

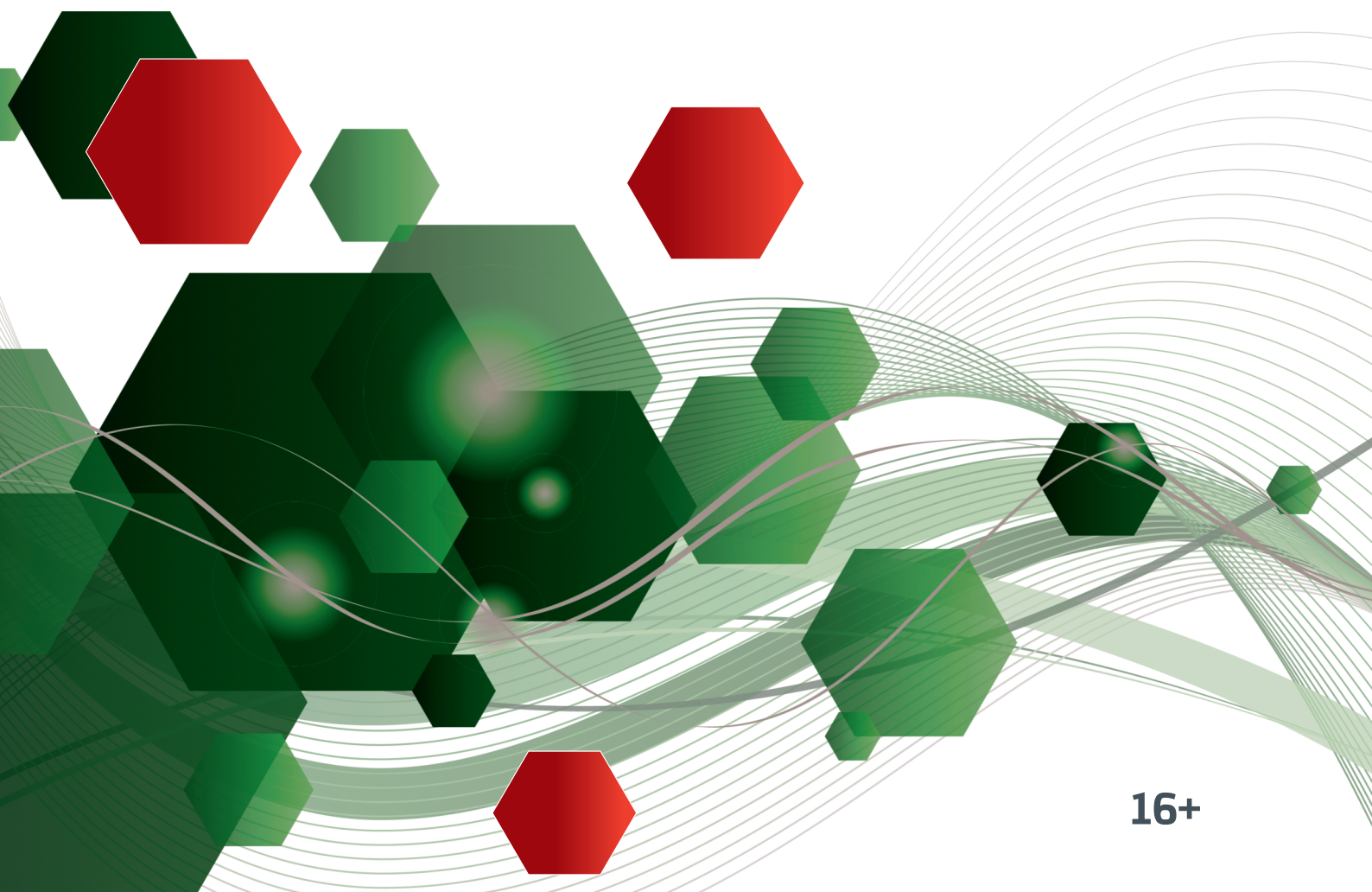


FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2022 | TOM 7, № 4 | VOL. 7, № 4

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



16+

DOI 10.23946/2500-0764-2022-7-4

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

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

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

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

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

Адрес типографии: 650024,

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

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 26.12.2022 г.
Дата выхода в свет 28.12.2022 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.

