Agarwal SK, McManus DD, Ellinor PT, Larson MG, Burke GL, Launer LJ, Hoffman A, Levy D, Gottdiner JS, Kaab S, Couper D, Harris TB, Soliman EZ, Stricker BHC, 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>
- Himmelreich JCL, Veeler L, Lucassen WAM, Schnabel RB, Rienstra M, van Weert HCP, 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/eaab005>
- Himmelreich JCL, Lucassen WAM, Harskamp RE, Aussems C, van Weert HCPM, Nielsen MM. 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>
- Litvinenko VA, Olesin AI, Konstantinova IV, Al-Barbari AV. Method for determine risk development of atrial fibrillation in patients with atrial extrasystoles. Patent RUS №2556602.10.07.15. Byul №19. (In Russ). Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/255/2556602.html> Accessed: 10 May, 2022.
- Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine 11th Edition*. Kindle Edition. Elsevier Science; 2018. 5174 p.
- Olesin AI, Konstantinova IV, Zueva YS. A method for predicting the development of atrial fibrillation in patients with atrial extrasystole. Patent RUS №2763978. 12.01.22. Byul №2. (In Russ). Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/255/2763978.html> Accessed: 10 May, 2022.
- Kornej J, Börschel C, Benjamin E, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century, Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020;127(1): 4-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>
- Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, Kolbasnicov SV, Nilova OV. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316-325. (In Russ). <https://doi.org/10.14341/omet12614>
- Deb B, Ganesan P, Feng R, Narayan SM. Identifying Atrial Fibrillation Mechanisms for Personalized Medicine. *J Clin Med*. 2021;10(23):5679. <https://doi.org/10.3390/jcm10235679>
- Goette A, Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells*. 2021;10(10):2605. <https://doi.org/10.3390/cells10102605>
- Matei LL, Siliste C, Vinereanu D. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation: the Quest for a Personalized Approach. *Maedica (Bucur)*. 2021;16(1):88-96. <https://doi.org/10.26574/maedica.2020.16.1.88>
- Mahajam R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Wood JPM, Manavis J, Samuel CS, Patel KP, Finnie JW, Alasady M, Kalman J, Sanders P. Atrial Fibrillation and Obesity: Reverse Remodeling of Atrial Substrate With Weight Reduction. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(5):630-641. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.015>
- Olesin AI, Konstantinova IV. The possibility of using pharmacological antiarrhythmic therapy and modulated kinesotherapy as a primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome and with premature atrial complexes: prospective study. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):17-25. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-17-25>

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 имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: написание статьи, интерпретация данных.
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 имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: получение и анализ данных литературы.
ORCID: 0000-0003-3350-3088

Иванов Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением №2 Санкт-Петербургского городского учреждения здравоохранения «Больница Св. Елизаветы» (195257, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14).

Вклад в статью: получение и анализ данных.
ORCID: 0000-0001-5705-7057

Статья поступила: 02.03.2022 г.

Принята в печать: 31.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexander I. Olesin, MD, DSc, Professor, Department of Clinical Therapy and Cardiology, Metchnikoff North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7827-1052

Dr. Irina V. Konstantinova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Therapy and Cardiology, Metchnikoff North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the literature analysis.
ORCID: 0000-0003-3350-3088

Dr. Vladimir S. Ivanov, MD, PhD, Head of the Cardiology Unit #2, St. Elizabeth's Hospital (14, Vavilovskaya Street, St. Petersburg, 195257, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis.
ORCID: 0000-0001-5705-7057

Received: 02.03.2022

Accepted: 31.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-84-93>

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЕЙ ЭМПАТИИ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

СМАКОТИНА С.А. *, КОЛМОГорова Т.О.

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

Резюме

Цель. Изучение взаимосвязи показателей комплаентности, тревожности у пациентов с хроническим гастритом с уровнем эмпатии пациента к врачу, оцененного по опроснику CARE.

Материалы и методы. Обследовано 302 пациента с хроническим гастритом. В зависимости от уровня приверженности лечению пациенты включены в 4 группы: группа 1 – 96 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*; группа 2 – 110 пациентов с хроническим гастритом, не ассоциированным с *Helicobacter pylori* (у пациентов этих групп наблюдался высокий уровень комплаентности), группа 3 – 36 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, которые отказались от лечения, группа 4 – 60 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, которые частично выполняли рекомендации врача. Использован опросник The Consultation and Relational Empathy Measure (CARE Measure), который позволяет оценить степень эмпатии, возникшей между врачом и пациентом в процессе обследования. Уровни тревожности (личностной и ситуативной) пациентов определяли с помощью опросника Спилбергера-Ханина. Поиск взаимосвязей исследуемых показателей проводили с помощью корреляционного анализа.

Результаты. Установлено, что максимальная степень эрадикации возбудителя хронического гастрита наблюдалась у больных с высокими уровнями эмпатии и приверженности пациентов

лечению, минимальный результат лечения выявлен у больных с низким уровнем эмпатии, что обусловлено низкой комплаентностью этих пациентов. Корреляционный анализ показал, что уровень медико-социальной коммуникабельности был положительно связан с показателями эмпатии и личностной тревожности, удовлетворенность режимом назначенной терапии положительно коррелировала с уровнем эмпатии во взаимоотношениях врача и пациента. Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции, доверие к терапевтической стратегии лечащего врача и удовлетворенность результатами терапии были отрицательно связаны с уровнями тревожности. Интегральный показатель приверженности к лечению положительно коррелировал с уровнем эмпатии к лечению и отрицательно – с уровнем личностной тревожности пациентов.

Заключение. Важнейшую роль в формировании комплайенса играет качество взаимоотношений врача и больного. Эмпатия выступает в качестве важнейшего фактора, влияющего на приверженность лечению пациентов с хроническим гастритом.

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, комплаентность, эмпатия, тревожность.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Смакотина С.А., Колмогорова Т.О. Изучение взаимосвязи уровней эмпатии, психологических характеристик и приверженности лечению пациентов с хроническим гастритом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 84-93. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-84-93>

*Корреспонденцию адресовать:

Смакотина Светлана Анатольевна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: smak67@mail.ru
© Смакотина С.А., Колмогорова Т.О.

ORIGINAL RESEARCH

EMPATHY, PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS, AND COMPLIANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS

SVETLANA A. SMAKOTINA *, TATIANA O. KOLMOGOROVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the associations between empathy, anxiety, and compliance in patients with chronic gastritis.

Materials and Methods. Here we recruited 302 patients with chronic gastritis, further stratified into 4 groups: 1) 96 patients with *H. pylori*-associated gastritis and high compliance; 2) 110 patients negative for *Helicobacter pylori* and also having high compliance; 3) 36 patients with *H. pylori*-associated gastritis and low compliance; 4) 60 patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis and partial compliance. Empathy was evaluated using Consultation and Relational Empathy Measure (CARE Measure) questionnaire, whilst anxiety was determined using the Spielberger-Khanin questionnaire.

Results. The highest *Helicobacter pylori* eradication rate was observed in patients with high empathy and adherence and vice versa. Correlation analysis showed that physician interpersonal skills, therapeutic success, and adherence to treatment were positively associated with patient empathy and negatively associated with patient anxiety.

Conclusion. Doctor-patient relationship defines the patient compliance, while patient empathy is a key factor determining adherence to treatment in patients with chronic gastritis.

Keywords: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, compliance, empathy, anxiety.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Svetlana A. Smakotina, Tatiana O. Kolmogorova. Empathy, psychological characteristics, and compliance in patients with chronic gastritis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 84-93. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-84-93>

*Corresponding author:

Dr. Svetlana A. Smakotina, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: smak67@mail.ru
© Svetlana A. Smakotina and Tatiana O. Kolmogorova

Введение

Хронический гастрит (ХГ) – заболевание, для которого характерно развитие хронического воспаления, при котором в качестве одного из важнейших этиологических факторов выступает возбудитель *Helicobacter pylori* (НР) [1,2]. Широкая инфицированность населения Российской Федерации НР, появление и распространение полирезистентных штаммов возбудителя, высокая частота его неудачной эрадикации в процессе лечения свидетельствуют о выяснения причин недостаточной эффективности антихеликобактерной терапии [3,4].

При наличии показаний к эрадикационной терапии применяют ряд стандартных схем терапии, которые включают применение, в частности, ингибиторов протонной помпы и антибактериальных лекарственных средств (ЛС)

[3,5]. Эффективность лечения ХГ в последние годы снижается по ряду причин, основными из которых являются развитие резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам, а также низкий уровень приверженности пациентов лечению, то есть – недостаточная комплаентность больных [6,7]. Показано, что уже некоторое отступление от соблюдения пациентом врачебных назначений может значительно снизить результативность проводимого лечения [5,8]. Так, однократный пропуск приема ЛС уменьшает эффективность эрадикационной терапии на 14,3% [3]. По данным опроса 28 тыс. больных, проведенного в 50 городах РФ в 2014 г., 61% пациентов не соблюдают врачебные назначения. При этом среди наиболее распространенных причин были выявлены следующие: высокая стоимость препаратов, недо-

верие к назначениям конкретного специалиста, собственная забывчивость [4].

Важнейшей составляющей комплекса мероприятий по совершенствованию подходов к лечению гастрита должно быть увеличение приверженности пациентов к проводимому лечению. До середины XX в. большинство специалистов предполагали, что каждый пациент должен неукоснительно исполнять врачебные назначения, что в значительной мере было обусловлено высоким авторитетом врача. Но впоследствии ситуация изменилась и внимание медицинского сообщества стала привлекать проблема несоблюдения больными полученных рекомендаций. В настоящее время специалисты уделяют особое внимание контролю за корректным приемом пациентами лекарственных средств и выполнением всех врачебных назначений [9–12].

Недостаточная эффективность терапии, направленной на эрадикацию *Helicobacter pylori*, может быть обусловлена рядом факторов, в том числе свойствами бактериального штамма, физическим и психологическим состоянием пациента [13–15]. Некоторые авторы обращают внимание и на необходимость учета такой характеристики, как «эмпатическая помощь, ориентированная на человека». Показатель CARE, который используется с этой целью, выступает при этом в качестве критерия оценки межличностных навыков практикующих врачей. При этом оценка эмпатии по данному показателю оценивается пациентами [16,17]. В отдельных исследованиях продемонстрирована возможность использования опросника CARE Measure у пациентов с хроническими заболеваниями [18,19]. Однако в литературе практически отсутствуют данные о влиянии и взаимосвязи данного показателя с психологическими характеристиками пациентов с хроническим гастритом и их приверженностью проводимому лечению.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи показателей комплаентности, тревожности у пациентов с хроническим гастритом с уровнем эмпатии пациента к врачу, оцененным по опроснику CARE.

Материалы и методы

Работа проведена на базе АО Клиническая Медико-санитарная часть «Энергетик», в исследовании приняли участие 302 пациента с

диагнозом хронический гастрит. Дизайн исследования – открытое, сравнительное, в параллельных группах.

В исследование были включены 101 женщина (33,4 %) и 201 (66,6 %) мужчина, средний возраст пациентов составил 42,0 (32,4; 51,3) года.

Все пациенты имели высшее образование. В процессе диагностики и лечения был оценен уровень приверженности больных лечению, по результатам которого пациенты были включены в 4 группы.

В группу 1 были включены 96 пациентов с диагнозом хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*;

В группу 2 – 110 пациентов с хроническим гастритом, не ассоциированным с *Helicobacter pylori*.

Пациенты обеих групп выполняли рекомендации врача в полном объеме, в связи с этим уровни комплаентности, по опроснику Давыдова, у них были оценены как умеренно положительные, медианы составили 4,67 (32,0; 6,48) и 5,58 (3,59; 7,16) балла, соответственно, в группах 1 и 2.

Группа 3 была сформирована из 36 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, которые отказались от выполнения процедур лечения. Причинами этого явились: отсутствие желания принимать лекарственные препараты, отсутствие времени, недоверие к врачу. Уровень комплаентности у них был оценен как резко отрицательный -7,35 (-10,32; -3,62).

В группу 4 были включены 60 пациентов с диагнозом хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, которые выполняли рекомендации врача лишь частично. Основной причиной этого, со слов больных, был недостаток времени (ненормированный рабочий график, командировки). Уровень комплаентности у них был как слабо отрицательный -1,59 (-1,82; 0,75) балла.

Критерии распределения пациентов в группы приведены в **таблице 1**.

В качестве **критериев включения** в исследование рассматривали:

- возраст – от 18 до 60 лет;
- хронический гастрит, диагностированный по данным фиброгастродуоденоскопии;
- подписанное информированное согласие на выполнение процедур исследования.

Критериями не включения в исследование являлись:

Характеристики Features	Группа 1 (n = 96) Group 1 (n = 96)	Группа 2 (n = 110) Group 2 (n = 110)	Группа 3 (n = 36) Group 3 (n = 36)	Группа 4 (n = 60) Group 4 (n = 60)
<i>H. pylori</i>	Выявлена Positive	Не выявлена Negative	Выявлена Positive	Выявлена Positive
Выполнение рекомендаций врача и процедур лечения Patient compliance	В полном объеме Full compliance	В полном объеме Full compliance	Не выполняли Low compliance	Выполняли частично Partial compliance

Таблица 1.

Характеристики
групп исследования.

Table 1.

Characterisation of
the study groups.

– наличие хронической сопутствующей патологии;

– наличие психических расстройств или выраженных когнитивных нарушений, исключающих возможность адекватного взаимодействия с врачом.

– отказ от участия в исследовании и от подписания формы добровольного информированного согласия.

Клиническое обследование больных проводили в соответствии актуальными методическими рекомендациями. Для диагностики *Helicobacter pylori* применялся быстрый уреазный тест и определение антигена *Helicobacter pylori* в кале.

Уровень приверженности обследуемых проводимому лечению хронического гастрита оценивали по опроснику «Уровень комплаентности» Давыдова [20].

Для оценки уровня эмпатии использовали опросник The Consultation and Relational Empathy Measure (далее CARE Measure), который позволяет оценить степень эмпатии (сопереживания), возникшей между врачом и пациентом в процессе обследования, и базируется на широком определении понятия эмпатии в контексте взаимодействия врача и пациента [17] (перевод на русский язык и валидация перевода осуществлены специалистами Кузбасской торгово-промышленной палаты, регистрационный номер 28/14 от 10.02.2022).

Уровни тревожности (личностной и ситуативной) пациентов определяли с помощью опросника Спилбергер-Ханина [21].

Анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовались критерий Колмогорова-Смирнова. При распределении признака, отличным от нормального, для описания результатов использовали медиану (Me) и показатели интерквартильного размаха, результаты представляли в виде Me (Q₂₅; Q₇₅). При попарном сравнении количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерии Манна-Уитни, при сравнении показателей нескольких выборок применяли критерий Краскела-Уоллиса. При критическом уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Поиск взаимосвязей исследуемых показателей проводили с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена.

Результаты

Анализ эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* через месяц после завершения лечения показал, что удельный вес пациентов с эрадикацией *Helicobacter pylori* в первой группе составил 81,2% (таблица 2). Значение этого показателя в группе 4 составило 30,0% и было статистически значимо ниже величины в группе 1 ($p = 0,004$). Ни у кого из пациентов третьей группы не было зафиксировано эрадикации *H. pylori*.

Показатель Features	Группа 1 (n = 96) Group 1 <i>H. pylori</i> -positive, full compliance (n = 96)	Группа 3 (n = 36) Group 3 <i>H. pylori</i> -positive, low compliance (n = 36)	Группа 4 (n = 60) Group 4 <i>H. pylori</i> -positive, partial compliance (n = 60)
% эрадикации <i>H. pylori</i> /% <i>Helicobacter pylori</i> eradication	78 (81,2%)	0	18 (30,0%)*

Таблица 2.

Частота эрадикации
Helicobacter pylori в
группах пациентов с
хроническим гастритом,
абс. (%).

Table 2.

The frequency of *Helicobacter pylori* eradication in groups of patients with chronic gastritis, n (%).Примечание: * $p < 0.05$ Note: * $p < 0.05$

Таблица 3.

Уровни тревожности по опроснику Спилбергера в группах пациентов с хроническим гастритом, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Table 3.

Anxiety levels in patients with chronic gastritis, Spielberger-Khanin questionnaire, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Характеристики Features	Группа 1 (n = 96) Group 1 H. pylori-positive, full compliance (n = 96)	Группа 2 (n = 110) Group 2 H. pylori-negative, full compliance (n = 110)	Группа 3 (n = 36) Group 3 H. pylori-positive, low compliance (n = 36)	Группа 4 (n = 60) Group 4 H. pylori-positive, partial compliance (n = 60)
Ситуативная тревожность Situational anxiety	52,0 (41,3; 64,8)	49,0 (40,5; 57,3)	36,0*#^ (29,7; 48,3)	50,0 (39,7; 64,2)
Личностная тревожность Personal anxiety	46,0 (34,1; 57,5)	43,0 (32,7; 54,9)	33,0* #^ (25,0; 44,6)	44,0 (32,0; 57,8)

Примечание:

*различия статистически значимы при сравнении с показателем группы 1 (по критерию Манна-Уитни);

#различия статистически значимы при сравнении с показателем группы 2 (по критерию Манна-Уитни);

^различия статистически значимы при сравнении с показателем группы 3 (по критерию Манна-Уитни)

Note:

*p < 0.05 as compared with the Group 1 (H. pylori-positive, full compliance), Mann-Whitney U-test

#p < 0.05 as compared with the Group 2 (H. pylori-negative, full compliance), Mann-Whitney U-test

^p < 0.05 as compared with the Group 3 (H. pylori-positive, low compliance), Mann-Whitney U-test

Значения показателей тревожности по опроснику Спилбергера в группах пациентов с хроническим гастритом представлены в **таблице 3**. Как видно, минимальными были уровни личностной и ситуативной тревожности в группе пациентов с низкой приверженностью лечению. Значения обоих показателей в группе 3 были достоверно меньше (p<0,05) таковых во всех остальных группах больных хроническим гастритом.

При определении уровня эмпатии в различные сроки исследования статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было (**таблица 4**). В то же время при первичном обследовании уровень показателя CARE в группах 1 и 2 был выше, чем у больных третьей и четвертой групп, в которых пациенты не получали терапию, либо принимали лекарственные средства нерегулярно. Аналогичные соотношения были выявлены и спустя 3 года после начала наблюдения, хотя при этом межгрупповые различия данного показателя были менее выраженными.

В **таблице 5** приведены результаты оценки приверженности лечению обследуемых пациентов по опроснику Давыдова. У паци-

ентов с низким уровнем комплаентности были выявлены отрицательные значения отдельных шкал опросника, при этом величины показателей большинства шкал были статистически значимо ниже (p<0,05) по сравнению с таковыми в группах 1 и 2. При этом наиболее выраженные межгрупповые отличия были характерны для шкал «Готовность оплачивать лечение», «Медико-социальная адаптированность», «Отсутствие приверженности к лечению нетрадиционными способами», «Удовлетворенность режимом назначенной терапии», «Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача», «Удовлетворенность результатами проводимой терапии» и интегральный показатель приверженности к лечению (ИПП-кЛ). Выявленные различия закономерно отразились в том, что максимальными были величины интегрального показателя приверженности лечению в группах 1 и 2, минимальное – у пациентов группы 3.

На заключительном этапе исследования был проведен корреляционный анализ между интегральным уровнем комплаентности и отдельными шкалами опросника Давыдова, с одной стороны, с уровнем эмпатии и показателями

Таблица 4.

Динамика показателя CARE в группах пациентов с хроническим гастритом, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Table 4.

Dynamics of the CARE measure in patients with chronic gastritis, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Срок исследования после начала наблюдения Duration of follow-up	Группа 1 (n = 96) Group 1 H. pylori-positive, full compliance (n = 96)	Группа 2 (n = 110) Group 2 H. pylori-negative, full compliance (n = 110)	Группа 3 (n = 36) Group 3 H. pylori-positive, low compliance (n = 36)	Группа 4 (n = 60) Group 4 H. pylori-positive, partial compliance (n = 60)
Через 1 год 1 year	44,0 (39,3; 48,0)	45,0 (40,0; 50,0)	38,0 (34,0; 44,0)	40,0 (34,0; 45,0)
Через 3 года 3 years	42,5 (39,0; 45,0)	44,0 (39,0; 48,0)	39,0 (34,0; 41,0)	41,0 (34,0; 44,0)

Шкалы опросника Давыдова Davydov questionnaire statistics	Группа 1 (n = 96) Group 1 H. pylori- positive, full compliance (n = 96)	Группа 2 (n = 110) Group 2 H. pylori- negative, full compliance (n = 110)	Группа 3 (n = 36) Group 3 H. pylori-positive, low compliance (n = 36)	Группа 4 (n = 60) Group 4 H. pylori- positive, partial compliance (n = 60)
Готовность оплачивать лечение Willingness to pay for the treatment	0,61 (0,44; 0,75)	0,54 (0,39; 0,68)	-0,33*# (-0,51; -0,18)	-0,12*#^ (-0,23; 0,05)
Медико-социальная адаптированность Medical and social adaptation	0,64 (0,51; 0,80)	0,70 (0,57; 0,68)	-0,128*# (-0,149; -0,106)	-0,35*#^ (-0,44; -0,15)
Медико-социальная информированность Medical and social awareness	0,37 (0,24; 0,47)	0,63* (0,46; 0,86)	-0,75 *# (-0,95; -0,57)	0,12#^ (0,04; 0,23)
Отсутствие приверженности к лечению нетрадиционными способами Lack of adherence to complementary and alternative medicine	0,42 (0,31; 0,58)	0,39 (0,19; 0,53)	-0,110*# (-0,128; -0,096)	-0,47*# (-0,64; -0,25)
Медико-социальная коммуникабельность Medical and social communication skills	0,25 (0,13; 0,37)	0,28 (0,13; 0,38)	-0,44 *# (-0,65; -0,28)	0,19^ (0,07; 0,27)
Удовлетворенность режимом назначенной терапии Prescribed treatment satisfaction	0,32 (0,21; 0,45)	0,38 (0,25; 0,54)	-0,74*# (-0,89; -0,57)	-0,41*# (-0,64; -0,27)
Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции Lack of medical and social isolation	0,72 (0,58; 0,90)	1,09* (0,79; 1,46)	-0,88*# (-0,105; -0,64)	-0,26*#^ (-0,42; 0,05)
Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача / Trust in therapeutic strategy	0,65 (0,49; 0,82)	0,70 (0,43; 0,96)	-0,98*# (-0,113; -0,72)	0,07*#^ (0,03; 0,16)
Удовлетворённость результатами проводимой терапии Ongoing treatment satisfaction	0,69 (0,50; 0,81)	0,87 (0,66; 1,16)	-0,85*# (-0,109; -0,68)	-0,36*#^ (-0,54; -0,21)
Интегральный показатель приверженности к лечению Adherence to treatment	4,67 (3,20; 6,48)	5,58 (3,59; 7,16)	-7,35*# (-10,32; -3,62)	-1,59*#^ (-1,82; 0,75)

Таблица 5.

Приверженность лечению пациентов с хроническим гастритом, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Table 5.

Adherence to treatment in patients with chronic gastritis, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Примечание:

*различия статистически значимы при сравнении с показателем группы 1 (по критерию Манна-Уитни);

#различия статистически значимы при сравнении с показателем группы 2 (по критерию Манна-Уитни);

^различия статистически значимы при сравнении с показателем группы 3 (по критерию Манна-Уитни)

Note:

*p < 0.05 as compared with the Group 1 (H. pylori-positive, full compliance), Mann-Whitney U-test

#p < 0.05 as compared with the Group 2 (H. pylori-negative, full compliance), Mann-Whitney U-test

^p < 0.05 as compared with the Group 3 (H. pylori-positive, low compliance), Mann-Whitney U-test

тревожности по опроснику Спилбергера, с другой. Как видно из **таблицы 6**, готовность пациентов оплачивать лечение, была статистически значимо положительно связана с уровнем эмпатии и показателем личностной тревожно-

сти, медико-социальная адаптированность достоверно коррелировала с показателем CARE, а медико-социальная информированность была статистически значимо отрицательно связана с обоими показателями тревожности.

Таблица 6.

Взаимосвязь показателей CARE и уровня комплаентности пациентов с психологическими характеристиками (коэффициенты корреляции Спирмена, r)

Table 6.

The correlation between CARE statistics, psychological characteristics, and patient compliance (Spearman's rank correlation coefficient, r)

Показатели приверженности лечению (опросник Давыдова) <i>Davydov questionnaire statistics</i>	Уровень эмпатии CARE <i>CARE empathy level</i>	Ситуативная тревожность по Спилбергеру/ <i>Situational anxiety (Spielberger-Khanin questionnaire)</i>	Личностная тревожность по Спилбергеру <i>Personal anxiety (Spielberger-Khanin questionnaire)</i>
Готовность оплачивать лечение <i>Willingness to pay for the treatment</i>	0,423 (p = 0,021)	0,251 (p = 0,196)	0,313 (p = 0,009)
Медико-социальная адаптированность <i>Medical and social adaptation</i>	0,345 (p = 0,032)	-0,119 (p = 0,252)	-0,134 (p = 0,198)
Медико-социальная информированность <i>Medical and social awareness</i>	0,279 (p = 0,118)	-0,382 (p < 0,001)	-0,443 (p < 0,001)
Отсутствие приверженности к лечению нетрадиционными способами <i>Lack of adherence to complementary and alternative medicine</i>	0,213 (p = 0,115)	0,215 (p = 0,115)	0,153 (p = 0,115)
Медико-социальная коммуникабельность <i>Medical and social communication skills</i>	0,451 (p < 0,001)	0,316 (p = 0,014)	0,223 (p = 0,214)
Удовлетворенность режимом назначенной терапии <i>Prescribed treatment satisfaction</i>	0,358 (p = 0,011)	0,121 (p = 0,174)	0,287 (p = 0,092)
Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции <i>Lack of medical and social isolation</i>	0,428 (p = 0,009)	-0,326 (p = 0,037)	-0,367 (p = 0,026)
Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача <i>Trust in therapeutic strategy</i>	0,563 (p < 0,001)	-0,385 (p < 0,001)	-0,329 (p = 0,043)
Удовлетворённость результатами проводимой терапии <i>Ongoing treatment satisfaction</i>	0,358 (p = 0,005)	-0,421 (p = 0,005)	-0,386 (p = 0,017)
Интегральный показатель приверженности к лечению <i>Adherence to treatment</i>	0,423 (p = 0,002)	0,156 (p = 0,119)	-0,324 (p = 0,032)

Показатель медико-социальной коммуникабельности был статистически значимо положительно связан с уровнем эмпатии и показателем личностной тревожности, удовлетворенность режимом назначенной терапии положительно коррелировала с уровнем показателя CARE. Выявлено, что отсутствие склонности к медико-социальной изоляции, доверие к терапевтической стратегии лечащего врача и удовлетворенность результатами проводимой терапии отрицательно коррелируют с показателями тревожности. В то же время все три вышеприведенных параметра опросника Давыдова статистически значимо положительно были ассоциированы с уровнем эмпатии.

Интегральный показатель приверженности к лечению был достоверно положительно связан с уровнем эмпатии, при этом отрицательно коррелировал с уровнем личностной тревожности пациентов.

Обсуждение

Известно, что для достижения полноценного понимания больным сути процесса лечения, хорошей приверженности проводимой терапии и поддержания этих качеств на высоком уровне необходима достаточно высокая частота информационных контактов и комфортный уровень взаимодействия врача с пациентом на эмоциональном уровне [5,7,19]. Значительной части пациентов с гастритом свойственен достаточно высокий уровень общей комплаентности. Показано, что многие больные стремятся вступать в доверительные отношения с врачом, опираться на его мнение, они озабочены впечатлением, производимым на окружающих. Лечащий врач воспринимается такими пациентами как значимое лицо [21,22]. Принцип партнерства, на основании которого рекомендуется выстраивать взаимоотношения врача и больного в настоящее время, определяет предпочтительность исполь-

зования термина «согласие с лечением» [23]. Это понятие учитывает точку зрения пациента по отношению к проводимой терапии.

Некоторые авторы используют понятия, трактовка которых еще более широка: «терапевтическое сотрудничество» и «терапевтический альянс» [24, 25]. Эти термины описывают не только правильность соблюдения больными назначений врача, но и качество взаимоотношения пациентов с системой оказания медицинской помощи, в частности, желание посещать медицинское учреждение, степень доверия к конкретному специалисту [25].

Это подтверждают и полученные нами результаты, которые свидетельствуют, что максимальный результат – степень эрадикации возбудителя хронического гастрита – наблюдался у больных с высокими уровнями оценки по опроснику CARE, эмпатии и приверженности пациентов лечению. В то же время минимальный результат лечения характерен для больных третьей группы, с низким уровнем эмпатии, что было обусловлено крайне низкой комплаентностью этих пациентов. Наряду с этим у пациентов данной группы отмечаются относительно низкие уровни тревожности, оцененной по опроснику Спилберга.

Анализ отдельных компонентов приверженности лечению обследуемых пациентов, представленных шкалами опросника Давыдова, показал, что у больных ХГ с низким уровнем комплаентности наблюдались отрицательные значения отдельных шкал опросника, при этом величины показателей большинства шкал были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми в группах 1 и 2. При этом наиболее выраженные межгрупповые отличия были характерны для шкал «Готовность оплачивать лечение», «Медико-социальная адаптированность», «Отсутствие приверженности к лечению нетрадиционными способами», «Удовлетворенность режимом назначенной терапии», «Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача» и «Удовлетворенность результатами проводимой терапии, ИППкЛ».

Корреляционный анализ позволил выявить ряд взаимосвязей исследуемых параметров у больных хроническим гастритом и установить ряд значимых ассоциаций. Так, уровень медико-социальной коммуникабельности был достоверно положительно связан с показателями эмпатии и личностной тревожности, удовлетворенность режимом назначенной терапии положительно коррелировала с уровнем показателя CARE. Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции, доверие к терапевтической стратегии лечащего врача и удовлетворенность результатами проводимой терапии были отрицательно связаны с уровнями тревожности. В то же время эти показатели статистически значимо положительно коррелировали с уровнем эмпатии. Наконец, интегральный показатель приверженности к лечению был достоверно положительно связан с уровнем эмпатии к лечению, при этом отрицательно коррелировал с уровнем личностной тревожности пациентов.

Полученные нами данные подтверждают мнение ряда авторов о том, что важнейшую роль в формировании комплайенса играет качество взаимоотношений врача и больного [5,17,19]. При этом некоторые исследователи отмечают, что менторский стиль поведения врача эффективен лишь в отношении ограниченного количества пациентов. Часто больные рассчитывают не только на квалифицированную медицинскую помощь, но и на хорошие межличностные отношения [25]. В связи с этим терапевтическое сотрудничество формируется легче при высоком уровне эмпатии, когда общение врача и пациента основано на отношениях взаимного уважения и доверия. Таким образом, эмпатия выступает в качестве своего рода элемента приверженности лечению, способствуя повышению уровня комплаентности больных. Необходимо помнить о том, сколь важным является активное участие пациента в разработке плана терапии, учет его мнения при выборе методов лечения.

Литература:

1. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog.* 2016;8:8. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0091-7>
2. Sipponen P, Maaroos H. Chronic gastritis. *Scand J. Gastroenterol.* 2015;50(6):657-667. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1019918>
3. Утемов С.И. Трудности эрадикационной терапии. Как их преодолеть? *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2018;8(8):353.
4. Налетов А.В., Налетов С.В., Баринаева А.С., Вьюниченко Ю.С. Проблема комплаентности в современной гастроэнтерологии. *Университетская клиника.* 2017;13(2):213-218.
5. Boltin D, Dotan I, Birkenfeld S. Improvement in the implementation of *Helicobacter pylori* management guidelines among primary

- care physicians following a targeted educational intervention. *Ann. Gastroenterol.* 2019;32(1):P.52-59. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0329>
6. Fagoonee S, Pellicano R. Helicobacter pylori: Molecular basis for colonization and survival in gastric environment and resistance to antibiotics. A Short Review. *Infectious Diseases (Lond)*. 2019;51(6):399-408. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1588472>
 7. Toole J, Kohansieh M, Khan U, Romero S, Ghali M, Zeltser R, Makaryus AN. Does Your Patient Understand Their Treatment Plan? Factors Affecting Patient Understanding of Their Medical Care Treatment Plan in the Inpatient Setting. *J Patient Exp.* 2020;7(6):1151-1157. <https://doi.org/10.1177/237437352>
 8. Эльзессер А.С., Капустина Т.В. О проблеме комплаентности в контексте социально значимых заболеваний. *Российская наука и образование сегодня: проблемы и перспективы*. 2019;5(30):93-96.
 9. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Иноземцева А.А., Барбараш О.Л. Физические тренировки как фактор повышения приверженности пациентов после коронарного шунтирования к медикаментозной и немедикаментозной терапии. *Лечащий врач*. 2017;7:38. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-166-174>
 10. Помешкина С.А., Беззубова В.А., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Приверженность к комплексной реабилитации после коронарного шунтирования: Проблема пациента или врача? *Медицина в Кузбассе*. 2018;17(4):46-50.
 11. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112:212-239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
 12. Lu X, Zhang R. Impact of patient information behaviours in online health communities on patient compliance and the mediating role of patients' perceived empathy. *Patient Educ. Couns.* 2021;104(1):186-193. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.07.001>
 13. Saracino IM, Pavoni M, Zullo A, Fiorini G, Saccomanno L, Lazzarotto T, Cavallo R, Antonelli G, Vaira D. Antibiotic resistance and therapy outcome in Helicobacter pylori eradication failure patients. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(3):121. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030121>
 14. Yokota N, Ae R, Amenomori M, Kitagawa K, Nakamura T, Yokota T, Masato K, Sasahara T, Matsubara Y, Kosami K, Nakamura Y. Clinical background factors affecting outcomes of Helicobacter pylori eradication therapy in primary care. *J Gen Fam Med.* 2019;20(4):12-21. <https://doi.org/10.1002/jgf2.245>
 15. Chen Y, Yuan H, Ye H, Shi Z, Deng X, Zhang X, Hou X. Application of a semi-automatic, intensive follow-up for improving efficacy and adherence of Helicobacter pylori eradication therapy: A randomized controlled trial. *Microbiology Open.* 2021;10(1):e1172. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1172>
 16. Bikker AP, Fitzpatrick B, Murphy D, Forster L, Mercer SW. Assessing the Consultation and Relational Empathy (CARE) Measure in sexual health nurses' consultations. *BMC Nurs.* 2017;16:71. <https://doi.org/10.1186/s12912-017-0265-8>
 17. Aomatsu M, Abe H, Abe K, Yasui H, Suzuki T, Sato J, Ban N, Mercer SW. Validity and reliability of the Japanese version of the CARE measure in a general medicine outpatient setting. *Fam Pract.* 2014;31(1):118-126. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmt053>
 18. Mercer SW, Fung CS, Chan FW, Wong FY, Wong SY, Murphy D. The Chinese-version of the CARE measure reliably differentiates between doctors in primary care: a cross-sectional study in Hong Kong. *BMC Fam Pract.* 2011;12:43. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-43>
 19. Jani BD, Blane DN, Mercer SW. The role of empathy in therapy and the physician-patient relationship. *Forsch Komplementmed.* 2012;19(5):252-257. <https://doi.org/10.1159/00034299>
 20. Давыдов С.В. Медицинские аспекты качества жизни у больных гипертонической болезнью. *Казан. мед. журн.* 2001; 82 (1): 35 -37.
 21. *Практикум по психологии состояний: учебное пособие*. Под ред. проф. О.А. Прохорова. Санкт-Петербург: Речь; 2004. 608 с.
 22. Foley KA, Feldman-Stewart D, Groome PA, Wallace D, Peng Y, Mackillop W. What Aspects of Personal Care Are Most Important to Patients Undergoing Radiation Therapy for Prostate Cancer? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;94(2):280-288. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.023>
 23. Сафин М.Р. Проблема исследования комплаентности. *NovaUm. Ru.* 2019;21:238-240.
 24. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет*. 2019;3:118-124. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-118-124>
 25. Hannan J, Sanchez G, Musser ED, Ward-Peterson M, Azuttillo E, Goldin D, Lara EG, Luna AM, Galynker I, Foster A. Role of empathy in the perception of medical errors in patient encounters: a preliminary study. *BMC Res Notes.* 2019;10;12(1):327. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4365-2>

References:

1. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog.* 2016;8:8. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0091-7>
2. Sipponen P, Maaroos H. Chronic gastritis. *Scand J. Gastroenterol.* 2015;50(6):657-667. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1019918>
3. Utemov SI. Trudnosti eradikatsionnoy terapii. Kak ikh preodolet? *Bulletin of medical internet conferences.* 2018;8(8):353 (In Russ).
4. Nalyotov AV, Nalyotov SV, Barinova AS, Vunichenko YuS. The problem of compliance in modern gastroenterology. *Universiti clinic.* 2017;13(2):213-218. (In Russ).
5. Boltin D, Dotan I, Birkenfeld S. Improvement in the implementation of Helicobacter pylori management guidelines among primary care physicians following a targeted educational intervention. *Ann. Gastroenterol.* 2019;32(1):P.52-59. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0329>
6. Fagoonee S, Pellicano R. Helicobacter pylori: Molecular basis for colonization and survival in gastric environment and resistance to antibiotics. A Short Review. *Infectious Diseases (Lond)*. 2019;51(6):399-408. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1588472>
7. Toole J, Kohansieh M, Khan U, Romero S, Ghali M, Zeltser R, Makaryus AN. Does Your Patient Understand Their Treatment Plan? Factors Affecting Patient Understanding of Their Medical Care Treatment Plan in the Inpatient Setting. *J Patient Exp.* 2020;7(6):1151-1157. <https://doi.org/10.1177/237437352>
8. El'zesser AS, Kapustina TV. O probleme komplaientnosti v kontekste sotsial'no znachimyykh zabolevaniy. *Rossiyskaya nauka i obrazovanie segodnya: problemy i perspektivy*. 2019;5(30):93-96. (In Russ).
9. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Иноземтсева А.А., Барбараш О.Л. Физические тренировки как фактор повышения приверженности пациентов после коронарного шунтирования к медикаментозной и немедикаментозной терапии. *Лечащий врач*. 2017;7:38. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-166-174>
10. Pomeshkina SA, Bezzubova VA, Argunova YuA, Barbarash OL. Adherence to a comprehensive rehabilitation program after coronary artery bypass grafting: a challenge for a patient or a physician? *Medicine in Kuzbass.* 2018;17(4):46-50 (In Russ).
11. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112:212-239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
12. Lu X, Zhang R. Impact of patient information behaviours in online health communities on patient compliance and the mediating role of patients' perceived empathy. *Patient Educ. Couns.* 2021;104(1):186-193. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.07.001>
13. Saracino IM, Pavoni M, Zullo A, Fiorini G, Saccomanno L, Lazzarotto T, Cavallo R, Antonelli G, Vaira D. Antibiotic resistance and therapy outcome in Helicobacter pylori eradication failure patients. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(3):121. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030121>
14. Yokota N, Ae R, Amenomori M, Kitagawa K, Nakamura T, Yokota T, Masato K, Sasahara T, Matsubara Y, Kosami K, Nakamura Y. Clinical background factors affecting outcomes of Helicobacter pylori eradication therapy in primary care. *J Gen Fam Med.* 2019;20(4):12-21. <https://doi.org/10.1002/jgf2.245>
15. Chen Y, Yuan H, Ye H, Shi Z, Deng X, Zhang X, Hou X. Application of a semi-automatic, intensive follow-up for improving efficacy and

- adherence of Helicobacter pylori eradication therapy: A randomized controlled trial. *Microbiology Open*. 2021;10(1):e1172. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1172>
16. Bikker AP, Fitzpatrick B, Murphy D, Forster L, Mercer SW. Assessing the Consultation and Relational Empathy (CARE) Measure in sexual health nurses' consultations. *BMC Nurs*. 2017;16:71. <https://doi.org/10.1186/s12912-017-0265-8>
17. Aomatsu M, Abe H, Abe K, Yasui H, Suzuki T, Sato J, Ban N, Mercer SW. Validity and reliability of the Japanese version of the CARE measure in a general medicine outpatient setting. *Fam Pract*. 2014;31(1):118-126. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmt053>
18. Mercer SW, Fung CS, Chan FW, Wong FY, Wong SY, Murphy D. The Chinese-version of the CARE measure reliably differentiates between doctors in primary care: a cross-sectional study in Hong Kong. *BMC Fam Pract*. 2011;12:43. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-43>
19. Jani BD, Blane DN, Mercer SW. The role of empathy in therapy and the physician-patient relationship. *Forsch Komplementmed*. 2012;19(5):252-257. <https://doi.org/10.1159/00034299>
20. Davydov SV. Medical aspects of quality of life in patients with hypertension. *Kazan. med. zhurn*. 2001; 82 (1): 35 -37. (In Russ).
21. *Praktikum po psikhologii sostoyaniy: uchebnoe posobie*. Prokhorova OA, editors. . Saint Petersburg: Rech'; 2004. 608 s. (In Russ).
22. Foley KA, Feldman-Stewart D, Groome PA, Wallace D, Peng Y, Mackillop W. What Aspects of Personal Care Are Most Important to Patients Undergoing Radiation Therapy for Prostate Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(2):280-288. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.023>
23. Safin MR. Compliance research problem. *NovaUm.Ru*. 2019;21:238-240 (In Russ).
24. Andreev DN, Dicheva DT. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on improving compliance. *Meditsinsky Sovet*. 2019;3:118-124. (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-118-124>
25. Hannan J, Sanchez G, Musser ED, Ward-Peterson M, Azuttillo E, Goldin D, Lara EG, Luna AM, Galynker I, Foster A. Role of empathy in the perception of medical errors in patient encounters: a preliminary study. *BMC Res Notes*. 2019;10;12(1):327. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4365-2>

Сведения об авторах

Смакотина Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-0304-4263

Колмогорова Татьяна Олеговна, аспирант кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

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

ORCID: 0000-0002-3956-4458

Статья поступила: 23.03.2022 г.

Принята в печать: 31.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Svetlana A. Smakotina, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-0304-4263

Dr. Tatiana O. Kolmogorova, MD, PhD Student, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-3956-4458

Received: 23.03.2022

Accepted: 31.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-94-101>

АНАЛИЗ ГЕНОМОВ *COXIELLA BURNETII* ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЭПИДЕМИИ ЛИХОРАДКИ КУ

ШПЫНОВ С.Н.^{1,2,*}, РУДАКОВ Н.В.^{1,2}, ЗЕЛИКМАН С.Ю.^{1,2}, ТРАНКВИЛЕВСКИЙ Д.В.³

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, г. Омск, Россия

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия

³ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

Резюме

Лихорадка Ку – зоонозная инфекция, вызываемая *Coxiella burnetii*. Основными источниками заражения человека является больной скот (козы, овцы и коровы), сырье и мясомолочные продукты переработки, предметы ухода за животными и другие объекты, инфицированные коксиеллами. Особое значение при лихорадке Ку, с учетом высокой устойчивости возбудителя, имеет «пылевая инфекция». *C. burnetii* считается агентом биологического оружия, применение его в виде аэрозоля вызывает острые заболевания с дальнейшей инвалидизацией. Хронизация инфекции может вызывать эндокардит, приводящий к фатальным последствиям, или синдрому хронической усталости. В Нидерландах с 2007 по 2010 гг. был выявлен высокий рост заболеваемости лихорадкой Ку у людей (более 4000 случаев острой формы). Большинство случаев заболевания было связано с козьими фермами. Анализ десяти полноразмерных аннотированных геномов штаммов *C. burnetii* позволил провести молекулярно-эпидемиологический скрининг кодирующих и некодирующих структур этих геномов с целью изучить возможное происхождение штаммов, вызвавших заболевания. Использование формального анализа помогло более углубленно проанализировать геномы штаммов коксиелл и дифференцировать их на шесть групп. Было показано,

что штаммы Z3055 (абортированная плацента овцы, Германия) и NL3262 (абортированная плацента козы, Нидерланды) являются наиболее близкими и содержат 84,9% компонентов хромосом с полной гомологией. Ведущим мотивом в реорганизации генома *C. burnetii* является адаптация штамма этого микроорганизма к «новому» виду хозяина. Самая крупная из известных эпидемий лихорадки Ку могла произойти при снижении качества ветеринарного надзора, в результате чего возникли условия для реализации эпизоотологического процесса, что способствовало появлению очагов коксиеллёза с дальнейшей реализацией эпидемического процесса в отношении персонала, обслуживающего фермы по производству козьего сыра. Переход «овечьего» (Z3055-подобного) штамма к «козьему» (NL3262) при «смене» хозяина в результате эпизоотологического процесса мог способствовать осложнению эпидемической ситуации при лихорадке Ку.