Заказ № 1350.

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

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 физиоло-
гия (медицинские науки).

Полная версия журнала в элек-
тронном виде доступна на сайте
Российской электронной биб-
лиотеки (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, заведующая 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», директор, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, заслуженный деятель науки РФ, 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 10.23946/2500-0764-2022-7-4

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

Journal was founded in 2016.

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

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

Editorial/Publisher Address:

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

journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirskaia Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation,
LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19
The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2022/12/26
Published on 2022/12/28

Offset printing, 950 copies.

Order № 1350.

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 Dermatovenerology, 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	
Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н, Марочко К.В., Парфенова Я.А. ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (г. Кемерово, Россия)	с. 8
Туранов А.О., Андаев Е.И., Никитин А.Я. ДИНАМИКА И ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ И СИБИРСКОГО КЛЕЩЕВОГО ТИФА В ВОСТОЧНОМ ЗАБАЙКАЛЬЕ (г. Чита, г. Иркутск, Россия)	с. 18
Слесарева Т.А., Груздева О.В., Тарасова О.Л., Кузьмина А.А., Алексеенко А.В., Быкова И.С., Иванов В.И., Барбараш О.Л. ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (г. Кемерово, Россия)	с. 29
Шаповалов Ю.К. ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 (г. Чита, Россия)	с. 45
Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Воронина Е.Н., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (г. Кемерово, г. Новосибирск, Россия)	с. 51
Левахина Л.И., Блох А.И., Пасечник О.А., Бурашникова И.П., Анпилова Н.Г. ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОЖИДАЕМУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ В РЕГИОНАХ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА (г. Омск, Россия)	с. 63
Шабалдин Н.А., Синицкая А.В., Богданов Л.А., Лобов А.А., Репкин Е.А., Шабалдин А.В. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ (г. Кемерово, г. Санкт-Петербург, Россия)	с. 72
Отдушкина Л.Ю., Захарова Ю.В., Холодов А.А., Леванова Л.А., Пьянзова Т.В., Марковская А.А. КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ (г. Кемерово, Россия)	с. 83
Волков А.Н., Рытенкова О.И., Цуркан Е.В., Бабарыкина Т.А., Суржикова Г.С. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА (г. Кемерово, г. Новокузнецк, Россия)	с. 91
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Ханова М.Ю., Антонова Л.В. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ IN VITRO КЛЕТОЧНОЗАСЕЛЕННЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ (г. Кемерово, Россия)	с. 100
Дмитриенко К.В., Яворская С.Д., Немцева Г.В. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИЕЙ С ПОЗИЦИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (г. Барнаул, Россия)	с. 110
ЛЕКЦИИ	
Павлова В. Ю., Денисенко В. Е., Чеснокова Л.Д., Анешина И.И. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ (г. Кемерово, Россия)	с. 122