Ключевые слова: лихорадка Ку, *Coxiella burnetii*, геном, эпидемия, биологическое оружие, мелкий рогатый скот.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Зеликман С.Ю., Транквилевский Д.В. Анализ геномов *Coxiella burnetii* при изучении эпидемии лихорадки Ку. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 94-101. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-94-101>

*Корреспонденцию адресовать:

Шпынов Станислав Николаевич, 644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7. E-mail: stan63@inbox.ru

© Шпынов С.Н. и др.

REVIEW ARTICLES

ANALYSIS OF COXIELLA BURNETII GENOMES
IN CONTEXT OF EPIDEMIC Q FEVERSTANISLAV N. SHPYNOV^{1,2,*}, NIKOLAY V. RUDAKOV^{1,2}, SVETLANA YU. ZELIKMAN^{1,2}, DMITRIY V. TRANKVILEVSKIY³¹Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation²Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation³Federal Hygiene and Epidemiology Center, Moscow, Russian Federation

Abstract

Q fever is a zoonotic infection caused by *Coxiella burnetii*. Infected goats, sheep and cattle, materials of animal origin, meat and dairy products are the main sources of *C. burnetii* for humans. Dust *C. burnetii* infection is of particular importance due to the high resistance of this pathogen. *C. burnetii* is considered as a biological weapon and its use as an aerosol causes acute diseases with further disability. Chronic *C. burnetii* infection can cause endocarditis, leading to a chronic fatigue syndrome or even death. In the Netherlands, a pronounced increase in the incidence of Q fever in humans was detected from 2007 to 2010 ($\geq 4,000$ acute cases), mostly associated with goat farms. Analysis of 10 *C. burnetii* genomes allowed molecular epidemiology screening of coding and non-coding structures for studding the possible origin of the outbreak strains. Strains Z3055 (sheep placenta, Germany)

and NL3262 (goat placenta, Netherlands) are the most closely related (84.9% homologous sequence). Formal order analysis distinguished 6 groups of *C. burnetii* strains. Adaptation to a new host emerged as a driving force for the reorganization of *C. burnetii* genome. The largest epidemic of Q fever could occur because of an inadequate veterinary supervision that led to the epizootic and further epidemic in the farmers producing the goat cheese. The transition of the «sheep» (Z3055-like) strain to the «goat» (NL3262) strains, characterised by a change of the host during the epizootic, could significantly contribute to the severity of that Q fever epidemic.

Keywords: Q fever, *Coxiella burnetii*, genome, epidemic, biological weapon, small cattle.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Stanislav N. Shpynov, Nikolay V. Rudakov, Svetlana Yu. Zelikman, Dmitriy V. Trankvilevskiy. Analysis of *Coxiella burnetii* genomes in context of epidemic Q fever. Fundamental and Clinical Medicine. (In Russ.).2022;7(2): 94-101. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-94-101>

***Corresponding author:**

Dr. Stanislav N. Shpynov, 7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation, E-mail: stan63@inbox.ru

©Stanislav N. Shpynov, et al.

Лихорадка Ку (Q лихорадка, коксиеллёз) – вызываемый *Coxiella burnetii* зооноз с длительным и самостоятельным существованием внутри стадных очагов сельскохозяйственных животных, присутствием на части территорий смешанных природно-хозяйственных (антропоургических) очагов. Для этой инфекции характерны различные механизмы и пути передачи возбудителя, полиморфная симптоматика, ретикулоэндотелиоз, клинически сопровождающийся интоксикацией и лихорадкой. Первичные природные очаги коксиеллёза в настоящее время отсутствуют практически на всей терри-

тории Российской Федерации [1].

Как правило, источниками коксиелл служат козы, овцы и крупный рогатый скот (КРС). Возможно заражение от других видов животных: лошадей, верблюдов, яков, собак, кошек, пушных животных в звероводческих хозяйствах и птицы в птицеводческих хозяйствах [1,2]. Козы, овцы и КРС – важнейший резервуар *C. burnetii*, при этом штаммы коксиелл изолированы от обширного круга членистоногих и диких позвоночных (таблица 1). В редких, казуистических случаях больной человек может быть источником инфекции.

Таблица 1.

Характеристики ге-
номов штаммов
Coxiella burnetii

Table 1.

Genomic characteri-
sation of *C. burnetii*
strains

Штаммы кокциелл <i>C. burnetii</i> strains	Материал выделения Клад Source Clade	Номер в GenBank GenBank accession number	Размер хромосомы (п.н.) Chromosome size (bp)	GC%	Количество генов Number of genes	Плазмиды Plasmid	
						Тип Type	Размер (п.н.) Size (bp)
NL3262	Коза/1a Goat	NZ_CP013667.1	2093477	42,84	2401	QpH1	37320
CbRSA331	Человек/2 Human	NC_010117.1	2016427	42,74	2272	QpH1	37317
CbuG_Q212	Человек/3 Human	NC_011527.1	2008870	42,60	2208	Интегрированная Integrated	
Nine Mile (NM RSA493) (phase I)	Клещ <i>Dermacentor andersonii</i> /2 Tick	NC_002971.4	1995281	42,64	2085	QpH1	37319
Z3055	Овца/1/2 Sheep	NZ_LK937696.1	1995463	42,60	2197	QpH1	
NMRSA 439 (phase II)	Культура клеток/2 Cell culture	NZ_CP020616.1	1969224	42,64	2217	pQpH1	37319
NMRSA439 (phase II, clone 4)	Человек/2 Human	NZ_CP018005.1	1969245	42,64	2219	pQpH1	37,319
MSU Goat Q177	Коза/* Goat	NZ_CP018150.1	2090565	42,64	2305	QpRS	39281
CbuK_Q154	Человек/* Human	NC_011528.1	2063100	42,64	2302	QpRS	39280
Dugway 5J108-111	Грызуны <i>Dipodomys ordii</i> /* Rodents	NC_009727.1	2158758	42,34	2358	QpDG	54179

Примечание: *некластеризованные штаммы, представ-
ляющие разные генотипы [3].

*unclustered strains representing different genotypes [3].

С применением филогенетического анализа было выделено четыре клада *C. burnetii* [3]. Генотип CbNL01 был сформирован кладами 1a и 1b; клад 2 был представлен генотипом CbNL12 и Nine Mile-подобным генотипом (NM, RSA331 и др.), в этот генотип также включён штамм Z3055 (равноудалённый для кладов 1 и 2); клад 3 представлен Scurtu-генотипом (бесплазмидные штаммы: CbuG_Q212); отдельно были выделе- ны некластеризованные штаммы разных геноти- пов (Shperling, Dugway 5J108-111, CbuK_Q154, MSU Goat Q177, и др.). Штаммы кокциелл, отне- сённые к указанным генетическим типам, с раз- личной эффективностью осуществляют зараже- ние разных видов хозяев. Представители геноти- па CbNL01, как правило, изолируются от чело- века и коз, тогда как носители генотипа CbNL12 выделяются от крупного рогатого скота и очень редко от человека и коз [4–6]. Данное обстоя- тельство демонстрирует более высокую воспри- имчивость человека и коз к штаммам, представ- ляющим генотип CbNL01.

При заражении человека первостепенную важность имеют аспирационный (в очагах мел- кого рогатого скота – МРС) и контактный пути передачи, меньшую степень значимости – али-

ментарный путь передачи, который более харак- терен для очагов крупного рогатого скота [1,2]. «Пылевая инфекция» имеет важнейшее значе- ние при лихорадке Ку с учетом высокой устойчи- вости кокциелл к факторам окружающей среды. Факторами передачи кокциелл человеку от за- раженного животного служат сырье животного происхождения (шерсть, пух, шкуры), мясомо- лочные продукты, предметы ухода за животны- ми, экскременты и другие объекты, инфициро- ванные *C. burnetii* (рисунк 1). Трансмиссивный путь передачи является редким и маловероят- ным. При осложнении эпизоотической ситуации возрастает опасность возникновения эпидемии – комплекса не зависящих друг от друга, одиноч- ных или групповых случаев инфицирования лю- дей от животных или контаминированных возбу- дителем объектов внешней среды [7,8].

C. burnetii относится к агентам биологического оружия [9–11]. Лихорадка Ку может не приводить к высокой смертности непосредственно после применения *C. burnetii* в качестве аэрозольного биологического оружия, но вызывает острые за- болевания, приводящие к дальнейшей инвалиди- зации. Хронизация инфекции может осложнять- ся эндокардитом, приводящим к фатальным по-

следствиям или синдром хронической усталости. Диагностика лихорадки Ку осложнена из-за неспецифических проявлений, эффективное лечение антибиотиками возможно только при острой форме инфекции. В случае биотерроризма эффективны вакцинация и химиопрофилактика [9].

Наиболее важным фактором передачи *C. burnetii* при акте биотерроризма является аэрозоль, кроме этого, для заражения человека может использоваться контаминированное почтовое отправление, контаминированные продукты питания и вода. Заражение *C. burnetii* в результате акта биотерроризма характеризуется хронической формой инфекции с развитием эндокардита [9].

При работе с культурой *C. burnetii* в лабораторных условиях особое внимание следует уделять технике безопасности, учитывая высокую устойчивость микроорганизма к физическим и химическим дезинфицирующим средствам и мельчайшим размерам бактериальной клетки, проходящей через большинство фильтров. Первый описанный случай внутрилабораторного заражения *C. burnetii* произошёл в США (Rocky Mountain Laboratories, Hamilton) в 1938 году, когда заразился директор Национального института здравоохранения Rolla Eugene Dyer [12]. При работе с выделенным от него штаммом RSA439 (таблица 1) в Национальном институте здравоохранения (National Institute of Health, Washington) произошло заражение 14 сотрудников лаборатории в 1940 году. Считается, что в США

в 1938–1950 гг. внутрилабораторно лихорадкой Ку заразилось около 100 сотрудников, при этом часть случаев не была зарегистрирована [13].

Во время эпидемии лихорадки Ку в 2007–2010 гг. среди жителей Голландии было выявлено более четырёх тысяч случаев этой инфекции в острой форме [14]. Большинство случаев было связано с козьими фермами и предприятиями по производству козьего сыра, источником инфекции послужили козы и продукция козьих молочных ферм. Впоследствии было установлено, что заражение *C. burnetii* могло происходить при помощи аэрозоля. Было выявлено, что риск заражения жителей находящихся на удалении до одного километра по отношению к розе ветров от козьих ферм был в сорок шесть раз выше, чем на дистанции пять – десять километров [15]. Во время этой вспышки штамм *C. burnetii* (NL3262) был изолирован из плаценты козы при аборте коксидиальной этиологии [16]. Штаммы коксидиелл, изолированные в Нидерландах, и штамм Z3055, выделенный из плаценты овцы во время коксидиального аборта в Германии (1992 год), являются клональными [17]. Результаты мультилокусного секвенирования-типирования показали, что указанные штаммы коксидиелл содержат один VNTR-профиль, один генотип MST33, а также плазмиду типа QpH1. Использование MLVA (Multiple Locus Variable-number Tandem Repeat) продемонстрировало преобладающее содержание генотипа CbNL01 и в значительно меньшей

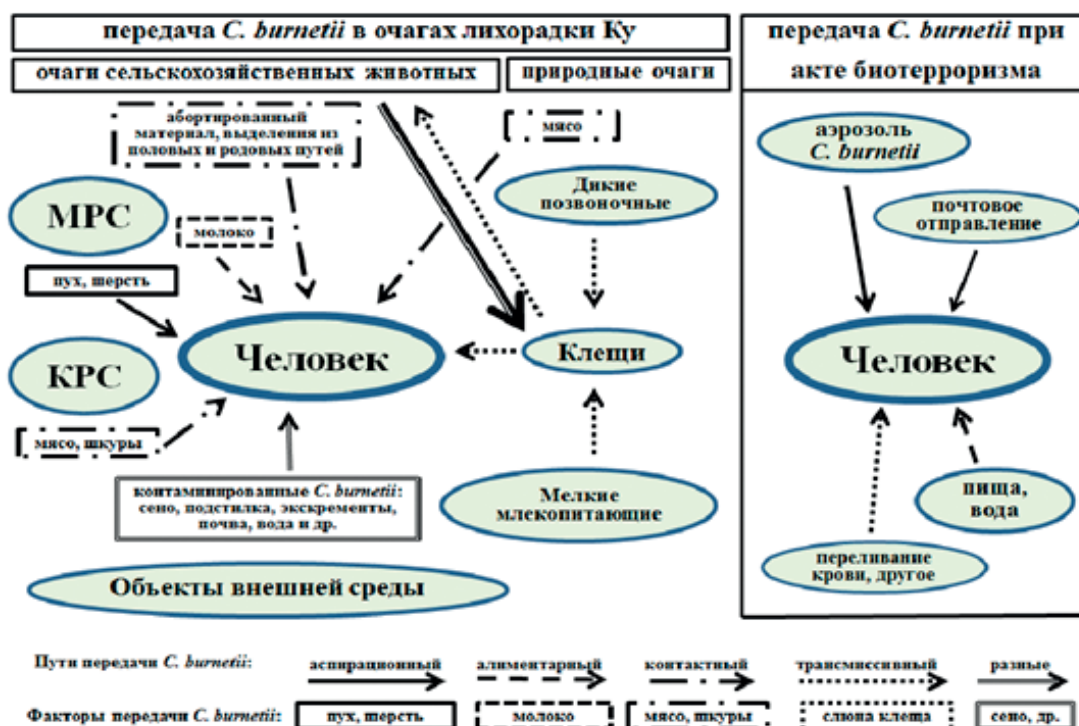


Рисунок 1.

Материалы, подлежащие исследованию, с учетом путей и факторов передачи *Coxiella burnetii* в очагах сельскохозяйственных животных (антропоургических), природных очагах и при акте биотерроризма

Figure 1.

Materials considering routes and factors of *C. burnetii* transmission in livestock foci, natural foci and in bioterrorism cases

степени CbNL12 у штаммов из Голландии [18].

Штаммы, изолированные во время эпидемии лихорадки Ку в Нидерландах от человека (NL-Limburg, NLhu3345937, 42785537) и эпизоотических проявлениях от козы (CbCVIC1, NL3262, 602) продемонстрировали очень высокое сходство геномов. Все они образовали один кластер и на основании результатов филогенетического анализа и изучения однонуклеотидного полиморфизма были отнесены к единому генотипу CbNL01. Таким образом, было подтверждено, что козы и связанные с ними продукты, получаемые на козих молочных фермах по производству сыра, являются источниками *C. burnetii* для человека в этой стране, что было предварительно показано при помощи генотипирования [10]. Различие между геномами штаммов NL-Limburg и NL3262 составляет только восемь точечных мутаций, что демонстрирует их клональность [3]. Их геномы содержат только одну ДНК-перегруппировку и обладают наибольшим количеством генов, которые кодируют транспозазу.

С целью изучения происхождения штаммов *C. burnetii*, вызвавших массовую заболеваемость лихорадкой Ку в Нидерландах в 2007–2010 гг., и для определения их эпидемической значимости был применен комплексный подход, основанный на использовании нового биоинформационного метода – формального анализа строя [19,20].

Для выполнения биоинформационного анализа с применением программ «карты генов» и «матрицы сходства» [20] и дальнейшего изучения референтной последовательности геномов десяти штаммов и восьми плазмид *C. burnetii* (таблица 1) были получены в режиме свободного доступа из базы данных GenBank: www.ncbi.nlm.nih.gov/genome.

Использование программы «матрица сходства» позволило дифференцировать все изучаемые штаммы *C. burnetii* на шесть групп:

- штаммы Z3055 и NL3262 (генотип CbNL01), с 84,9% компонентов хромосом, имеющих 100% гомологию (в 1,8–7,0 раз больше, чем у других штаммов), характеризующиеся содержанием наибольшего количества копий генов, кодирующих транспозазу IS110, и различающиеся по структуре хромосом (клад 1а и 1b);

- штамм RSA 493 NMI (генотип CbNL12) вместе с двумя клонами (RSA439 clone 4 NMII и RSA 439 NMII), имеющими выраженный процент компонентов хромосом (86,89% и 85,56% соответственно) со 100% гомологией, их хромосомы

по своему строению наиболее близки к штамму Z3055 (клад 2). Расположение по этим двум группам (1 и 2) согласуется с равноудалённой позицией штамма Z3055, по данным Kuley с соавт. [3];

- штамм RSA 331, находящийся на равном удалении по проценту компонентов хромосом с абсолютной гомологией по отношению к первой группе штаммов: NL3262 (47,14%), Z3055 (46,15%), второй группе: RSA439 clone 4 (37,33%), RSA 439 (36,84%), RSA 493 (36,05%), а также плазмид штаммов этих двух групп (34,48–50,0%), и по строению хромосомы располагается близко к штамму NL3262 (клад 2);

- штамм CbuG_Q212 (генотип Scurry) не имеющий плазмиду, с незначительным процентом компонентов со 100% гомологией по отношению к хромосомам других штаммов *C. burnetii* 13–19,05% (клад 3);

- штаммы «MSU Goat Q177» и CbuK_Q154, имеющие значительный процент компонентов со 100% гомологией хромосом (76,55%) и максимальный по нуклеотидным последовательностям плазмид QpRS (95,75%), при этом данные штаммы имеют низкий процент гомологии по отношению к хромосомам (12,06–22,2%) и плазмидам (6,74–10,87%) остальных геномов, это может указывать на общность их происхождения, отдалённую по отношению к другим штаммам (некластеризованные штаммы разных генотипов);

- штамм Dugway 5J108-111, характеризующийся незначительным процентом кодирующих и не кодирующих генов хромосомы со 100% гомологией при сравнении с хромосомами остальных штаммов (17,15–22,2%) и плазмиде pQpDG (5,56–8,93%) (некластеризованные штаммы разных генотипов).

Штаммы Z3055 и NL3262, выделенные от овцы и козы соответственно, показали возможную близость происхождения, что подтверждается значительной долей (84,9%) кодирующих и не кодирующих генов в их хромосомах, имеющих абсолютную гомологию. «Смена» вида хозяина могла привести к изменениям в структуре хромосом этих штаммов, что привело к значительной коллинеарной перегруппировке, вызвавшей резкое увеличение количества инсерционных элементов, и могло способствовать росту вирулентности. На возможную близость происхождения может указывать также наличие у обоих штаммов одного типа плазмиды (QpH1).

Штаммы, для которых показана клональность происхождения, включая оригинальный Nine Mile (NM RSA493, phase I), изолирован-

ный из иксодовых клещей *D. andersonii* (Табл.), штамм NMRSA 439 (phase II), полученный путём заражения культуры клеток, и штамм NMRSA439 (phase II, clone 4), выделенный от пациента в результате внутрилабораторного заражения, продемонстрировали перестройку геномов [20]. Реорганизация геномов произошла в процессе перехода культуры коксии на культуру клеток и к человеку, что способствовало трансформации фазового состояния *C. burnetii* из фазы I в фазу II. Этот процесс продемонстрировал очень близкий процент компонентов хромосом, содержащих 100% гомологию (85,56–86,89%). Перестройку геномов можно рассматривать как адаптационный процесс микроорганизма в связи со сменой экологической ниши.

Снижение требований к обеспечению ветеринарно-санитарного контроля могло способствовать формированию условий для развития эпизоотического процесса и формированию очагов лихорадки Ку на козьих фермах. В дальнейшем это могло вызвать эпидемию среди рабочих ферм по производству козьего сыра. Возможно, эффективность эпизоотии была обусловлена сменой хозяина (экологической ниши) *C. burnetii*. Произошёл переход «овечьего» Z3055-подобного штамма к «козьему» – NL3262. Дальнейший механизм формирования эпидемически значимых штаммов (NL-Limburg, 42785537, NLhu3345937) *C. burnetii* был связан со значительным увеличением количества копий IS110, повлиявшем на рост вирулентности, при сохранении высокого процента компонентов хромосом со 100% гомологией. С учётом клональности штаммов NL3262 и NL-Limburg, выделенных во время подъёма заболеваемости лихорадкой Ку в Нидерландах, при аналогии с высоким процентом полностью гомологичных компонентов хромосом и плазмид штаммов «MSU Goat Q177» и K_Q154, также изолированных от козы и человека, показана важная роль коз в эпидемиологии этой инфекции.

На массовость проявления эпидемического процесса в данном случае повлияла высокая эффективность заражения жителей, проживающих в радиусе одного километра по розе ветров от козьих молочных ферм, при реализации аэрогенного механизма передачи возбудителя.

Таким образом, впервые с помощью изучения полноразмерных геномов *C. burnetii*, а не комплекса генов, фрагментов геномов или их конкатенированных конструкций, удалось продемонстрировать, что штамм Z3055, изолирован-

ный из плаценты овцы при коксифлёрном аборте (Германия, 1992), приходится самым близким по геномным и генотипическим характеристикам, среди изученных, со штаммом NL3262, изолированным из абортированной плаценты козы коксифлёрной этиологии (Нидерланды, 2009).

С помощью недавно разработанного в России инновационного биоинформационного подхода для анализа и сравнения геномов *C. burnetii*, а также *Rickettsia* spp. [21] – формального анализа строя, благодаря более тонкой дифференциации строения геномов удалось выделить шесть групп штаммов *C. burnetii*.

На основании данных проведенного анализа было сделано предположение о возможном происхождении штаммов, усугубивших эпидемическую ситуацию по лихорадке Ку в Нидерландах в период с 2007 по 2010 гг. Было продемонстрировано, что основной причиной для реорганизации генома *C. burnetii* стала адаптация патогена к организму «нового» хозяина-теплокровного.

Комплексное применение классических риккетсиологических методов традиционно используемых для выделения штаммов коксии с последующим изучением фенотипических характеристик является основой для проведения исследований вместе с получением генотипических характеристик. В то же время «форсированное» развитие технологий полногеномного секвенирования совместно с разработкой программных продуктов для «сборки» и аннотирования геномов высокого качества, а также применение новых биоинформационных подходов являются мощным ресурсом не только для углублённого изучения их свойств, но и для прогностического моделирования фенотипических признаков *in silico* в случае с трудно культивируемыми (не культивируемыми в лабораторных условиях) микроорганизмами.

Использование новых технологий позволяет осуществлять углублённый молекулярно-эпидемиологический скрининг штаммов *C. burnetii* в антропоургических и природных очагах лихорадки Ку, так же как в образцах клинического материала от людей.

Необходимо проведение ретроспективного изучения (молекулярный скрининг) геномов штаммов коксии, выделенных от человека, животных, из других источников, а также штаммов (изолятов), хранящихся в коллекциях бактериальных культур для поиска кандидатов в вакцинные штаммы и при создании рекомбинантных вакцин.

Литература:

1. Рудаков Н.В., Егембердиева Р.А., Дуисенова А.К., Сейдулаева Л.Б. Клещевые трансмиссивные инфекции человека. Омск : ООО ИЦ «Омский научный вестник»; 2016.
2. Рудаков Н.В., Фетисова Н.Ф., Сыскова Т.Г. Коксидиеллез в Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания* – ЗНИСО. 1994;2:10-12.
3. Kuley R, Kuijt E, Smits MA, Roest HIJ, Smith HE, Bossers A. Genome Plasticity and Polymorphisms in Critical Genes Correlate with Increased Virulence of Dutch Outbreak-Related *Coxiella burnetii* Strains. *Front Microbiol.* 2017;8:1526. [https://doi.org/ 10.3389/fmicb.2017.01526](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01526)
4. Mori M, Boarbi S, Michel P, Bakinahe R, Rits K, Wattiau P, Fretin D. In vitro and in vivo infectious potential of *coxiella burnetii*: a study on Belgian livestock isolates. *PLoS One.* 2013;8(6):e67622. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0067622](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067622)
5. Roest HI, Ruuls RC, Tilburg JJ, Nabuurs-Franssen MH, Klaassen CH, Vellema P, van den Brom R, Dercksen D, Wouda W, Spiereburg MA, van der Spek AN, Buijs R, de Boer AG, Willemsen PT, van Zijderveld FG. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(4):668-675. [https://doi.org/ 10.3201/eid1704.101562](https://doi.org/10.3201/eid1704.101562)
6. Tilburg JJ, Roest HJ, Buffet S, Nabuurs-Franssen MH, Horrevorts AM, Raoult D, Klaassen CH. Epidemic genotype of *Coxiella burnetii* among goats, sheep, and humans in the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):887-889. [https://doi.org/ 10.3201/eid1805.111907](https://doi.org/10.3201/eid1805.111907)
7. Кучерук В.В. Природная очаговость инфекций – основные термины и понятия. В кн.: *Избранные труды по природной очаговости болезней*. Москва: РУСАКИ; 2006:272-281.
8. Дайтер А.Б., Рыбакова Н.А., Токарев Н.К., Самитова В.И., Лимин Б.В. Эпидемиологическая проекция внутривидных очагов лихорадки Ку. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1988;65(11):51-56.
9. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):709-721. [https://doi.org/ 10.1016/s1473-3099\(03\)00804-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00804-1)
10. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):518-553. [https://doi.org/ 10.1128/CMR.12.4.518](https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.518)
11. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q fever. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(3):505-514. [https://doi.org/ 10.1016/j.idc.2008.03.002](https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.002)
12. Davis GE, Cox HR. A filter-passing Infectious Agent isolated from Ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni*, Reactions in Animals, and Filtration Experiments. *Public Health Reports.* 1938;53:2259.
13. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. *Учение о риккетсиях и риккетсиозах*. Москва: Медицина; 1972.
14. Kuley R, Smith HE, Janse I, Harders FL, Baas F, Schijlen E, Nabuurs-Franssen MH, Smits MA, Roest HI, Bossers A. First Complete Genome Sequence of the Dutch Veterinary *Coxiella burnetii* Strain NL3262, Originating from the Largest Global Q Fever Outbreak, and Draft Genome Sequence of Its Epidemiologically Linked Chronic Human Isolate NLhu3345937. *Genome Announc.* 2016;4(2):e00245. [https://doi.org/ 10.1128/genomeA.00245-16](https://doi.org/10.1128/genomeA.00245-16)
15. Ladbury GA, Van Leuken JP, Swart A, Vellema P, Schimmer B, Ter Schegget R, Van der Hoek W. Integrating interdisciplinary methodologies for One Health: goat farm re-implicated as the probable source of an urban Q fever outbreak, the Netherlands, 2009. *BMC Infect Dis.* 2015;15:372. [https://doi.org/ 10.1186/s12879-015-1083-9](https://doi.org/10.1186/s12879-015-1083-9)
16. Roest HJ, van Gelderen B, Dinkla A, Frangoulidis D, van Zijderveld F, Rebel J, van Keulen L. Q fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii*. *PLoS One.* 2012;7(11):e48949. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0048949](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048949)
17. D'Amato F, Rouli L, Edouard S, Tyczka J, Million M, Robert C, Nguyen TT, Raoult D. The genome of *Coxiella burnetii* Z3055, a clone linked to the Netherlands Q fever outbreaks, provides evidence for the role of drift in the emergence of epidemic clones. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014;37(5-6):281-288. [https://doi.org/ 10.1016/j.cimid.2014.08.003](https://doi.org/10.1016/j.cimid.2014.08.003)
18. Kuley R, Smith HE, Frangoulidis D, Smits MA, Jan Roest HI, Bossers A. Cell-free propagation of *Coxiella burnetii* does not affect its relative virulence. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121661. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0121661](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121661)
19. Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н., Родионов И.Н., Шпынов С.Н. О средствах формального анализа строя нуклеотидных цепей. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013;8(1):373-397. [https://doi.org/ 10.17537/2013.8.373](https://doi.org/10.17537/2013.8.373)
20. Shpynov SN, Tarasevich IV, Skiba AA, Pozdnicenko NN, Gumenuk AS. Comparison of genomes of *Coxiella burnetii* strains using formal order analysis. *New Microbes New Infect.* 2018;23:86-92. [https://doi.org/ 10.1016/j.nmni.2018.02.011](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.02.011)
21. Fournier P-E. European Society for Coxiellosis, Chlamydioses, Anaplasmoses and Rickettsioses - American Society for Rickettsiology joint meeting 2017. *New Microbes New Infect.* 2018;23:6. [https://doi.org/ 10.1016/j.nmni.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.02.001)

References

1. Rudakov NV, Egemberdieva RA, Duysenova AK, Seydulaeva LB. *Kleshchevye transmissivnye infektsii cheloveka*. Omsk : OOO ITS Omskiy nauchnyy vestnik; 2016. (In Russ).
2. Rudakov NV, Fetisova NF, Syskova TG. Koksidiell v Rossiyskoy Federatsii. *Public Health and Life Environment - PH&LE.* 1994;2:10-12. (In Russ).
3. Kuley R, Kuijt E, Smits MA, Roest HIJ, Smith HE, Bossers A. Genome Plasticity and Polymorphisms in Critical Genes Correlate with Increased Virulence of Dutch Outbreak-Related *Coxiella burnetii* Strains. *Front Microbiol.* 2017;8:1526. [https://doi.org/ 10.3389/fmicb.2017.01526](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01526)
4. Mori M, Boarbi S, Michel P, Bakinahe R, Rits K, Wattiau P, Fretin D. In vitro and in vivo infectious potential of *coxiella burnetii*: a study on Belgian livestock isolates. *PLoS One.* 2013;8(6):e67622. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0067622](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067622)
5. Roest HI, Ruuls RC, Tilburg JJ, Nabuurs-Franssen MH, Klaassen CH, Vellema P, van den Brom R, Dercksen D, Wouda W, Spiereburg MA, van der Spek AN, Buijs R, de Boer AG, Willemsen PT, van Zijderveld FG. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(4):668-675. [https://doi.org/ 10.3201/eid1704.101562](https://doi.org/10.3201/eid1704.101562)
6. Tilburg JJ, Roest HJ, Buffet S, Nabuurs-Franssen MH, Horrevorts AM, Raoult D, Klaassen CH. Epidemic genotype of *Coxiella burnetii* among goats, sheep, and humans in the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):887-889. [https://doi.org/ 10.3201/eid1805.111907](https://doi.org/10.3201/eid1805.111907)
7. Kucheruk VV. Prirodnaya ochagovost' infektsiy – osnovnye terminy i ponyatiya. In: *Izbrannye trudy po prirodnoy ochagovosti bolezney*. Moscow: RUSAKI; 2006:272-281. (In Russ).
8. Dayter AB, Rybakova NA, Tokarevich NK, Samitova VI, Limin BV. Epidemiologicheskaya proektsiya vnutristadnykh ochagov likhoradki Ku. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1988;65(11):51-56. (In Russ).
9. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):709-721. [https://doi.org/ 10.1016/s1473-3099\(03\)00804-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00804-1)
10. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):518-553. [https://doi.org/ 10.1128/CMR.12.4.518](https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.518)
11. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q fever. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(3):505-514. [https://doi.org/ 10.1016/j.idc.2008.03.002](https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.002)
12. Davis GE, Cox HR. A filter-passing Infectious Agent isolated from Ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni*, Reactions in Animals, and Filtration Experiments. *Public Health Reports.* 1938;53:2259.
13. Zdrovovskiy PF, Golinevich EM. *Uchenie o rikketsiyakh i rikketsiozakh*. Moscow: Medicine; 1972. (In Russ).
14. Kuley R, Smith HE, Janse I, Harders FL, Baas F, Schijlen E, Nabuurs-Franssen MH, Smits MA, Roest HI, Bossers A. First Complete Genome Sequence of the Dutch Veterinary *Coxiella burnetii* Strain NL3262, Originating from the Largest Global Q Fever Outbreak, and Draft Genome Sequence of Its Epidemiologically Linked Chronic Human Isolate NLhu3345937. *Genome Announc.* 2016;4(2):e00245.

- <https://doi.org/10.1128/genomeA.00245-16>
15. Ladbury GA, Van Leuken JP, Swart A, Vellema P, Schimmer B, Ter Schegget R, Van der Hoek W. Integrating interdisciplinary methodologies for One Health: goat farm re-implicated as the probable source of an urban Q fever outbreak, the Netherlands, 2009. *BMC Infect Dis.* 2015;15:372. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1083-9>
 16. Roest HJ, van Gelderen B, Dinkla A, Frangoulidis D, van Zijderveld F, Rebel J, van Keulen L. Q fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii*. *PLoS One.* 2012;7(11):e48949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048949>
 17. D'Amato F, Rouli L, Edouard S, Tyczka J, Million M, Robert C, Nguyen TT, Raoult D. The genome of *Coxiella burnetii* Z3055, a clone linked to the Netherlands Q fever outbreaks, provides evidence for the role of drift in the emergence of epidemic clones. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014;37(5-6):281-288. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2014.08.003>
 18. Kuley R, Smith HE, Frangoulidis D, Smits MA, Jan Roest HI, Bossers A. Cell-free propagation of *Coxiella burnetii* does not affect its relative virulence. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121661>
 19. Gumenyuk AS, Pozdnichenko NN, Rodionov IN, Shpynov SN. On the means of formal order analysis of the structure of nucleotide chains. *Mathematical biology and bioinformatics.* 2013;8(1):373-397. (In Russ). <https://doi.org/10.17537/2013.8.373>
 20. Shpynov SN, Tarasevich IV, Skiba AA, Pozdnichenko NN, Gumenyuk AS. Comparison of genomes of *Coxiella burnetii* strains using formal order analysis. *New Microbes New Infect.* 2018;23:86-92. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.02.011>
 21. Fournier P-E. European Society for Coxiellosis, Chlamydioses, Anaplasmoses and Rickettsioses - American Society for Rickettsiology joint meeting 2017. *New Microbes New Infect.* 2018;23:6. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.02.001>

Сведения об авторах

Шпынов Станислав Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7), профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, их интерпретация; переработка важного интеллектуального содержания статьи.

ORCID: 0000-0002-4550-3459

Рудakov Николай Викторович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7), заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Зеликман Светлана Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7), ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: написание статьи, ответственность за все аспекты работы, решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

ORCID: 0000-0002-8284-1684

Транквилевский Дмитрий Валерьевич, зоолог ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, (117105, Россия, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 19а).

Вклад в статью: написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-4896-9369

Статья поступила: 18.04.2022 г.

Принята в печать: 30.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Stanislav N. Shpynov, MD, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Zoonotic Infections, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation); Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4550-3459

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, DSc, Chief Executive Officer, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation); Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Dr. Svetlana Yu. Zelikman, Junior Research Fellow, Laboratory of Zoonotic Infections, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation); Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8284-1684

Dr. Dmitriy V. Trankvilevskiy, Zoologist, Federal Hygiene and Epidemiology Center (19a, Varshavskoe Highway, Moscow, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4896-9369

Received: 18.04.2022

Accepted: 30.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-102-111>

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТРЕНИНГОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ТАРАСОВА И.В. *, КУПРИЯНОВА Д.С., ТРУБНИКОВА О.А., БАРБАРАШ О.Л.

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

Резюме

В настоящем аналитическом обзоре рассматриваются современные методические подходы к восстановлению когнитивных функций с использованием компьютерных тренировок у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приводится ряд ключевых преимуществ компьютерных программ когнитивного тренинга в сравнении с «бумажными» вариантами. Описываются существующие на настоящий момент специализированные программы когнитивного тренинга, направленные на стимулирование процессов восприятия, внимания, кратковременной памяти, исполнительных функций, речи и мышления. Подчеркивается, что важным моментом перед началом курса когнитивного тренинга является прохождение детального неврологического и нейропсихологического обследования для оценки исходного когнитивного статуса и выявления ведущих когнитивных нарушений. Сделан акцент на особенностях профилактики когнитивных нарушений в когорте сердечно-сосудистых пациентов. Они выражаются в мультимодальном подходе, включающем контроль основных факторов сердечно-сосудистого риска, когнитивный и физический тренинг. Обращается особое внимание на высокую распространённость когнитивных нарушений у кардиохирургических

пациентов. Показано, что около 50% пациентов имеют предоперационные когнитивные нарушения и у примерно такого же количества прооперированных больных наблюдается развитие послеоперационной когнитивной дисфункции. Считается, что префронтальная, париетальная кора головного мозга и структуры гиппокампа наиболее чувствительны к нарушению кровообращения за счёт их расположения в зонах мозга, снабжаемых концевыми ветвями основных мозговых артерий. Принимая во внимание вышеуказанное, перспективным для когнитивной реабилитации кардиохирургической когорты пациентов представляется выбор задач для компьютерного когнитивного тренинга, вызывающих активацию этих мозговых регионов.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, компьютерный когнитивный тренинг, сердечно-сосудистые заболевания, когнитивная реабилитация, послеоперационная когнитивная дисфункция.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ, № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022.

Для цитирования:

Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Методические подходы к восстановлению когнитивных функций с использованием компьютерных тренировок у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 102-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-102-111>

*Корреспонденцию адресовать:

Тарасова Ирина Валерьевна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: iriz78@mail.ru
© Тарасова И.В. и др.

REVIEW ARTICLES

COMPUTER-AIDED COGNITIVE RECOVERY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

IRINA V. TARASOVA *, DARIA S. KUPRIYANOVA, OLGA A. TRUBNIKOVA, OLGA L. BARBARASH

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

Abstract

A multimodal approach to prevent the cognitive impairment in patients with cardiovascular diseases combines the control of major cardiovascular risk factors, cognitive recovery, and physical training. Here we discuss current advances in computer-aided (also called computer-assisted) cognitive recovery to prevent the cognitive impairment in patients with cardiovascular diseases, as this approach has a number of advantages in comparison with the conventional tools. We describe a cognitive training software to stimulate perception, attention, short-term memory, executive functions, speech, and thinking. Baseline neurological examination and neuropsychological testing are mandatory before starting a cognitive recovery. A particular attention is paid to the high prevalence of cognitive impairment in cardiac surgery patients. Around half of them have pre-operative cognitive impairments, and almost half of the patients suf-

fer from a postoperative cognitive dysfunction. Among the brain regions, prefrontal and parietal cortex and hippocampus are the most sensitive to circulatory disorders as they are supplied by the terminal branches of the cerebral arteries. Therefore, cognitive rehabilitation of cardiac surgery patients should include computer-aided cognitive training tasks activating these brain regions.

Keywords: cognitive impairment, computer-assisted cognitive training, cardiovascular disease, cognitive rehabilitation, postoperative cognitive dysfunction.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was carried out within the framework of the fundamental topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, state registration number 122012000364-5 of 01/20/2022.

◀ English

For citation:

Irina V. Tarasova, Daria S. Kupriyanova, Olga A. Trubnikova, Olga L. Barbarash. Computer-aided cognitive recovery in patients with cardiovascular diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 102-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-102-111>

*Corresponding author:

Dr. Irina V. Tarasova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. E-mail: iriz78@mail.ru
©Irina V. Tarasova et al.

Введение

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остающиеся основной причиной смертности и инвалидизации населения в России, вносят существенный вклад и в развитие когнитивных нарушений [1]. Между тем, качество жизни пожилого населения, среди прочего, обусловлено сохранностью интеллекта и уровнем социальной адаптации, который может снижаться при когнитивных нарушениях. Ведь благодаря когнитивным функциям происходит рациональное познание и взаимодействие с окружающим миром. Они включают в себя память, восприятие, внимание, гнозис и праксис, а также такие более функционально сложные про-

цессы, как мышление, интеллект и речь. Кроме того, когнитивные функции напрямую связаны с эмоционально-личностной и мотивационно-поведенческой сферами личности [2]. Однако механизмы ухудшения когнитивных функций, ассоциированные с ССЗ, до конца не ясны. Предполагается, что префронтальная, париетальная кора головного мозга и структуры гиппокампа, задействованные в когнитивной деятельности, наиболее чувствительны к нарушению кровоснабжения за счёт их расположения в пограничных зонах мозга, которые снабжаются концевыми ветвями основных мозговых артерий [3,4].

Жалобы на ухудшение памяти, наиболее распространенные среди пожилых людей, ча-

сто считают признаком естественного старения [5,6]. Такое заблуждение является причиной позднего обращения к специалистам за диагностикой возможных когнитивных расстройств. Без проведенной вовремя соответствующей профилактики легкие формы когнитивных нарушений переходят в более тяжелые и способны вызвать необратимые изменения личности и снижение социальной адаптации [6, 7]. В связи с тем, что эффективного медикаментозного лечения до сих пор не существует, разумно сфокусироваться на разработке профилактических и реабилитационных специализированных программ и тренингов для уменьшения проявлений когнитивного дефицита. В настоящее время аппаратно-программные компьютерные комплексы стали широко внедряться для коррективки и поддержания когнитивных функций как у здоровых пожилых людей, так и у имеющих различную степень когнитивного дефицита [8,9].

В отличие от классических «бумажных» вариантов компьютерные программы когнитивного тренинга имеют ряд преимуществ:

1. большое количество методик и тестовых батарей в одной программе;
2. интенсивность настраиваемой когнитивной нагрузки может быть индивидуальна в зависимости от поставленных целей;
3. автоматизированная обработка, интерпретация результатов с выдачей компьютеризованного заключения и рекомендаций, основанных на алгоритме «обратной связи»;
4. возможность хранения полученных результатов в «базе данных» и их дальнейшее использование при оценке динамики тестируемого;
5. мотивация пациентов к реабилитационному процессу за счёт применения элементов геймификации в программе;
6. возможность последовательной стимуляции нескольких когнитивных доменов.
7. возможность самостоятельного использования тренинга пациентом.

Также компьютерные технологии частично снижают нагрузку специалиста-нейропсихолога, что является существенным фактором оптимизации его деятельности при имеющихся нормах временных и трудовых нагрузок. Тем не менее, компьютеризованное тестирование все же

имеет некоторые недостатки. Оно не предусматривает одновременной стимуляции разных когнитивных доменов, чаще всего проводится под присмотром специалиста и требует дополнительного оборудования. Однако эти проблемы могут быть решены при разработке когнитивных стимулирующих программ с использованием виртуальной реальности, мобильных приложений и аппаратов для самостоятельной когнитивной стимуляции [10,11]. Помимо этого, недостаточно изученным остается вопрос, в какой степени положительные изменения тренируемых когнитивных функций транслируются в повседневную деятельность тренируемого [12,13].

В настоящем обзоре будет проведен анализ современной литературы и рассмотрены методические подходы к компьютерным тренингам в качестве профилактики и восстановления когнитивных функций при нормальном старении и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Восстановление нарушенных когнитивных функций при нормальном старении

Структурно-функциональные изменения человеческого мозга непрерывны на протяжении всей жизни. По мнению Н.К. Корсаковой и др., нормальное старение – это закономерный процесс адаптивных перестроек в работе всех систем жизнеобеспечения, в том числе мозгового обеспечения когнитивных процессов [7]. Таким образом, нормальное когнитивное старение характеризуется не нарушениями, а особенностями когнитивной сферы и проявляется в невыраженном ослаблении когнитивных функций. Этот процесс неравномерен и его темпы индивидуальны для каждого человека [14]. Непатологические когнитивные изменения могут проявляться в замедлении скорости обработки информации, ухудшении функционирования рабочей памяти, извлечения недавно полученной информации, переключения и распределения внимания [6,15]. Известно, что постоянная умственная деятельность на протяжении всей жизни, включая большее количество лет обучения, профессиональную и социальную активность, наличие постоянного хобби, связана с лучшими показателями когнитивных функций. Было высказано предположение, что получение новых знаний, умений и навыков в пожилом возрасте позволяет индивиду адаптироваться к старению мозга и сохранять интактный когнитивный статус даже в случае патологических изменений головного мозга [16]. Само проявление

заинтересованности к получению новой информации в пожилом возрасте – показатель нормального старения [17]. Концепция когнитивного резерва, тесно связанного с уровнем и продолжительностью получения образования, объясняет индивидуальные различия в степени когнитивных нарушений у пожилых людей с одинаковой нозологией [18]. Так, данные мета-анализа Basak Chandramallika и соавторов продемонстрировали, что здоровые пожилые люди с минимальным количеством лет обучения, имея больший риск развития умеренных когнитивных расстройств и деменции, демонстрируют более высокую когнитивную пластичность в результате компьютерного когнитивного тренинга [19]. Таким образом, дополнительная профилактика когнитивных нарушений и стимуляция мыслительной активности с помощью специализированных когнитивных тренингов может быть ключевым фактором в сохранении интеллектуального потенциала индивида.