TABLE OF CONTENTS

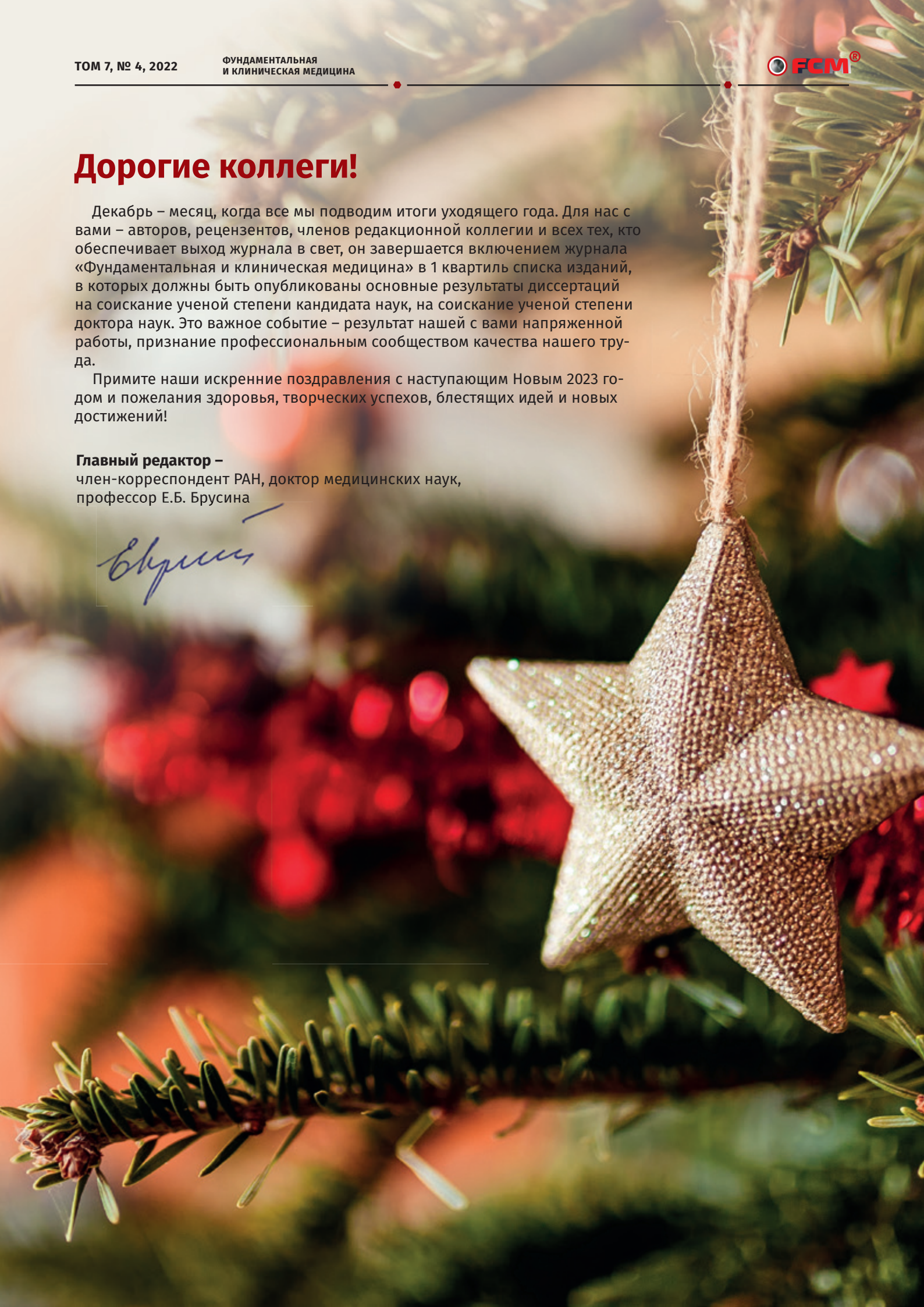
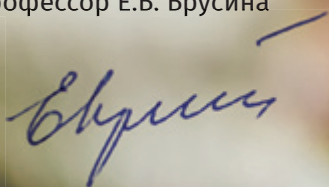
EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Dmitriy E. Beglov, Natalia V. Artymuk, Oksana N. Novikova, Kristina V. Marochko, Yana A. Parfenova RISK FACTORS FOR EXTREMELY PRETERM, VERY PRETERM, AND MODERATE TO LATE PRETERM BIRTH (Kemerovo, Russia)	p. 8
Alexander O. Turanov, Evgeny I. Andaev, Alexey Ya. Nikitin INCIDENCE AND TRENDS OF IXODID TICK-BORNE BORRELIOSIS AND SIBERIAN TICK TYPHUS IN THE EASTERN TRANSBAIKALIA (Chita, Irkutsk, Russia)	p. 18
Tamara A. Slesareva, Olga V. Gruzdeva, Olga L. Tarasova, Anastasia A. Kuzmina, Alexey V. Alekseenko, Irina S. Bykova, Vadim I. Ivanov, Olga L. Barbarash BODY MASS INDEX AS PREDICTOR OF RESPIRATORY FAILURE AND FATAL OUTCOME IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE (Kemerovo, Russia)	p. 29
Yuri K. Shapovalov BIOMARKERS OF HEMODYNAMIC STATUS IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE COVID-19 (Chita, Russia)	p. 45
Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Lyudmila A. Gordeeva, Stella A. Mun, Elena N. Voronina, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy IMMUNOLOGICAL AND GENETIC PREDICTORS OF BREAST CANCER (Kemerovo, Novosibirsk, Russia)	p. 51
Lidia I. Levakhina, Alexey I. Blokh, Oksana A. Pasechnik, Irina P. Burashnikova, Natalia G. Anpilova IMPACT OF HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS ON LIFE EXPECTANCY IN SIBERIAN FEDERAL DISTRICT REGIONS (Omsk, Russia)	p. 63
Nikita A. Shabaldin, Anna V. Sinitskaya, Leo A. Bogdanov, Arseniy A. Lobov, Egor A. Repkin, Andrey V. Shabaldin MOLECULAR AND CELLULAR FEATURES OF FEMORAL HEAD AVASCULAR NECROSIS: IN VIVO STUDY (Kemerovo, St. Petersburg, Russia)	p. 72
Larisa Yu. Otdushkina, Yulia V. Zakharova, Artem A. Kholodov, Lyudmila A. Levanova, Tatiana V. Pyanzova, Alina A. Markovskaya GUT MICROBIOTA OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (Kemerovo, Russia)	p. 83
Alexey N. Volkov, Oksana I. Rytenkova, Elena V. Tsurkan, Tatiana A. Babarykina, Galina S. Surzhikova SERUM BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH AND WITHOUT FETAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES (Kemerovo, Novokuznetsk, Russia)	p. 91
REVIEW ARTICLES	
Mariam Yu. Khanova, Larisa V. Antonova DEVELOPMENT OF PRE-SEEDED TISSUE-ENGINEERED VASCULAR GRAFTS IN VITRO (Kemerovo, Russia)	p. 100
Ksenia V. Dmitrienko, Svetlana D. Yavorskaya, Galina V. Nemtseva DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF VULVOVAGINAL ATROPHY ACCORDING TO THE INTERNATIONAL GUIDELINES (Barnaul, Russia))	p. 110
LECTURES	
Vera Yu. Pavlova, Vsevolod E. Denisenko, Lyudmila D. Chesnokova, Inna I. Aneshina DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF URINALYSIS (Kemerovo, Russia)	p. 122