Чаще всего когнитивные тренинги включают в себя набор упражнений, предназначенных для стимуляции определенных когнитивных доменов, и реализуются с помощью компьютерных программ или мобильных приложений. Прохождение программы когнитивных тренировок возможно как в домашних условиях самостоятельно, так и в специальных кабинетах когнитивной реабилитации под профессиональным руководством. Разработанные на сегодня специализированные программы когнитивного тренинга направлены на тренировку скорости и точности процессов восприятия, улучшение внимания, эпизодической памяти, исполнительных функций, мышления, речи и зрительно-пространственных навыков [8–13].

Важным моментом перед началом курса когнитивного тренинга является прохождение детального неврологического и нейропсихологического обследования для оценки исходного когнитивного статуса тестируемого и выявления ведущих когнитивных нарушений. Всё вышесказанное можно реализовать с помощью таких скрининговых шкал, как Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) (Mini-mental state examination (MMSE)) и Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA). В других исследованиях подчеркивается важность расширенного нейропсихологического тестирования для выявления нарушений когнитивных функций, которые не диагностируются с помощью скрининговых нейропсихоло-

гических шкал [20,21]. В дальнейшем, в зависимости от результата нейропсихологического обследования, подбираются компоненты программы тренинга [22,23].

Ряд авторов предлагают проведение когнитивного тренинга в первой половине дня, а его продолжительность может увеличиваться с каждой новой тренировкой в пределах от 15–20 до 40–50 минут [24,25]. Исходя из данных обзорного исследования Lampit A и соавторов, можно заключить, что компьютерные когнитивные тренинги следует проводить более 30 минут, поскольку синаптическая пластичность повышается после 30–60 минут когнитивной стимуляции [24]. Кроме того, эффективность когнитивного тренинга определяется его интенсивностью и регулярностью, а результаты тренинга должны отображать каждый этап и легко запоминаться для дальнейшего сравнения и анализа изменений нейропсихологических показателей [26,27]. К тому же интенсивность тренировок не должна ограничиваться только нагрузкой на один когнитивный домен и необходимо выполнение заданий в разном темпе, поэтому важно комбинировать задания, например, вербальные задания чередовать с невербальными. Большое значение имеет постепенное увеличение нагрузки когнитивных заданий по принципу «от простого к сложному» и возвращение пациента к более трудным для него когнитивным заданиям для их максимально хорошего выполнения. По результатам исследования программу тренинга следует проводить не более трёх раз в неделю во избежание проявления когнитивной усталости и сопутствующей неэффективности от тренировок [27]. Таким образом, специально подобранные задания когнитивного тренинга являются эффективным способом для поддержания когнитивного здоровья у пожилых людей независимо от исходного уровня их когнитивного резерва, а положительный эффект обусловлен разнообразием когнитивных заданий и их многократным повторением.

Особенности профилактики когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) – термин, охватывающий целый спектр цереброваскулярных нарушений и включающий все уровни снижения когнитивных функций – от более легких форм до тяжелого дементного расстройства (сосудистая деменция). Они напрямую зависят от распространенно-

сти сосудистых факторов риска: артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, атеросклероза брахиоцефальных, прецеребральных и церебральных артерий, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, курения, гиподинамии и др. [1,18,21]. Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях этиологически и патогенетически связаны с ишемией головного мозга [28]. Ишемические изменения в ткани головного мозга не всегда достигают стадии клинически значимого поражения, но наличие «немых» лакунарных инфарктов в таких областях мозга, как хвостатое ядро, паллидум, таламус, фронтальная и префронтальная кора приводит к нарушению целостности функциональных нейронных сетей и негативно влияет на когнитивные функции, особенно исполнительный контроль [29,30]. Можно предполагать, что сердечно-сосудистое заболевание является дополнительным отягощающим фактором, усугубляющим сопровождающие старение изменения мозгового кровотока [31].

В проведенных ранее исследованиях установлено, что профилактические мероприятия особенно важны на начальном этапе развития когнитивного дефицита, когда еще существует возможность предотвратить или отсрочить более тяжелые последствия [32]. Прежде всего, для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимы коррекция модифицируемых факторов риска и адекватная терапия артериальной гипертензии, патологии сердца, сахарного диабета [21,33]. В качестве одной из доказанных стратегий профилактики СКН рассматривается нормализация артериального давления [30,33]. Однако при подборе антигипертензивной терапии важно учитывать, что чрезмерное снижение артериального давления может способствовать прогрессированию когнитивных нарушений, особенно у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами церебральных артерий [21].

В ряде недавних европейских исследований оценены эффекты мультимодальных профилактических вмешательств у пациентов с когнитивными расстройствами [34–36]. Так, в исследовании FINGER показано, что мультимодальная профилактика, включавшая рекомендации по питанию, физические упражнения, когнитивные тренировки, контроль факторов сердечно-сосудистого риска и социальную активность, оказывает положительное влияние на

когнитивные функции и связанное с этим качество жизни у пожилых людей [34]. В другом исследовании (preDIVA) было показано, что строгий контроль факторов сердечно-сосудистого риска и нормализация артериального давления снижает риск деменции у пожилых [35].

Таким образом, для профилактики когнитивных функций у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимы разноплановые профилактические мероприятия, наряду с когнитивными тренировками требуется контроль сердечно-сосудистых факторов риска, применение кардиореспираторных тренировок.

Восстановление когнитивных функций после проведения кардиохирургических операций.

С помощью коронарного шунтирования (КШ) стало возможным снизить смертность от тяжелых форм ССЗ. Но получены доказательства, что факторы, связанные с кардиохирургическим вмешательством, такие как синдром системного воспалительного ответа, микроэмболическая нагрузка на головной мозг, гипоперфузия, гипотермия, нейротоксичность анестетиков, использование искусственного кровообращения (ИК) в совокупности с пожилым возрастом и хроническими цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, способствуют развитию послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [21,37–39]. Несмотря на внедряемые интраоперационные методы защиты головного мозга, ПОКД до настоящего времени остается одним из самых распространенных осложнений кардиохирургических операций. ПОКД характеризуется снижением нейропсихологических показателей в ранний послеоперационный период (на протяжении 1 месяца после вмешательства) у 40–70% пациентов и может сохраняться впоследствии у 50% пациентов в течение длительного времени (5–7 лет) [21,38]. При этом около 50% пациентов имеют еще и предоперационные когнитивные нарушения [21]. По результатам исследования Relander K. и соавторов установлено, что у пациентов, прошедших операцию КШ, ранняя ПОКД в значительной степени связана с нарушениями рабочей памяти, исполнительных функций и скорости обработки информации, тогда как результаты повторного исследования сохранности ПОКД через три месяца показывают снижение способности к обучению. Ухудшение показателей рабочей памяти и исполнительного функционирования сохраняется спустя три месяца послеоперационного периода

в 47% случаев [39]. Это влечет за собой долгосрочное снижение качества жизни пациентов и повышает риск смертности в первый год послеоперационного периода [38].

Постановка клинического диагноза ПОКД в условиях стационара проходит в несколько этапов, что требует вовлеченности ряда специалистов и применения биохимических, нейрофизиологических, нейропсихологических методов диагностики и методов нейровизуализации до оперативного вмешательства, так и после него. В противном случае когнитивные нарушения часто могут быть недооценены или упущены из виду. Тяжесть предоперационных когнитивных нарушений в условиях стационара может быть определена клиническим психологом или врачом-неврологом с помощью скрининговых шкал (MMSE и MoCA), а наличие ПОКД диагностируется чаще согласно расширенному нейропсихологическому тестированию по общепринятым критериям: если послеоперационные показатели когнитивных тестов снижены на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестах из всей тестовой батареи [21, 40].

Когнитивная реабилитация, направленная на стимуляцию областей головного мозга, особенно уязвимых к интраоперационному воздействию, способна потенциально снизить риск ПОКД [26]. Однако запас физиологической прочности у пожилых кардиохирургических пациентов сильно ограничен, что затрудняет выбор восстановительных методик, который бы мог учитывать их текущее состояние [41, 42]. Большинство специалистов, сопровождающих послеоперационную когнитивную реабилитацию, сталкиваются с тем, что пациенты воспринимают её как форму тяжелой нагрузки или как необязательный этап восстановления после операции КИШ. Потенциальными причинами отказа пациентов является боль, слабость и послеоперационные осложнения, такие как дыхательная недостаточность или инфекции [26]. Компьютерные программы являются доступным и безопасным методом для когнитивной реабилитации кардиохирургических пациентов, где компоненты заданий можно настроить на восстановление как монофункциональных, так и полифункциональных когнитивных расстройств, стимулируя различные области коры головного мозга [24,25]. Компьютерный когнитивный тренинг продемонстрировал свою эффективность в некоторых исследованиях и имеет ряд преимуществ в качестве когнитивно-восстановительной тера-

пии для пожилых людей с когнитивными нарушениями, в том числе и для кардиохирургических пациентов [24,25,41–44].

Задача специалистов – грамотно проработать каждый шаг в проведении реабилитации пациентов: от информирования о возможном ухудшении когнитивных функций после кардиохирургического вмешательства до организации и координации проведения когнитивных тренировок. Каждый тренинг необходимо структурировать на вводную и основную часть [43]. Важно поинтересоваться самочувствием пациента на момент проведения тренинга, возможном дискомфорте, болевых ощущениях и их локализации, эмоциональном состоянии, а затем перейти непосредственно к выполнению заданий когнитивного тренинга. Рекомендуется проведение занятия в первую половину дня: от 3 до 5 раз в неделю по 10–30 минут в день, так как показано, что большее число тренировок в неделю приводит к снижению эффективности тренинга [43]. Пациенту предлагается под наблюдением специалиста выполнять когнитивные задания на компьютере или любом другом цифровом носителе, и по завершению тренинга желательно обсуждать с пациентом допущенные ошибки, возможные причины и варианты их преодоления на будущих занятиях. Это стимулирует общую заинтересованность и повышает внутреннюю мотивацию пациента к тренингу. Причиной отклонений от выбранного курса когнитивной реабилитации часто является нестабильное эмоциональное состояние (импульсивность или состояние апатии), которое связано со сниженным когнитивным контролем [45]. Успех когнитивных тренировок часто обусловлен их доступностью для пожилых людей с минимальными знаниями владения компьютера, субъективной трудностью, разнообразием заданий и применением игровых форм с возможностью оценить результаты тренинга в динамике.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что компьютерные программы когнитивного тренинга являются доступным и безопасным методом для восстановления интеллектуального потенциала кардиохирургических пациентов. Повысить заинтересованность пациентов в прохождении курса послеоперационной когнитивной реабилитации можно путем гибкого подхода к режиму и содержанию тренировок, а также путем обратной связи с тренирующим специалистом.

Заключение

Применение специализированных компьютерных программ когнитивного тренинга доказало свою эффективность как в поддержании когнитивного здоровья при нормальном старении, так и для реабилитации когнитивных функций у пожилых людей с различным уровнем

когнитивного снижения при сердечно-сосудистых заболеваниях. Перспективным представляется разработка и внедрение новых способов компьютерного когнитивного тренинга для сохранения когнитивного статуса пациентов в раннем и отдаленном периоде наблюдения кардиохирургических вмешательств.

Литература:

1. Коберская Н.Н., Яхно Н.Н., Гридин В.Н., Смирнов Д.С. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумерное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):13-17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-13-17>
2. Liu-Ambrose T, Dao E, Crockett RA, Barha CK, Falck RS, Best JR, Hsiung GR, Field TS, Madden KM, Alkeridy WA, Boa Sorte Silva NC, Davis JC, Ten Brinke LF, Doherty S, Tam RC. Reshaping the path of vascular cognitive impairment with resistance training: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):217. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05156-1>
3. Bangen KJ, Nation DA, Clark LR, Harmell AL, Wierenga CE, Dev SI, Delano-Wood L, Zlatar ZZ, Salmon DP, Liu TT, Bondi MW. Interactive effects of vascular risk burden and advanced age on cerebral blood flow. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:159. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00159>
4. Тарасова И.В., Вольф Н.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(2):12-20. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210202>
5. Yao L, Aoyama S, Ouchi A, Yamamoto Y, Sora I. Retention and impairment of neurocognitive functions in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with a comprehensive neuropsychological test. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022. <https://doi.org/10.1002/npr2.12243>
6. Hoshi H, Hirata Y, Kobayashi M, Sakamoto Y, Fukasawa K, Ichikawa S, Poza J, Rodríguez-González V, Gómez C, Shigihara Y. Distinctive effects of executive dysfunction and loss of learning/memory abilities on resting-state brain activity. *Sci Rep*. 2022;12(1):3459. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07202-7>
7. Корсакова Н.К., Москвичюте Л.И. *Клиническая нейропсихология: учебное пособие*. 2-е изд. Москва: Изд-во Юрайт; 2019.
8. Злобина Ю.В., Епанешникова Н.В., Зиновьева Н.П. Эффективность когнитивных тренировок у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в остром периоде: пилотное исследование. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2018;11(3):64-73. <https://doi.org/10.14529/psy180308>
9. Епанешникова Н.В., Кабатаев М.В. Новые организационные и аппаратно-программные технологии нейрореабилитационной интервенции и оценки реабилитационного потенциала. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2017;10(3):81-90. <https://doi.org/10.14529/psy170308>
10. Hassandra M, Galanis E, Hatzigeorgiadis A, Goudas M, Mouzakidis C, Karathanasi EM, Petridou N, Tsolaki M, Zikas P, Evangelou G, Pappiannakis G, Bellis G, Kokkoti C, Panagiotopoulos SR, Giakas G, Theodorakis Y. A virtual reality app for physical and cognitive training of older people with mild cognitive impairment: mixed methods feasibility study. *JMIR Serious Games*. 2021;9(1):e24170. <https://doi.org/10.2196/24170>
11. De Luca R, Maggio MG, Maresca G, Latella D, Cannavo A, Sciarone F, Lo Voi E, Accorinti M, Bramanti P, Calabrò RS. Improving cognitive function after traumatic brain injury: A clinical trial on the potential use of the semi-immersive virtual reality. *Behav. Neurol*. 2019;2019:9268179. <https://doi.org/10.1155/2019/9268179>
12. Salminen T, Kühn S, Frensch PA, Schubert T. Transfer after dual n-back training depends on striatal activation change. *J Neurosci*. 2016;36(39):10198-10213. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2305-15.2016>
13. Heinzel S, Rimpel J, Stelzel C, Rapp MA. Transfer effects to a multimodal dual-task after working memory training and associated neural correlates in older adults – a pilot study. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:85. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00085>
14. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М. Асимметричное влияние возраста на когнитивные функции мужчин и женщин больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия*. 2018;12(2):64-73. <https://doi.org/10.18454/ASY.2018.2.14184>
15. Табеева Г.Р. Нейрокогнитивное старение и когнитивные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(6):160-167. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061160>
16. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Разумникова О.М. Пластичность функциональных систем мозга как компенсаторный ресурс при нормальном и патологическом старении, ассоциированном с атеросклерозом. *Атеросклероз*. 2020;16(1):59-67. <https://doi.org/10.15372/ATER20200108>
17. Anatürk M, Kaufmann T, Cole JH, Suri S, Griffanti L, Zsoldos E, Filippini N, Singh-Manoux A, Kivimäki M, Westlye LT, Ebmeier KP, de Lange AG. Prediction of brain age and cognitive age: Quantifying brain and cognitive maintenance in aging. *Hum Brain Mapp*. 2021;42(6):1626-1640. <https://doi.org/10.1002/hbm.25316>
18. Горина Н.А., Григорьева М.М., Суглобова Е.Р., Хорошев А.Д., Ларченко Т.С., Муратханова Г.А. Основные причины развития когнитивных нарушений. *Российский семейный врач*. 2020;24(1):23-28. <https://doi.org/10.17816/RFD19013>
19. Basak C, Qin S, O'Connell MA. Differential effects of cognitive training modules in healthy aging and mild cognitive impairment: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Aging*. 2020;35(2):220-249. <https://doi.org/10.1037/pag0000442>
20. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Барбараш О.Л. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(4):73-78. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-73-78>
21. Барбараш О.Л., Петрова М.М., Чумакова Г.А., Давидович И.М., Трубникова О.А., Куприянова Т.В., Еремина О.В., Прокопенко С.В., Каскаева Д.С., Деменко Т.Н. *Когнитивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях*. Новосибирск: Наука; 2020.
22. Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, Komoly S, Nagy F, Janszky J, Lucza T, Karádi K. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(5):553-556. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.010>
23. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
24. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med*. 2014;11(11):e1001756. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001756>

25. Shawn Green C, Bavelier D, Kramer AF, Vinogradov S, Ansorge U, Ball KK, Witt CM. Improving methodological standards in behavioral interventions for cognitive enhancement. *Journal of Cognitive Enhancement*. 2019;3:2-29. <https://doi.org/10.1007/s41465-018-0115-y>
26. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Барбараш О.Л. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(2):101-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111>
27. Klimova B. Computer-based cognitive training in aging. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:313. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00313>
28. Samieri C, Perier MC, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues JF, Berr C, Tzourio C, Empana JP. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident dementia. *JAMA*. 2018;320(7):657-664. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11499>
29. Hsu CL, Best JR, Wang S, Voss MW, Hsiung RGY, Munkacsy M, Cheung W, Handy TC, Liu-Ambrose T. The impact of aerobic exercise on fronto-parietal network connectivity and its relation to mobility: an exploratory analysis of a 6-month randomized controlled trial. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:344. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00344>
30. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):4-17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17>
31. Catchlove SJ, Macpherson H, Hughes ME, Chen Y, Parrish TB, Pipingas A. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197055>
32. Cleveland ML. Preserving cognition, preventing dementia. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(4):585-599. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.06.003>
33. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):61-67. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67>
34. Lehtisalo J, Rusanen M, Solomon A, Antikainen R, Laatikainen T, Peltonen M, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M, Ngandu T. Effect of a multi-domain lifestyle intervention on cardiovascular risk in older people: the FINGER trial. *Eur Heart J*. 2022;ehab922. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab922>
35. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, Hoevenaer-Blom MP, Vermeulen M, van Gool WA. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10046):797-805. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30950-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30950-3)
36. Sindi S, Thunborg C, Rosenberg A, Andersen P, Andrieu S, Broersen LM, Coley N, Couderc C, Duval CZ, Faxen-Irving G, Hagman G, Hallikainen M, Häkansson K, Lehtisalo J, Levak N, Mangialasche F, Pantel J, Kekkonen E, Rydström A, Stigsdotter-Neely A, Wimo A, Ngandu T, Soininen H, Hartmann T, Solomon A, Kivipelto M. Multimodal Preventive Trial for Alzheimer's Disease: MIND-ADmini Pilot Trial Study Design and Progress. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(1):30-39. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.4>
37. Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol*. 2020;130:110791. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110791>
38. Tang VL, Jing B, Boscardin J, Ngo S, Silvestrini M, Finlayson E, Covinsky KE. Association of functional, cognitive, and psychological measures with 1-year mortality in patients undergoing major surgery. *JAMA Surg*. 2020;155(5):412-418. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.0091>
39. Relander K, Hietanen M, Rantanen K, Rämö J, Vento A, Saastamoinen KP, Roine RO, Soine L. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome. *Brain Behav*. 2020;10(9):e01750. <https://doi.org/10.1002/brb3.1750>
40. Urits I, Orhurhu V, Jones M, Hoyt D, Seats A, Viswanath O. Current perspectives on postoperative cognitive dysfunction in the ageing population. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2019;47(6):439-447. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.75299>
41. Greaves D, Psaltis PJ, Lampit A, Davis DHJ, Smith AE, Bourke A, Worthington MG, Valenzuela MJ, Keage HAD. Computerised cognitive training to improve cognition including delirium following coronary artery bypass grafting surgery: protocol for a blinded randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(2):e034551. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034551>
42. O'Gara BP, Mueller A, Gasangwa D, Patxot M, Shaefi S, Khabbaz K, Banner-Goodspeed V, Pascal-Leone A, Marcantonio ER, Subramaniam B. Prevention of early postoperative decline: a randomized, controlled feasibility trial of perioperative cognitive training. *Anesthesia and analgesia*. 2020;130(3):586-595. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004469>
43. Mozheyko EY, Prokopenko SV, Petrova MM, Koryagina TD, Kaskaeva DS, Chernykh TV, Shvetzova IN, Bezdenezhnikh AF. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;325(1-2):148-153. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.12.024>
44. Liu J, Huang K, Zhu B, Zhou B, Ahmad Harb AK, Liu L, Wu X. Neuropsychological tests in post-operative cognitive dysfunction: methods and applications. *Front Psychol*. 2021;12:684307. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.684307>
45. Левин О.С., Боголепова А.Н. Когнитивная реабилитация пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):110-115. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051110>

References

1. Koberskaya NN, Yakhno NN, Gridin VN, Smirnov DS. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):13-17. (In Russ). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-13-17>
2. Liu-Ambrose T, Dao E, Crockett RA, Barha CK, Falck RS, Best JR, Hsiung GR, Field TS, Madden KM, Alkeridy WA, Boa Sorte Silva NC, Davis JC, Ten Brinke LF, Doherty S, Tam RC. Reshaping the path of vascular cognitive impairment with resistance training: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):217. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05156-1>
3. Bangen KJ, Nation DA, Clark LR, Harmell AL, Wierenga CE, Dev SI, Delano-Wood L, Zlatar ZZ, Salmon DP, Liu TT, Bondi MW. Interactive effects of vascular risk burden and advanced age on cerebral blood flow. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:159. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00159>
4. Tarasova IV, Volf NV, Kupriyanova DS, Trubnikova OA, Barbarash OL. Changes in event-related synchronization/desynchronization of brain electric activity in cardiosurgical patients with postoperative cognitive dysfunction. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(2):12-20. (In Russ). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210202>
5. Yao L, Aoyama S, Ouchi A, Yamamoto Y, Sora I. Retention and impairment of neurocognitive functions in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with a comprehensive neuropsychological test. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022. <https://doi.org/10.1002/npr2.12243>
6. Hoshi H, Hirata Y, Kobayashi M, Sakamoto Y, Fukasawa K, Ichikawa S, Poza J, Rodríguez-González V, Gómez C, Shigihara Y. Distinctive effects of executive dysfunction and loss of learning/memory abilities on resting-state brain activity. *Sci Rep*. 2022;12(1):3459. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07202-7>
7. Korsakova NK, Moskovichjute L.I. *Klinicheskaja nejropsihologija: study guide*. 2-nd ed. Moscow: Izdatel'stvo Jurajt; 2019. (In Russ).
8. Zlobina YuV, Epaneshnikova NV, Zinovieva NP. Efficiency of cognitive trainings in patients with acute brain circulation in the acute period: pilot study. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology*. 2018;11(3):64-73. (In Russ). <https://doi.org/10.14529/psy180308>
9. Epaneshnikova NV, Kabataev MV. New organizational and hardware-software technologies of neurorehabilitation intervention and evaluation of rehabilitation potential. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology*. 2017;10(3):81-90. (In Russ). <https://doi.org/10.14529/psy170308>
10. Hassandra M, Galanis E, Hatzigeorgiadis A, Goudas M, Mouzakidis

- C, Karathanasi EM, Petridou N, Tsolaki M, Zikas P, Evangelou G, Pagiannakis G, Bellis G, Kokkoti C, Panagiotopoulos SR, Giakas G, Theodorakis Y. A virtual reality app for physical and cognitive training of older people with mild cognitive impairment: mixed methods feasibility study. *JMIR Serious Games*. 2021;9(1):e24170. <https://doi.org/10.2196/24170>
11. De Luca R, Maggio MG, Maresca G, Latella D, Cannavo A, Sciarone F, Lo Voi E, Accorinti M, Bramanti P, Calabrò RS. Improving cognitive function after traumatic brain injury: A clinical trial on the potential use of the semi-immersive virtual reality. *Behav. Neurol.* 2019;2019:9268179. <https://doi.org/10.1155/2019/9268179>
12. Salminen T, Kühn S, Frensch PA, Schubert T. Transfer after dual n-back training depends on striatal activation change. *J Neurosci.* 2016;36(39):10198-10213. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2305-15.2016>
13. Heinzel S, Rimpel J, Stelzel C, Rapp MA. Transfer effects to a multimodal dual-task after working memory training and associated neural correlates in older adults - a pilot study. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:85. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00085>
14. Fokin VF, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda O.V., Tanashjan M.M. Asymmetric influence of age on the cognitive functions of men and women with discirculatory encephalopathy. *Asymmetry.* 2018;12(2):64-73. (In Russ). <https://doi.org/10.18454/ASY.2018.2.14184>
15. Tabeeva GR. Neurocognitive aging and cognitive disorders. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry* 2019;119(6):160-167. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061160>
16. Tarasova IV, Trubnikova OA, Razumnikova OM. Plasticity of brain functional systems as a compensator resource in normal and pathological aging associated with atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2020;16(1):59-67. (In Russ). <https://doi.org/10.15372/ATER20200108>
17. Anatürk M, Kaufmann T, Cole JH, Suri S, Griffanti L, Zsoldos E, Filippini N, Singh-Manoux A, Kivimäki M, Westlye LT, Ebmeier KP, de Lange AG. Prediction of brain age and cognitive age: Quantifying brain and cognitive maintenance in aging. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(6):1626-1640. <https://doi.org/10.1002/hbm.25316>
18. Gorina NA, Grigoreva MM, Suglobova ER, Horoshev AD, Larchenko TS, Murathanova GA. The main causes of cognitive impairment. *Russian Family Doctor.* 2020;24(1):23-28. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/RFD19013>
19. Basak C, Qin S, O'Connell MA. Differential effects of cognitive training modules in healthy aging and mild cognitive impairment: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Aging.* 2020;35(2):220-249. <https://doi.org/10.1037/pag0000442>
20. Tarasova IV, Trubnikova OA, Kukhareva IN, Barbarash OL. Methodological approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery clinic. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015;4(7):73-78. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-73-78>
21. Barbarash OL, Petrova MM, Chumakova GA, Davidovich IM, Trubnikova OA, Kuprijanova TV, Eremina OV, Prokopenko SV, Kaskaeva DS, Demenko TN. *Kognitivnye rasstrojstva pri serdechnosudistyh zabolevaniyah*. Novosibirsk: Nauka; 2020. (In Russ).
22. Kaszás B, Kovács B, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, Komoly S, Nagy F, Janszky J, Lucza T, Karádi K. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):553-556. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.010>
23. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
24. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med.* 2014;11(11):e1001756. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001756>
25. Shawn Green C, Bavelier D, Kramer AF, Vinogradov S, Ansorge U, Ball KK, Witt CM. Improving methodological standards in behavioral interventions for cognitive enhancement. *Journal of Cognitive Enhancement.* 2019;3:2-29. <https://doi.org/10.1007/s41465-018-0115-y>
26. Trubnikova OA, Tarasova IV, Barbarash OL. Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering cognitive function after cardiac surgery. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(2):101-111. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111>
27. Klimova B. Computer-based cognitive training in aging. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:313. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00313>
28. Samieri C, Perier MC, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues JF, Berr C, Tzourio C, Empana JP. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident dementia. *JAMA.* 2018;320(7):657-664. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11499>
29. Hsu CL, Best JR, Wang S, Voss MW, Hsiung RGY, Munkacsy M, Cheung W, Handy TC, Liu-Ambrose T. The impact of aerobic exercise on fronto-parietal network connectivity and its relation to mobility: an exploratory analysis of a 6-month randomized controlled trial. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:344. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00344>
30. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):4-17. (In Russ). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17>
31. Catchlove SJ, Macpherson H, Hughes ME, Chen Y, Parrish TB, Pipingas A. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197055>
32. Cleveland ML. Preserving cognition, preventing dementia. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(4):585-599. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.06.003>
33. Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (discirculatory encephalopathy). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):61-67. (In Russ). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67>
34. Lehtisalo J, Rusanen M, Solomon A, Antikainen R, Laatikainen T, Peltonen M, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M, Ngandu T. Effect of a multi-domain lifestyle intervention on cardiovascular risk in older people: the FINGER trial. *Eur Heart J.* 2022;ehab922. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab922>
35. Moll van Charante EP, Richard E, Eurlings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, Hoevenaars-Blom MP, Vermeulen M, van Gool WA. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10046):797-805. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30950-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30950-3)
36. Sindi S, Thunborg C, Rosenberg A, Andersen P, Andrieu S, Broersen LM, Coley N, Couderc C, Duval CZ, Faxen-Irving G, Hagman G, Hallikainen M, Häkansson K, Lehtisalo J, Levak N, Mangialasche F, Pantel J, Kekkonen E, Rydström A, Stigsdotter-Neely A, Wimo A, Ngandu T, Soininen H, Hartmann T, Solomon A, Kivipelto M. Multimodal Preventive Trial for Alzheimer's Disease: MIND-ADmini Pilot Trial Study Design and Progress. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(1):30-39. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.4>
37. Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol.* 2020 Feb;130:110791. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110791>
38. Tang VL, Jing B, Boscardin J, Ngo S, Silvestrini M, Finlayson E, Covinsky KE. Association of functional, cognitive, and psychological measures with 1-year mortality in patients undergoing major surgery. *JAMA Surg.* 2020;155(5):412-418. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.0091>
39. Relander K, Hietanen M, Rantanen K, Rämö J, Vento A, Saastamoinen KP, Roine RO, Soinne L. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome. *Brain Behav.* 2020;10(9):e01750. <https://doi.org/10.1002/brb3.1750>
40. Urits I, Orhurhu V, Jones M, Hoyt D, Seats A, Viswanath O. Current perspectives on postoperative cognitive dysfunction in the ageing population. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(6):439-447. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.75299>
41. Greaves D, Psaltis PJ, Lampit A, Davis DHJ, Smith AE, Bourke A, Worthington MG, Valenzuela MJ, Keage HAD. Computerised cognitive training to improve cognition including delirium following coro-

- nary artery bypass grafting surgery: protocol for a blinded randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(2):e034551. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034551>
42. O'Gara BP, Mueller A, Gasangwa D, Patxot M, Shaefi S, Khabbaz K, Banner-Goodspeed V, Pascal-Leone A, Marcantonio ER, Subramaniam B. Prevention of early postoperative decline: a randomized, controlled feasibility trial of perioperative cognitive training. *Anesthesia and analgesia*. 2020;130(3):586-595. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004469>
43. Mozheyko EY, Prokopenko SV, Petrova MM, Koryagina TD, Kaskaeva DS, Chernykh TV, Shvetzova IN, Bezdenzhnih AF. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;325(1-2):148-153. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.12.024>
44. Liu J, Huang K, Zhu B, Zhou B, Ahmad Harb AK, Liu L, Wu X. Neuropsychological tests in post-operative cognitive dysfunction: methods and applications. *Front Psychol*. 2021;12:684307. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.684307>
45. Levin OS, Bogolepova AN. Cognitive rehabilitation of patients with neurodegenerative diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(5):110-115. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051110>

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: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-6391-0170

Куприянова Дарья Сергеевна, младший 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: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-9750-5536

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: редактирование текста статьи, утверждение окончательной версии публикации.

ORCID: 0000-0001-8260-8033

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: критический анализ интеллектуального содержания, утверждение окончательной версии публикации.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 22.03.2022 г.

Принята в печать: 30.05.2025 г

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Irina V. Tarasova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Neurovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6391-0170

Ms. Daria S. Kupriyanova, MSc, Junior Research Fellow, Laboratory for Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9750-5536

Dr. Olga A. Trubnikova, MD, DSc, Head of the Laboratory for Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8260-8033

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: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Received: 22.03.2022

Accepted: 30.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>

ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА *NFKB1* В РАЗВИТИЕ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ

МЕЙЕР А.В. *, ТОЛОЧКО Т.А., АСТАФЬЕВА Е.А., УЛЬЯНОВА М.В., ИМЕКИНА Д.О., ЛАВРЯШИНА М.Б.

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

Резюме

NFKB1 – продукт одноименного гена – транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию генов-мишеней, кодирующих широкий спектр белков с важными для функционирования организма свойствами. Многочисленными исследованиями подтверждается вклад полиморфизма гена *NFKB1* в процессы адаптации к климатогеографическим условиям, защиту от инфекционных агентов, а также патогенез многофакторных заболеваний. В материалах статьи обобщаются результаты опубликованных популяционно-генетических и когортных исследований в отношении гена *NFKB1*. Сводные данные о частотах аллелей гена *NFKB1* (rs28362491, rs230521, rs4648068, rs3774937, rs3774959) у населения Европы, Африки, Южной и Восточной Азии, Америки, Востока России и Сибири (по данным открытых баз данных проектов 1000 Genomes и Siberian) иллюстрируют выраженную генетическую дифференциацию мировых популяций по полиморфным вариантам *NFKB1*, что косвенно подтверждает их селективную роль. Значимость выше перечисленных полиморфизмов в этиологии и патогенезе ряда социально-значимых нозологических форм изучена на основе анализа материалов статей, размещенных на платформе NCBI за период 2008–2021гг. В результате деконструкции данных литературы установлено, что изменения структуры промотора (del) и интронов (SNP-полиморфизм) способны модифицировать активность транскрипционного фактора *NFKB1* че-

рез изменение экспрессии гена и активности его продукта. Данные литературы формируют неоднозначную картину ассоциаций полиморфных вариантов гена *NFKB1* с онкологическими (рак яичников, желудка, молочной железы, мочевого пузыря, колоректальный рак, лимфома Ходжкина, меланома), сердечно-сосудистыми (ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, варикозная болезнь), аутоиммунными и хроническими воспалительными заболеваниями (ожирение, хронический гепатит, ревматоидный артрит, болезнь Бехчета, псориаз, реакции острого воспаления на трансплантат). Неоднозначность установленных ассоциативных связей может быть обусловлена модифицирующим влиянием этнических и популяционных особенностей, а также интенсивностью воздействия флогогенных факторов. Тем не менее, публикуемые в материалах статьи сформированные сводные данные и обобщения могут быть использованы при разработке стратегии фундаментальных и скрининговых исследований в контексте этиологии и патогенеза многофакторных болезней.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, факторы транскрипции, *NFKB1*, многофакторные заболевания, воспаление, онкогенез.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Мейер А.В., Толочко Т.А., Астафьева Е.А., Ульянова М.В., Имекина Д.О., Лавряшина М.Б. Вклад полиморфных вариантов гена транскрипционного фактора *NFKB1* в развитие многофакторных заболеваний с воспалительным компонентом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 112-124. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>

*Корреспонденцию адресовать:

Мейер Алина Викторовна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: shapo-alina@yandex.ru
© Мейер А.В. и др.

REVIEW ARTICLES

CONTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE NFKB1 TRANSCRIPTION FACTOR GENE TO THE DEVELOPMENT OF MULTIFACTORIAL DISEASES WITH AN INFLAMMATORY COMPONENT

ALINA V. MEYER *, TATIANA A. TOLOCHKO, EUGENIYA A. ASTAFYEVA, MARINA V. ULYANOVA, DARYA O. IMEKINA, MARYA B. LAVRYASHINA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

NFKB1 — a product of the same-name gene — is a transcription factor that regulates the expression of target genes which encode a wide range of proteins with properties essential for functioning of the body. Numerous studies confirmed the *NFKB1* gene's contribution of the polymorphism to the processes of adaptation to climatic and geographical conditions, protection from infectious agents, as well as the pathogenesis of multifactorial diseases. In the materials supplied with the article is a summary of the results of published population-genetic and cohort studies of *NFKB1*. Summary data on the frequencies of *NFKB1* gene alleles (rs28362491, rs230521, rs4648068, rs3774937, rs3774959) in the population of Europe, Africa, South and East Asia, America, Eastern Russia and Siberia (according to the open databases from 1000 Genomes and Siberian projects) illustrates the pronounced genetic differentiation of world populations by polymorphic variants of *NFKB1*, which indirectly confirms their selective role. The significance of the aforementioned polymorphisms in the etiology and pathogenesis in a number of socially significant nosological forms was studied according to an analysis of materials from articles posted on NCBI platform from 2008 to 2021. As a result of deconstructing the data, it was found that changes in the structure of the promoter (del) and introns (SNP polymorphism) are able to modify the activ-

ity of the transcription factor NFKB1, through a change in the expression of the gene and the activity of its product. This information forms an ambiguous picture of associations of the *NFKB1* gene polymorphic variants with oncological (ovarian, stomach, breast, bladder, colorectal cancer, Hodgkin's lymphoma, melanoma), cardiovascular (coronary heart disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, varicose veins), autoimmune and chronic inflammatory diseases (obesity, chronic hepatitis, rheumatoid arthritis, Behcet's disease, psoriasis, acute inflammatory reactions to the graft). Ambiguity of the established associative relations could be due to the modifying influence of ethnic and population characteristics, as well as intensity of the influence of phlogogenic factors. Nevertheless, the summarized data and generalizations published in the materials of the article can be used in development of a strategy for basic and screening studies in context of the etiology and pathogenesis of multifactorial diseases.

Keywords: genetic polymorphism, transcription factors, *NFKB1*, multifactorial diseases, inflammation, oncogenesis.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding

Equity capital.

◀ English

For citation:

Alina V. Meyer, Tatiana A. Tolochko, Eugeniya A. Astafyeva, Marina V. Ulyanova, Darya O. Imekina, Marya B. Lavryashina. Contribution of polymorphic variants of the NFKB1 transcription factor gene to the development of multifactorial diseases with an inflammatory component. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 112-124. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>

*Corresponding author:

Dr. Alina V. Meyer, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: shapo-alina@yandex.ru

© Alina V. Meyer, et al.

Введение

Развитие современной медицины требует разработки методов лечения и профилактики заболеваний, основанных на интеграции результатов геномики, протеомики, метаболомики и биоинформатики, что позволит значительно снизить применение симптоматического лечения, которое не влияет на причины и механизмы развития патологии, но при этом является важной частью терапии. Внедрение в практику пропедевтики и терапии методов, основанных на знании молекулярно-генетических механизмов заболевания, позволяет устранить или ингибировать этиологические факторы патогенеза, а также персонифицировать комплекс фармакокоррекции и фармакопревенции [1]. В настоящее время значительное внимание уделяется изучению генетических полиморфизмов как предикторов развития многофакторных заболеваний, при этом наиболее перспективным является исследование транскрипционных факторов, участвующих в экспрессии ряда генов, продукты которых регулируют развитие воспаления, метаболического синдрома, баланс активности прооксидантных и антиоксидантных систем, клеточный цикл и апоптоз [2,3].

В патогенезе многофакторных заболеваний (МФЗ) ведущая роль принадлежит воспалительным процессам инфекционной и неинфекционной этиологии, в индукции которых ключевое значение имеет транскрипционный фактор NFκB1. Вариабельность индивидуальной чувствительности организма к воздействию флогенных факторов определяет необходимость рассматривать эффекты NFκB1 в связи с полиморфизмом гена. Цель обзора – анализ данных литературы по изучению роли различных вариантов аллелей, а также их сочетаний в развитии широко распространенных заболеваний.

Гены-мишени NFκB

«Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells» (NFκB) – это плейотроп-

ный фактор транскрипции, в неактивном состоянии содержащийся в цитоплазме, при активации перемещающийся в ядро. Активированный NFκB координирует уровень экспрессии большого числа генов, регулирующих процессы клеточного цикла, воспаления, иммунного ответа, канцерогенеза (таблица 1).

Связывание поверхностных TOLL-подобных рецепторов (TLR) со специфическими цитозольными и внутриклеточными адаптерными белками инициирует активацию NFκB, находящегося в комплексе с ингибитором IκB. В результате фосфорилирования ингибитора освобожденный NFκB направляется в ядро, инициируя транскрипцию генов, продуктами которых являются, в том числе, провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, TNF-α [4,5]. TNF-α активирует каскад реакций острого воспаления в сосудистой стенке, в результате чего в эндотелиальных клетках запускается синтез хемокинов IL-8 и MCP-1 и молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, мобилизующих моноциты, лимфоциты и нейтрофилы в очаге повреждения ткани [5,6]. Активация сигнального пути NFκB запускает каскад реакций клеточного иммунитета, регулируя продукцию ряда молекул иммунного ответа: хемокина RANTES, секретируемого Т-лимфоцитами, MIP-1α – белка макрофагов, активирующего фактора В-лимфоцитов BAFF [7]. Воздействие NFκB на выживаемость клеток может быть противоположно направленным: активная форма транскрипционного фактора может инициировать экспрессию как проапоптозных генов *Fas/CD95*, *FasL*, *TRAIL*, так и антиапоптозных *Bcl-2*, *IAP*, *FLIP* [8]. Двойственность функционирования NFκB установлена и при взаимодействии его с предшественником (proBDNF) и непосредственно с самим нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF) [9]. Молекула proBDNF инициирует механизмы фосфорилирования и убиквитинирования, что

Таблица 1.

Эффекты активированного фактора NFκB

Table 1.

Effects of an activated factor NFκB

Гены-мишени <i>The targets genes</i>	Индукцируемые процессы <i>Triggered process</i>	Ссылка на источник <i>Source link</i>
IL-1, IL-6, TNF-α	воспаление	[4, 5]
IL-8, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1, SELE	мобилизация провоспалительных клеток	[5, 6]
BAFF, MIP-1α, RANTES	иммунный ответ	[7]
Fas/CD95, FasL, TRAIL	апоптоз	[8]
Bcl-2, IAP, FLIP	антиапоптоз	[8]
BDNF	оксидативный стресс	[9,10]
CCND1, CCNE1, JNK	пролиферация	[11,12]
CCND1, Bcl-XL, IAP	канцерогенез	[13]

приводит к активации NFκB и процессов апоптоза, с одной стороны, с другой – сам ядерный фактор транскрипции регулирует уровень экспрессии *BDNF*, запускающего каскад реакций антиоксидантной защиты клеток головного мозга [10]. Неоднозначна роль NFκB и в процессах пролиферации, известно, что он инициирует экспрессию циклинов D1 и E и ингибирует *GADD45*, регулируя переход фаз клеточного цикла G1 в S и арест G2/M. Наряду с этим установлена его ингибирующая роль в отношении JNK, являющейся одним из ключевых факторов пролиферации [11,12]. Являясь регулятором процессов жизнедеятельности клетки, посредством влияния на экспрессию генов, вовлеченных в пролиферацию, апоптоз и антиапоптоз, развитие воспаления, NFκB выступает как один из факторов, обуславливающих неопластические процессы в тканях [13].

Популяционные частоты полиморфных вариантов гена *NFKB1*

Семейство факторов транскрипции NFκB/Rel представлено пятью белками: p65 (RELA), RelB, c-Rel (Rel), p50 (его предшественник p105) (NFκB1) и p52 (его предшественник p100) (NFκB2) [14]. Все белки данного семейства функционируют в гомо- либо в гетеродимерном состоянии. Основным гетеродимером, содержащимся почти во всех клетках организма, является p50-p65 [15]. Максимальный уровень экспрессии *NFKB1* характерен для центральных и периферических органов иммунной системы, а минимальный отмечается в головном мозге, слюнных железах и поджелудочной железе [16].

По данным геномного обозревателя NCBI, в гене *NFKB1* зарегистрировано 27987 переменных нуклеотидных последовательностей. Большинство из них имеют невысокую частоту (менее 1%), а значит, с позиций популяционной генетики считаются мутациями. Однако некоторые (*rs28362491*, *rs230521*, *rs4648068*, *rs3774937*, *rs3774959*) встречаются в популяциях человека с частотами, позволяющими считать их полиморфными вариантами (таблица 2).

По данным проекта «1000 Genomes» частоты аллелей C и G полиморфизма *rs230521* в различных популяциях варьируют, при этом предковый аллель C, как правило, встречается с более низкой частотой относительно альтернативного варианта G. Для российских популяций, согласно данным проекта «Siberia»,

доля аллеля C сопоставима с таковой у населения Южной Азии. Исследования популяционных частот *rs4648068* свидетельствуют о значительном вкладе предкового аллеля A во всех популяциях изученных мировых регионов, с максимумом у населения Африки и Южной Азии («1000 Genomes»). Для полиморфизма *rs28362491* максимум инсерционного варианта отмечается в популяциях Южной и Восточной Азии, а минимум – у населения Африки. Частоты аллелей по данному полиморфизму для российских популяций отсутствуют. Что касается полиморфизма *rs3774937*, то распространенность аллеля T варьирует в широких пределах: от 0,573 в популяциях Америки до 0,975 у африканцев. Размах вариаций частот предкового аллеля G *rs3774959* находится в пределах от 0,543 у населения Америки и до 0,777 в африканских популяциях. В российских популяциях, включая сибирские, частоты предковых аллелей полиморфизмов *rs3774937* и *rs3774959* по данным проекта Siberia одинаковы (0,240), однако малочисленность представленных выборок не позволяет считать эти данные репрезентативными.

Ассоциации полиморфизмов гена *NFKB1* с МФЗ

Анализ публикационной активности по проблематике статьи демонстрирует стабильно высокий интерес к проблеме вклада гена *NFKB1* и его продуктов в этиологию и патогенез различных заболеваний. Отметим, что, несмотря на интенсивные исследования, вопросы о вкладе различных полиморфных вариантов гена *NFKB1* в развитие патологических процессов, связанных с нарушением контроля клеточного цикла, апоптоза, воспалением инфекционной и неинфекционной природы до сих пор не решены в полном объеме. Информационный поиск материалов, представленных на платформе NCBI, выявил 58 публикаций, в том числе подтверждающих ассоциации полиморфизмов *rs28362491*, *rs230521*, *rs4648068*, *rs3774937*, *rs3774959* с развитием МФЗ. В таблице 3 приведены только результаты тех исследований, в которых установленные ассоциации статистически значимы.

Ассоциации с онкологическими заболеваниями. Транскрипционный фактор NFκB регулирует экспрессию генов контроля клеточного цикла, апоптоза и ангиогенеза, продукты которых участвуют в процессах онкогенеза и метастазирования опухолей [12,13,36,37,38].

Таблица 2.

Эффекты активированного фактора NFκB

Table 2.

Effects of an activated factor NFκB

RefSNP, rs	Аллели Alleles	Локализация Localization	Популяция Population	Объем выборки n Sample size n	Частота предкового аллеля Ancestral allele frequency	Исследовательский проект (источник) Research project (source)
rs230521	C>G	4:102542171	African	1322	0,4334	1000 Genomes [17]
			East Asian	1008	0,4841	
			Europe	1006	0,4066	
			South Asian	978	0,2840	
			American	694	0,4760	
			Siberia and Western Russia	38	0,2400	Siberian [17]
rs4648068	A>G	4:102597148	African	1322	0,7761	1000 Genomes [18]
			East Asian	1008	0,5456	
			Europe	1006	0,6839	
			South Asian	978	0,7430	
			American	694	0,5690	
			Siberia and Western Russia	32	0,2200	Siberian [18]
rs28362491	delATTG	4:102500998 - 102501005	African	1322	0,4781	1000 Genomes [19]
			East Asian	1008	0,6181	
			Europe	1006	0,5954	
			South Asian	978	0,7170	
			American	694	0,5140	
			Siberia and Western Russia	-		Siberian [19]
rs3774937	T>C	4:102513096	African	1322	0,9750	1000 Genomes [20]
			East Asian	1008	0,6607	
			Europe	1006	0,6620	
			South Asian	978	0,7700	
			American	694	0,5730	
			Siberia and Western Russia	34	0,2400	Siberian [20]
rs3774959	G>A	4:102589957	African	1322	0,7769	1000 Genomes [21]
			East Asian	1008	0,5456	
			Europe	1006	0,6412	
			South Asian	978	0,7420	
			American	694	0,5430	
			Siberia and Western Russia	34	0,2400	Siberian [21]

Исследования связи полиморфных вариантов *NFKB1* с разными формами онкологических заболеваний формируют достаточно неоднозначную картину, что может быть связано с этническими и популяционными особенностями, а также и стратегией исследований. Так, Chen et al. [22] показали, что полиморфные варианты *rs230521*, *rs4648068*, *rs28362491* ассоциированы с риском развития рака яичника в китайской популяции. Авторы отмечают, что у лиц с генотипом ins/ins

rs28362491 и *G/G rs4648068* шанс развития злокачественных новообразований почти в 2 раза выше относительно альтернативных вариантов генотипов (OR=1,738, CI [1,264–2,389], OR=1,882, CI [1,367–2,590] соответственно), а у лиц с генотипом C/C *rs230521* – в 1,5 раза (OR=1,465, CI [1,12–1,930]). Анализ вклада полиморфизма *rs230521* в развитие рака молочной железы (ПМЖ) не выявил статистически значимых ассоциаций у женщин Северной Америки (радиологических технологов, n =

RefSNP, rs	Ассоциированные фенотипы <i>Associated Phenotypes</i>	Ссылка на источник <i>Source link</i>
rs230521	Рак яичников	[22]
rs4648068	Рак яичников	[22]
	Рак желудка, рак желудка с метастазированием	[23]
rs28362491	Рак яичников	[22]
	ИБС	[24]
	Инфаркт миокарда	[25]
	Рак мочевого пузыря	[26]
	Меланома	[27]
	Эрозивный артрит	[28]
	Болезнь Крона, язвенный колит	[29]
	Энзимопатия при ожирении	[30]
	Псориаз	[31]
	Острый коронарный синдром	[32]
	Колоректальный рак	[33]
	Прогрессирующее течение гепатита С	[34]
rs3774937	Реактивность иммунной системы на аллотрансплантат гемопоэтических клеток	[35]

Таблица 3.

Ассоциации полиморфных вариантов генотипов с заболеваниями многофакторной этиологии

Table 3.

Associations of polymorphic genotype variants with multifactorial diseases

859) с установленным диагнозом РМЖ. Частота генотипа C/C составила 15% и 17%, C/G – 47% и 46%, G/G – 38% и 37% соответственно ($p>0,05$) [39].

В когортных исследованиях частот генотипов полиморфизма rs3774937 у женщин Туниса с РМЖ показано наличие положительной связи генотипов T/C и C/C с риском развития онкопатологии (OR=1,5 и 1,8 соответственно), однако, полученные результаты также статистически не достоверны [40]. В отношении риска развития рака мочевого пузыря у пациентов китайской популяции более высокая подверженность установлена для гомозигот del/del rs28362491 (OR=1,32; CI [1,14–1,52], $p=0,001$) [26].

Анализ частот генотипов в малайзийской популяции у пациентов со sporadическим колоректальным раком (КРР) (N=237) и здоровых доноров (N=237) показал, что в группе лиц с КРР статистически значимо выше частота выявления генотипа ins/ins rs28362491, соответствующие значения составили 14,8% и 6,8% ($p<0,01$). Данный генотип является рисковым в отношении развития КРР (OR=2,42, CI [1,24–4,73], $p<0,01$) [33]. В другой работе [41] по выявлению в китайской популяции ассоциации полиморфизма rs3774959 с развитием КРР (388 пациентов с гистологически подтвержденным КРР и у 390 случаев контрольной группы) частоты генотипов составили: GG – 36,7% и 33%;

GA – 48,8% и 49%; AA – 14,5% и 17,7%. Значимых ассоциаций ни для одного из вариантов генотипов не выявлено. Отсутствие ассоциации с КРР отмечено также для полиморфизма rs230521 при анализе 1584 пациентов с первично диагностированным инвазивным КРР (средний возраст $53,5\pm 10,8$ года) относительно 2516 случаев контрольной группы (средний возраст $54,0\pm 11,7$ года) европейской популяции Северной и Центральной Америки (OR=0,80, CI [0,50–1,29]) [42].

Lu et al. [23] установлено, что SNP A>G rs4648068 в гомозиготном состоянии GG приводит к повышению активности NFkB1, что в свою очередь стимулирует пролиферацию и подвижность клеток. Показано, что в китайской популяции данные эффекты полиморфизма связаны с повышенным риском развития рака желудка и рака желудка с метастазированием в лимфатические узлы. В группу с онкопатологией вошли 248 пациентов, средний возраст составил 57 ± 11 лет, в группу контроля 192 человека, средний возраст – 53 ± 15 года. Частота выявления генотипа GG у больных РЖ составила 21,30%, в группе контроля – 10,40% (OR=1,92, CI [1,02–3,60], $p=0,042$). Анализ значимости аллеля G в развитии солидных опухолей с поражением серозной оболочки желудка и метастазированием в лимфатические узлы позволил установить более высокие значения риска

у гомозигот GG и гетерозигот AG против генотипа AA. Соответствующие значения отношения шансов составили OR=2,78, CI [1,34–5,75], $p=0,006$ и OR=2,90, CI [1,40–6,03], $p=0,004$. Одним из факторов развития онкопатологии является хронический воспалительный процесс, в связи с этим рисковые локусы, участвующие в развитии данных процессов, зачастую совпадают. В работе, проведенной в популяции Алжира (89 больных с воспалительными заболеваниями кишечника и 149 человек группы контроля, без ранжирования по полу), установлено, что гетерозиготный генотип *ins/del rs28362491* ассоциирован с повышенным риском развития болезни Крона и язвенного колита OR=2,34 (CI [1,29–4,21], $p=0,004$) [29].

Одной из форм злокачественных новообразований с неустановленной этиологией является лимфома Ходжкина, при которой опухоль формируется из зрелых В-лимфоцитов герминативного центра лимфатического узла, реже – тимуса. При исследовании полиморфизма *rs3774937* как фактора риска развития лимфомы Ходжкина у 473 жителей Бостона и штатов Массачусетс, Коннектикут (случай) и 373 жителей штата Коннектикут (контроль) значение показателя OR у лиц с генотипом C/C составило 1,3 (CI [0,8–2,1], $p=0,55$) [43].

Известно, что одним из факторов, индуцирующих NFKB, является воздействие ультрафиолета [44], повышенная чувствительность к которому является фактором риска развития меланомы. По данным Escobar et al. [27], при обследовании населения Бразилии (N=117) установлено, что у лиц с генотипом *del/del rs28362491* риск развития меланомы достоверно выше по сравнению с обладателями *ins* аллеля в гомо- или гетерозиготном состоянии (OR=1,51, CI [1,08–2,11], $p=0,017$).

Ассоциации с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В генезе сердечно-сосудистых заболеваний ведущая роль принадлежит NFKB-опосредованным провоспалительным, прокоагулянтным и протромботическим эффектам [45,46]. По данным метаанализа 192 публикаций, для выборок из 13 азиатских и 4 европеоидных популяций установлена связь риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) для генотипа *del/del (rs28362491)* относительно *ins/ins* с показателем OR=1,37, CI [1,25–1,49] ($p<0,01$) без дифференцировки по полу и этнической принадлежности. При раздельном анализе рисков

ИБС в группах мужчин и женщин показатели OR оказались практически равными и составили 1,37 и 1,30 соответственно. При ранжировании выборки по этнической принадлежности для азиатских популяций значение показателя OR оказалось выше по сравнению с выборкой европеоидов и составило 1,50 (CI [1,35–1,67], $p<0,01$) против 1,12 (CI [1–1,25], $p=0,05$) [24]. Таким образом, вклад полиморфизма *rs28362491* в риск развития ИБС модифицируется особенностями генотипа, связанного с этнической принадлежностью.

В работе Jin et al. [32] при исследовании 778 больных китайской популяции с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) и 1112 здоровых доноров выявлены статистически значимые отличия по частоте выявления аллеля *del rs28362491*: в контрольной группе частота аллеля составила 37,9% (N=843), в группе больных – 43% (N=671), $p=0,002$. Соответствующие частоты генотипов *ins/del*, *del/del* в группе с ОКС составили 49,7% (N=387) и 18% (N=140), для контрольной группы – 47,6% (N=529) ($p=0,009$) и 14,1% (N=157). Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что риск развития ОКС у носителей генотипа *del/del* выше в 1,3 раза по сравнению с альтернативными вариантами, авторы также отмечают ассоциацию данного генотипа с развитием стеноза коронарных артерий. По данным Jun-Yi et al. [25] для лиц с генотипом *del/del rs28362491* характерен более выраженный стеноз коронарных артерий сердца и установлены высокие значения среднего содержания провоспалительного цитокина IL-6 в сопоставлении с пациентами, имеющими генотип *ins/ins*. Авторы указывают, что аллельный вариант *del* в гомозиготном состоянии повышает риск развития инфаркта миокарда у мужского населения Китая, в общей выборке OR=1,76 (*del/del* по отношению к *ins/del+ins/ins*), CI [1,367–2,273], $p<0,001$, у курящих OR=2,31 (CI [1,768–2,723], $p<0,01$).

Исследование ассоциации варикозной болезни различной степени тяжести с полиморфизмами *rs4648068*, *rs28362491* и их гаплотипами у этнических русских [47] проведено у 709 пациентов и в группе сравнения – 278 человек с учетом пола и возраста. Частота минорного варианта аллеля для *rs4648068* (A>G) в контрольной группе составила 35%, а в группах больных с варикозом она варьировала в пределах 33–39%. Относительно полиморфизма *rs28362491* соответствующие значения

в контрольной группе составили 44%, пределы варьирования для пациентов – 36–46%. Авторами не выявлено значимой ассоциации варикозной болезни в стадиях компенсации, субкомпенсации и декомпенсации с аллельными вариантами *rs4648068*, *rs28362491* и гаплотипами *ins-A*, *del-G*, *del-A*, *ins-G*.

Ассоциации NFKB1 с метаболическими нарушениями, инфекционными и аутоиммунными заболеваниями. Одним из предрасполагающих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение. В настоящее время ожирение рассматривается как следствие воспалительного процесса, при этом повышенный индекс массы тела зачастую сопровождается жировой инфильтрацией печени, гибелью гепатоцитов и, соответственно, повышением активности сывороточных аминотрансфераз. Guven et al. [30] исследовали связь активности АЛТ, АСТ, ГГТ у больных с ожирением и повышенными значениями содержания С-реактивного белка с полиморфным вариантом *rs28362491*. Авторы установили, что генотип *ins/del* ассоциирован с повышенной активностью сывороточных аминотрансфераз, OR=2,06 (CI [1,119–3,864], $p=0,0335$).

К числу воспалительных заболеваний печени инфекционной природы относится хронический гепатит. Имеется ряд исследований, посвященных изучению влияния полиморфизмов генов иммунного ответа (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-28B, TNF- α , TGF- β 1, HLA) на течение хронического гепатита С (ХГС) [48,49]. В работе Fakhir et al. [34] установлено, что у населения Марокко (N=343) генотип *ins/ins rs28362491* ассоциирован с прогрессирующим течением гепатита С (OR=4.69, CI [2,15–10,19], $p=0,0001$).

Болезнь Бехчета представляет собой системное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, крупных сосудов, увеитом, неврологическими и желудочно-кишечными нарушениями в различных сочетаниях и с различной степенью тяжести [50]. В настоящее время повышен интерес к выявлению роли генетических факторов в развитии данного заболевания, при этом исследования в данной области направлены в основном на изучение ассоциаций с антигенами главного комплекса гистосовместимости [51,52]. При исследовании 384 пациентов китайской популяции с болезнью Бехчета не установлено значимых ассоциаций полимор-

физма *rs3774959* с развитием васкулита аутоиммунной этиологии [53].

Одним из распространенных заболеваний аутоиммунной природы является ревматоидный артрит, при котором развитие и хронизация синовита опосредуется остеопонтином. Остеопонтин обладает способностью фиксировать остеобласты в участках физиологического и репаративного остеогенеза посредством индукции экспрессии моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и макрофагального воспалительного белка 1-В (MIP-1B) различными путями, в том числе, NFKB-зависимым [54]. Исследование роли полиморфизма *rs28362491* в развитии эрозивного процесса проведено в группах населения Египта, страдающих ревматоидным артритом (N=196). При сопоставлении частот генотипов у пациентов с наличием и отсутствием эрозии установлено, что генотип *del/del* ассоциирован с повышенным риском развития осложненной формы ревматоидного артрита (OR=3,83, CI [1,40–10,5], $p=0,01$) [28]. Авторы связывают развитие эрозивного артрита у пациентов, имеющих аллель *del*, с повышенным уровнем экспрессии IL-6.

В основе развития псориаза лежит нарушение взаимодействия между иммунными клетками и резидентными клетками кожи. С помощью данных GWAS (genome-wide association studies), для европейской популяции определены гены в сигнальных каскадах врожденного иммунитета, связанные с патогенезом псориаза [55, 56]. Активация сигналинга NFKB в кератиноцитах индуцирует секрецию хемокинов, в том числе IL-36G, IL-8 и CCL20, что является стимулом для миграции лейкоцитов в кожу и развития заболевания [57], данные процессы могут быть модифицированы полиморфизмом NFKB. В работе Lie et al. [31] при исследовании характеристик распределения частот генотипов *rs28362491 NFKB1* среди больных псориазом (N=519) и контрольной группы (N=541) в китайской популяции установлено, что генотип *ins/ins* ассоциирован с повышенным риском развития данного аутоиммунного заболевания, OR=1,57 (CI [1,10–2,24], $p=0,031$).

В исследовании Kuba et al. [35] роли полиморфизмов *rs3774937*, *rs3774959* в реактивности иммунной системы при аллотрансплантации гемопоэтических клеток при условии идентичности антигенов гистосовместимости донора и реципиента установлено, что заме-

на T>C в положении 102513096 интрона ассоциирована с развитием реакции острого воспаления на трансплантат у реципиентов с генотипом CC (OR=4,5, CI [1,30–15,36], $p=0,02$), а SNP G>A в положении 102589957 – с генотипом AA (OR=3,74, CI [1,22–11,48], $p=0,03$). Сочетание в генотипе двух анализируемых замов (*rs3774937* CC/*rs3774959* AA) существенно повышает риск развития острого воспаления на трансплантат (OR=5,71, CI [1,53–21,24], $p=0,009$).

Заключение

Неоднозначность роли NFkB1 в процессах регуляции метаболизма, воспаления, клеточного цикла обусловлена сложностью механизмов активации и процессинга данного фактора транскрипции. Изменение структуры промотора (del) (*rs28362491*) и интронов в результате SNP (*rs230521*, *rs4648068*, *rs3774937*, *rs3774959*) способны модифицировать активность транскрипционного фактора NFkB1,

чем обусловлена этиологическая роль полиморфизмов в формировании патологических состояний. Исследования вклада гена *NFKB1* выявляют ассоциации изученных полиморфных вариантов с развитием и тяжестью течения онкологических, сердечно-сосудистых, аутоиммунных и хронических воспалительных патологий. Отметим, однако, что фиксация таких ассоциаций в когортных исследованиях не всегда устойчива и зачастую не подтверждена статистическими критериями. По всей видимости, риски развития МФЗ, связанных с проанализированной панелью аллельных вариантов гена, модифицируются этническими особенностями и половой принадлежностью, а также интенсивностью воздействия флогенных факторов, что необходимо учитывать при планировании фундаментальных и скрининговых исследований, направленных на изучение этиологии, патогенеза и эпидемиологии социально значимых заболеваний.

Литература:

1. Галимзянов Х.М., Тризно Н.Н., Лопухин Ю.М., Бодрова Т.А., Ноткин А.Л., Сучкова Е.Н., Тризно М.Н., Левитан М.Е., Пальцев М.А., Сучков, С.В. Предиктивно-превентивная и персонализированная медицина как новая отрасль здравоохранения и ее перспективы. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(1):64-70.
2. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):207-213. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>
3. Borghaei RC, Gorski G, Seutter S, Chun J, Khaselov N, Scianni S. Zinc-binding protein-89 (ZBP-89) cooperates with NF- κ B to regulate expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in response to inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;471(4):503-509. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.045>
4. Prescott JA, Mitchell JP, Cook SJ. Inhibitory feedback control of NF- κ B signalling in health and disease. *Biochem J*. 2021;478(13):2619-2664. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210139>
5. Angom RS, Zhu J, Wu A, Sumitra M, Pham V, Dutta S, Wang E, Madamsetty VS, Perez-Cordero G, Huang H-S, Mukhopadhyay D, Wang Y. LCC-09, a Novel Salicylanilide Derivative, Exerts Anti-Inflammatory Effect in Vascular Endothelial Cells. *J Inflamm Res*. 2021;14:4551-4565. <https://doi.org/10.2147/JIR.S305168>
6. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза - от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;1(10):4-19.
7. Serasanambati M, Chilakapati SR. Function of Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) in human diseases-A Review. *South Indian Journal of Biological Sciences*. 2016;2(4):368. <https://doi.org/10.22205/sijbs/2016/v2/i4/103443>
8. Богданов А.Н., Камилова Т.А., Цыган Е.Н. Роль апоптоза в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(6):56-62.
9. Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, Wyneken U. BDNF/NF- κ B Signaling in the Neurobiology of Depression. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(21):3154-3163. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170111141915>
10. Астраханова Т.А., Уразов М.Д., Усенко А.В., Митрошина Е.В., Мищенко Т.А., Щелчкова Н.А., Ведунова М.В. BDNF-опосредованная регуляция функционального состояния митохондрий клеток головного мозга в условиях гипоксии. *Современные технологии в медицине*. 2018;10(3):88-94. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.10>
11. Zhang L, Zhao J, Gurkar A, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Methods to Quantify the NF- κ B Pathway During Senescence. *Methods Mol Biol*. 2019;1896:231-250. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8931-7_18
12. Song L, Li J, Zhang D, Liu Z, Ye J, Zhan Q, Shen H, Whiteman M, Huang C. IKK β programs to turn on the GADD45 α -MKK4-JNK apoptotic cascade specifically via p50 NF- κ B in arsenite response. *J Cell Biol*. 2006;175(4):607-617. <https://doi.org/10.1083/jcb.200602149>
13. Huang T, Kang W, Zhang B, Wu F, Dong Y, Tong J H M, Yang W, Zhou Y, Zhang L, Cheng ASL, Yu J, To KF. miR-508-3p concordantly silences NFkB1 and RELA to inactivate canonical NF- κ B signaling in gastric carcinogenesis. *Molecular Cancer*. 2016;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0493-7>
14. Zinatizadeh MR, Schock B, Chalbatani GM, Zarandi PK, Jalali SA, Miri SR. The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes Dis*. 2020;8(3):287-297. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>
15. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NFkB system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(3):227-241. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1331>
16. NFkB1 nuclear factor kappa B subunit 1 [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 4790. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4790>
17. rs230521 RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs230521>
18. rs4648068. RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4648068>
19. rs28362491. RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs28362491>
20. rs3774937 RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3774937>
21. rs3774959 RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3774959>
22. Chen LP, Cai PS, Liang H.B. Association of the genetic polymorphisms

- of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015;14(3): 8273-8282. <https://doi.org/10.4238/2015.July.27.15>
23. Lu R, Gao X, Chen Y, Ni J, Yu Y, Li S, Guo L. Association of an NFKB1 intron SNP (rs4648068) with gastric cancer patients in the Han Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:87. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-87>
 24. Wang Y, Wu B, Zhang M, Miao H, Sun J. Significant association between rs28362491 polymorphism in NF- κ B1 gene and coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):278. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01568-0>
 25. Luo JY, Li YH, Fang BB, Tian T, Liu F, Li XM, Gao XM, Yang YN. NFKB1 gene rs28362491 ins/del variation is associated with higher susceptibility to myocardial infarction in a Chinese Han population. *Scientific Reports*. 2020;10(1):19518. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72877-9>
 26. Li X, Gao Y, Zhou H, Xu W, Li P, Zhou J, Xu T, Yu B, Xu Z, Zou Q, Yin C, Cai H, Shen W. The relationship between functional promoter -94 ins/del ATTG polymorphism in NF- κ B1 gene and the risk of urinary cancer. *Cancer biomarkers*. 2016;16(1):11-17. <https://doi.org/10.3233/CBM-150536>
 27. Escobar GF, Arraes JA, Bakos L, Ashton-Prolla P, Giugliani R, Callegari-Jacques SM, Santos SE, Bakos RM. Polymorphisms in CYP19A1 and NFKB1 genes are associated with cutaneous melanoma risk in southern Brazilian patients. *Melanoma Research*. 2016;26(4):348-353. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000267>
 28. Elkhawaga SY, Gomaa MH, Elsayed MM, Ebeed AA. NFKB1 promoter -94 insertion/deletion ATTG polymorphism (rs28362491) is associated with severity and disease progression of rheumatoid arthritis through interleukin-6 levels modulation in Egyptian patients. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(7):2927-2937. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05584-z>
 29. Hamadou I, Garritano S, Romanel A, Naimi D, Hammada T, Demichelis F. Inherited variant in NFKB-1 promoter is associated with increased risk of IBD in an Algerian population and modulates SOX9 binding. *Cancer Reports*. 2020;3(3):e1240. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1240>
 30. Yenmis G, Soydas T, Arkan H, Tasan E, Kanigur Sultuybek G. Genetic Variation in NFKB1 Gene Influences Liver Enzyme Levels in Morbidly Obese Women. *Arch Iran Med*. 2018;21(1):13-18.
 31. Li HT, Gao L, Shen Z, Li CY, Li K, Li M, Lv Y, Li CX, Gao T, Liu YF. Association study of NFKB1 and SUMO 4 polymorphisms in Chinese patients with psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(8):425-433. <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0843-4>
 32. Jin SY, Luo JY, Li XM, Liu F, Ma YT, Gao XM, Yang YN. NFKB1 gene rs28362491 polymorphism is associated with the susceptibility of acute coronary syndrome. *Bioscience Reports*. 2019;39(4):BSR20182292. <https://doi.org/10.1042/BSR20182292>
 33. Mohd Suzairi MS, Tan SC, Ahmad Aizat AA, Mohd Aminudin M, Siti Nurfatimah MS, Andee ZD, Ankathil R. The functional -94 insertion/deletion ATTG polymorphism in the promoter region of NFKB1 gene increases the risk of sporadic colorectal cancer. *Cancer epidemiology*. 2013;37(5):634-638. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.05.007>
 34. Fakhir F, Lkhider M, Badre W, Alaoui R, Pineau P, Ezzikouri S, Benjelloun S. The -94Ins/DelATTG polymorphism in NFKB1 promoter modulates chronic hepatitis C and liver disease progression. *Infect Gen Evol*. 2016;39:141-146. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.01.023>
 35. Kuba A, Raida L, Mrazek F, Schneiderová P, Kriegová E, Langová K, Furst T, Furstova J, Faber E, Papajik T. NFKB1 gene single-nucleotide polymorphisms: implications for graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2020;99(3):609-618. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03935-5>
 36. Papa S, Bubici C, Zazzeroni F, Pham CG, Kuntzen C, Knabb JR, Dean K, Franzoso G. The NF- κ B mediated control of the JNK cascade in the antagonism of programmed cell death in health and disease. *Cell Death Differ*. 2006;13(5):712-729. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401865>
 37. Hsu FT, Chiang IT, Wang WS. Induction of apoptosis through extrinsic/intrinsic pathways and suppression of ERK/NF- κ B signaling participate in anti-glioblastoma of imipramine. *J Cell Mol Med*. 2020;24(7):3982-4000. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15022>
 38. Tilborghs S, Corthouts J, Verhoeven Y, Arias D, Rolfo C, Trinh XB, van Dam PA. The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:141-150. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.001>
 39. Schonfeld SJ, Bhatti P, Brown EE, Linet MS, Simon SL, Weinstock RM, Hutchinson AA, Stovall M, Preston DL, Alexander BH, Doody MM, Sigurdson AJ. Polymorphisms in oxidative stress and inflammation pathway genes, low-dose ionizing radiation, and the risk of breast cancer among US radiologic technologists. *Cancer Causes Control*. 2010;21(11):1857-1866. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9613-7>
 40. Ghali RM, Mahjoub S, Zaid S, Bhiri H, Bahia W, Mahjoub T, Al-mawi WY. Association of Genetic Variants in NF- κ B with Susceptibility to Breast Cancer: a Case Control Study. *Pathol Oncol Res*. 2018;25(4):1395-1400. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0452-2>
 41. Yu Y, Liu H, Jin M, Zhang M, Pan Y, Zhang S, Li Q, Chen K. The Joint Association of REST and NFKB1 Polymorphisms on the Risk of Colorectal Cancer. *Ann Hum Genet*. 2012;76(4):269-276. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00709.x>
 42. Seufert BL, Poole EM, Whitton JA, Xiao L, Makar K, Campbell PT, Kulmacz RJ, Baron JA, Newcomb PA, Slattery ML, Potter JD, Ulrich CM. κ BK β and NF κ B1, NSAID use and risk of colorectal cancer in the Colon Cancer Family Registry. *Carcinogenesis*. 2013;34(1):79-85. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs296>
 43. Chang ET, Birman BM, Kasperzyk JL, Conti DV, Kraft P, Ambinder RF, Zheng T, Mueller NE. Polymorphic Variation in NFKB1 and Other Aspirin-Related Genes and Risk of Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):976-986. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1130>
 44. Kim HM, Oh S, Yang JY, Sun HJ, Jang M, Kang D, Son KH, Byun K. Evaluating Whether Radiofrequency Irradiation Attenuated UV-B-Induced Skin Pigmentation by Increasing Melanosomal Autophagy and Decreasing Melanin Synthesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10724. <https://doi.org/10.3390/ijms221910724>
 45. Jain T, Nikolopoulou EA, Xu Q, Qu A. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis. *Pharmacol Ther*. 2018;183:22-33. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.09.003>
 46. Malaponte G, Signorelli SS, Bevelacqua V, Polesel J, Taborrelli M, Guarneri C, Fenga C, Umezawa K, Libra M. Increased Levels of NF- κ B-Dependent Markers in Cancer-Associated Deep Venous Thrombosis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132496>
 47. Shadrina AS, Voronina EN, Smetanina MA, Tsepilov YA, Sevost'ianova KS, Shevela AI, Seliverstov EI, Zakharova E, Ilyukhin EA, Kirienko AI, Zolotukhin IA, Filipenko M. Polymorphisms in inflammation-related genes and the risk of primary varicose veins in ethnic Russians. *Immunol Res*. 2017;66(1):141-150. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8981-4>
 48. Николаева Л.И., Колотвин А.В., Самоходская Л.М., Сапронов Г.В., Макашова В.В., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Грищенко А.Е., Беляева Н.М., Гибадулин Р.А. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;17(5):7-13. <https://doi.org/10.17816/EID40683>
 49. Arsentieva NA, Semenov AV, Totolian AA. The role of cytokine genes polymorphism in hepatitis C virus infection. *Infektsiya Immun*. 2014;2(4):687. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2012-4-687-698>
 50. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Çelik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Leccese P, Mahr, Moots RJ, Ozguler Y, Richter JG, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford MR, Tuğal-Tutkun İ, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-818. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213225>
 51. Carmona FD, Martín J, González-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):10-7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000124>
 52. Kaya TI. Genetics of Behçet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012;2012:912589. <https://doi.org/10.1155/2012/912589>
 53. Jiang Y, Wang H, Yu H, Li L, Xu D, Hou S, Kijlstra A, Yang P. Two Genetic Variations in the IRF8 region are associated with Behçet's disease in Han Chinese. *Scientific Reports*. 2016;6(1):19651. <https://doi.org/10.1038/srep19651>
 54. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem*. 2018;59:17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>

55. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren RB. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):567-573. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.025>
56. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015;64(2):313-323.

- <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.12.014>
57. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>

References:

1. Galimzyanov HM, Trizno NN, Lopuhin YUM, Bodrova TA, Notkins AL, Suchkova EN, Trizno MN, Levitan ME, Pal'cev MA, Suchkov SV. Predictive-preventive and personalized medicine as a new branch of healthcare and its prospects. *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(1):64-70. (In Russ).
2. Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. The role of the hypoxic signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *RMZH. Medicinskoe obozrenie*. 2020;4(4):207-213. (In Russ). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>
3. Borghaei RC, Gorski G, Seutter S, Chun J, Khaselov N, Scianni S. Zinc-binding protein-89 (ZBP-89) cooperates with NF- κ B to regulate expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in response to inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;471(4):503-509. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.045>
4. Prescott JA, Mitchell JP, Cook SJ. Inhibitory feedback control of NF- κ B signalling in health and disease. *Biochem J*. 2021;478(13):2619-2664. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210139>
5. Angom RS, Zhu J, Wu A, Sumitra M, Pham V, Dutta S, Wang E, Madamsetty VS, Perez-Cordero G, Huang H-S, Mukhopadhyay D, Wang Y. LCC-09, a Novel Salicylanilide Derivative, Exerts Anti-Inflammatory Effect in Vascular Endothelial Cells. *J Inflamm Res*. 2021;14:4551-4565. <https://doi.org/10.2147/JIR.S305168>
6. Arabidze GG. Clinical immunology of atherosclerosis – from the theory to practice. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2013;1(10):4-19 (In Russ).
7. Serasanambati M, Chilakapati SR. Function of Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) in human diseases-A Review. *South Indian Journal of Biological Sciences*. 2016;2(4):368. <https://doi.org/10.22205/sijbs/2016/v2/i4/103443>
8. Bogdanov AN, Kamilova TA, Tsygan EN. The role of apoptosis in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2005;43(6):56-62. (In Russ).
9. Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, Wyneken U. BDNF/NF- κ B Signaling in the Neurobiology of Depression. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(21):3154-3163. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170111141915>
10. Astrahanova TA, Urazov MD, Usenko AV, Mitroshina EV, Mishchenko TA, Shhelchikova NA, Vedunova MV. BDNF-mediated regulation of the brain mitochondria functional state in hypoxia. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018;10(3):88-94. (In Russ). <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.10>
11. Zhang L, Zhao J, Gurkar A, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Methods to Quantify the NF- κ B Pathway During Senescence. *Methods Mol Biol*. 2019;1896:231-250. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8931-7_18
12. Song L, Li J, Zhang D, Liu Z, Ye J, Zhan Q, Shen H, Whiteman M, Huang C. IKK β programs to turn on the GADD45 α -MKK4-JNK apoptotic cascade specifically via p50 NF- κ B in arsenite response. *J Cell Biol*. 2006;175(4):607-617. <https://doi.org/10.1083/jcb.200602149>
13. Huang T, Kang W, Zhang B, Wu F, Dong Y, Tong J H M, Yang W, Zhou Y, Zhang L, Cheng ASL, Yu J, To KF. miR-508-3p concordantly silences NFKB1 and RELA to inactivate canonical NF- κ B signaling in gastric carcinogenesis. *Molecular Cancer*. 2016;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0493-7>
14. Zinatizadeh MR, Schock B, Chalbatani GM, Zarandi PK, Jalali SA, Miri SR. The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes Dis*. 2020;8(3):287-297. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>
15. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(3):227-41. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1331>
16. NFKB1 nuclear factor kappa B subunit 1 [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 4790. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4790>. Accessed: May 8, 2022.
17. rs230521 RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs230521>. Accessed: May 8, 2022.
18. rs4648068. RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4648068>. Accessed: May 8, 2022.
19. rs28362491. RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs28362491>. Accessed: May 8, 2022.
20. rs3774937 RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3774937>. Accessed: May 8, 2022.
21. rs3774959 RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3774959>. Accessed: May 8, 2022.
22. Chen LP, Cai PS, Liang H.B. Association of the genetic polymorphisms of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):8273-8282. <https://doi.org/10.4238/2015.July.27.15>
23. Lu R, Gao X, Chen Y, Ni J, Yu Y, Li S, Guo L. Association of an NFKB1 intron SNP (rs4648068) with gastric cancer patients in the Han Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:87. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-87>
24. Wang Y, Wu B, Zhang M, Miao H, Sun J. Significant association between rs28362491 polymorphism in NF- κ B1 gene and coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):278. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01568-0>
25. Luo JY, Li YH, Fang BB, Tian T, Liu F, Li XM, Gao XM, Yang YN. NFKB1 gene rs28362491 ins/del variation is associated with higher susceptibility to myocardial infarction in a Chinese Han population. *Scientific Reports*. 2020;10(1):19518. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72877-9>
26. Li X, Gao Y, Zhou H, Xu W, Li P, Zhou J, Xu T, Yu B, Xu Z, Zou Q, Yin C, Cai H, Shen W. The relationship between functional promoter -94 ins/del ATTG polymorphism in NF- κ B1 gene and the risk of urinary cancer. *Cancer biomarkers*. 2016;16(1):11-17. <https://doi.org/10.3233/CBM-150536>
27. Escobar GF, Arraes JA, Bakos L, Ashton-Prolla P, Giugliani R, Callegari-Jacques SM, Santos SE, Bakos RM. Polymorphisms in CYP19A1 and NFKB1 genes are associated with cutaneous melanoma risk in southern Brazilian patients. *Melanoma Research*. 2016;26(4):348-353. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000267>
28. Elkhawaga SY, Gomaa MH, Elsayed MM, Ebeed AA. NFKB1 promoter -94 insertion/deletion ATTG polymorphism (rs28362491) is associated with severity and disease progression of rheumatoid arthritis through interleukin-6 levels modulation in Egyptian patients. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(7):2927-2937. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05584-z>
29. Hamadou I, Garritano S, Romanel A, Naimi D, Hammada T, Demichelis F. Inherited variant in NF κ B-1 promoter is associated with increased risk of IBD in an Algerian population and modulates SOX9 binding. *Cancer Reports*. 2020;3(3):e1240. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1240>
30. Yenmis G, Soydas T, Arkan H, Tasan E, Kanigur Sultuybek G. Genetic Variation in NFKB1 Gene Influences Liver Enzyme Levels in Morbidly Obese Women. *Arch Iran Med*. 2018;21(1):13-18.
31. Li HT, Gao L, Shen Z, Li CY, Li K, Li M, Lv Y, Li CX, Gao T, Liu YF. Association study of NFKB 1 and SUMO 4 polymorphisms in Chinese patients with psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(8):425-433. <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0843-4>
32. Jin SY, Luo JY, Li XM, Liu F, Ma YT, Gao XM, Yang YN. NFKB1 gene rs28362491 polymorphism is associated with the susceptibility of acute coronary syndrome. *Bioscience Reports*. 2019;39(4):BSR20182292. <https://doi.org/10.1042/BSR20182292>
33. Mohd Suzairi MS, Tan SC, Ahmad Aizat AA, Mohd Aminudin M, Siti Nurfatimah MS, Andee ZD, Ankathil R. The functional -94 insertion/deletion ATTG polymorphism in the promoter region of NFKB1 gene increases the risk of sporadic colorectal cancer. *Cancer epidemiology*. 2013;37(5):634-638. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.05.007>
34. Fakhir F, Lkhider M, Badre W, Alaoui R, Pineau P, Ezzikouri S, Benjelloun S. The -94Ins/DelATTG polymorphism in NF κ B1 promoter modulates chronic hepatitis C and liver disease progression. *Infect Gen*

- Evol. 2016;39:141-146. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.01.023>
35. Kuba A, Raida L, Mrazek F, Schneiderová P, Kriegová E, Langová K, Furst T, Furstova J, Faber E, Papajik T. NFKB1 gene single-nucleotide polymorphisms: implications for graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2020;99(3):609-618. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03935-5>
 36. Papa S, Bubici C, Zazzeroni F, Pham CG, Kuntzen C, Knabb JR, Dean K, Franzoso G. The NF- κ B-mediated control of the JNK cascade in the antagonism of programmed cell death in health and disease. *Cell Death Differ.* 2006;13(5):712-729. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401865>
 37. Hsu FT, Chiang IT, Wang WS. Induction of apoptosis through extrinsic/intrinsic pathways and suppression of ERK/NF- κ B signaling participate in anti-glioblastoma of imipramine. *J Cell Mol Med.* 2020;24(7):3982-4000. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15022>
 38. Tilborghs S, Corthouts J, Verhoeven Y, Arias D, Rolfo C, Trinh XB, van Dam PA. The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:141-150. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.001>
 39. Schonfeld SJ, Bhatti P, Brown EE, Linet MS, Simon SL, Weinstock RM, Hutchinson AA, Stovall M, Preston DL, Alexander BH, Doody MM, Sigurdson AJ. Polymorphisms in oxidative stress and inflammation pathway genes, low-dose ionizing radiation, and the risk of breast cancer among US radiologic technologists. *Cancer Causes Control.* 2010;21(11):1857-1866. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9613-7>
 40. Ghali RM, Mahjoub S, Zaied S, Bhiri H, Bahia W, Mahjoub T, Al-mawi WY. Association of Genetic Variants in NF- κ B with Susceptibility to Breast Cancer: a Case Control Study. *Pathol Oncol Res.* 2018;25(4):1395-1400. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0452-2>
 41. Yu Y, Liu H, Jin M, Zhang M, Pan Y, Zhang S, Li Q, Chen K. The Joint Association of REST and NFKB1 Polymorphisms on the Risk of Colorectal Cancer. *Ann Hum Genet.* 2012;76(4):269-276. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00709.x>
 42. Seufert BL, Poole EM, Whitton JA, Xiao L, Makar K, Campbell PT, Kulmacz RJ, Baron JA, Newcomb PA, Slattery ML, Potter JD, Ulrich CM. I κ B κ and NFKB1, NSAID use and risk of colorectal cancer in the Colon Cancer Family Registry. *Carcinogenesis.* 2013;34(1):79-85. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs296>
 43. Chang ET, Birmann BM, Kasperzyk JL, Conti DV, Kraft P, Ambinder RF, Zheng T, Mueller NE. Polymorphic Variation in NFKB1 and Other Asprin-Related Genes and Risk of Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):976-986. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1130>
 44. Kim HM, Oh S, Yang JY, Sun HJ, Jang M, Kang D, Son KH, Byun K. Evaluating Whether Radiofrequency Irradiation Attenuated UV-B-Induced Skin Pigmentation by Increasing Melanosomal Autophagy and Decreasing Melanin Synthesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10724. <https://doi.org/10.3390/ijms221910724>
 45. Jain T, Nikolopoulou EA, Xu Q, Qu A. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis. *Pharmacol Ther.* 2018;183:22-33. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.09.003>
 46. Malaponte G, Signorelli SS, Bevelacqua V, Polesel J, Taborelli M, Guarneri C, Fenga C, Umezawa K, Libra M. Increased Levels of NF- κ B-Dependent Markers in Cancer-Associated Deep Venous Thrombosis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132496>
 47. Shadrina AS, Voronina EN, Smetanina MA, Tsepilov YA, Sevost'ianova KS, Shevela AI, Seliverstov EI, Zakharova E, Ilyukhin EA, Kirienko AI, Zolotukhin IA, Filipenko M. Polymorphisms in inflammation-related genes and the risk of primary varicose veins in ethnic Russians. *Immunol Res.* 2017;66(1):141-150. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8981-4>
 48. Николаева Л.И., Колотвин А.В., Самоходская Л.М., Сапронов Г.В., Макашова В.В., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Гришечкин А.Е., Беляева Н.М., Гибадулин Р.А. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012;17(5):7-13. <https://doi.org/10.17816/EID40683>
 49. Arsentieva NA, Semenov AV, Totolian AA. The role of cytokine genes polymorphism in hepatitis C virus infection. *Infektsiya Immun.* 2014;2(4):687. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2012-4-687-698>
 50. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Çelik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Köster I, Leccese P, Mahr, Moots RJ, Özgüler Y, Richter JG, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford MR, Tuğal-Tutkun İ, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808-818. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213225>
 51. Carmona FD, Martín J, González-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):10-7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000124>
 52. Kaya TI. Genetics of Behçet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012;2012:912589. <https://doi.org/10.1155/2012/912589>
 53. Jiang Y, Wang H, Yu H, Li L, Xu D, Hou S, Kijlstra A, Yang P. Two Genetic Variations in the IRF8 region are associated with Behçet's disease in Han Chinese. *Scientific Reports.* 2016;6(1):19651. <https://doi.org/10.1038/srep19651>
 54. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* 2018;59:17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
 55. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren RB. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):567-573. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.025>
 56. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol.* 2015;64(2):313-323. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.12.014>
 57. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>

Сведения об авторах

Мейер Алина Викторовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0001-9952-7854

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 статьи.
ORCID: 0000-0003-4645-7009

Authors

Dr. Alina V. Meyer, PhD, Associate Professor of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9952-7854

Tatiana A. Tolochko, Senior Lecturer, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-4645-7009

Астафьева Евгения Анатольевна, ассистент 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 статьи.

ORCID: 0000-0002-5841-6311

Ульянова Марина Владиславовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7945-566X

Имекина Дарья Олеговна, ассистент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0927-4855

Лаврышина Мария Борисовна, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: автор научной идеи статьи, редактирование материала.

ORCID: 0000-0003-1593-0676

Статья поступила: 15.03.2022 г.

Принята в печать: 30.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Eugeniya A. Astaf'eva, Assistant, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5841-6311

Dr. Marina V. Ulyanova, PhD, Associate Professor of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7945-566X

Darya O. Imekina, Assistant, Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0927-4855

Dr. Marya B. Lavryashina, Doctor of Biological Science, Head of Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: author of the scientific idea of the article, editing the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1593-0676

Received: 15.03.2022

Accepted: 30.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.