Дорогие коллеги!

Декабрь – месяц, когда все мы подводим итоги уходящего года. Для нас с вами – авторов, рецензентов, членов редакционной коллегии и всех тех, кто обеспечивает выход журнала в свет, он завершается включением журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» в 1 квартиль списка изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Это важное событие – результат нашей с вами напряженной работы, признание профессиональным сообществом качества нашего труда.

Примите наши искренние поздравления с наступающим Новым 2023 годом и пожелания здоровья, творческих успехов, блестящих идей и новых достижений!

Главный редактор –
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор Е.Б. Брусина



УДК 618.39

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-8-17>

ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

БЕГЛОВ Д.Е., АРТЫМУК Н.В., НОВИКОВА О.Н.* , МАРОЧКО К.В., ПАРФЕНОВА Я.А.

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

Резюме

Цель. Оценить распространенность преждевременных родов и факторы риска экстремально ранних, ранних и поздних преждевременных родов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, в которое включены 11500 беременных, родоразрешенных в родильном доме III уровня за 2019–2021 гг., и их новорожденные. Данные о рождении были собраны из базы данных акушерского стационара. Оценивалось 20 факторов, которые включали гестационный возраст, массу плода при рождении, пол плода, оценку по шкале Апгар на 5-й минуте, возраст матери (<20 лет, 20–35 лет, ≥35 лет), паритет (перво- или повторнородящие), наличие у матери вредных привычек (активное курение), заболевания матери во время беременности (гипертензивные расстройства во время беременности (АГ), внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ), гестационный сахарный диабет (ГСД), анемия, заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, хориоамнионит, осложнения беременности у матери (отслойка плаценты, предлежание плаценты, кровянистые выделения из половых путей во время беременности, многоводие), дистресс плода, синдром задержки роста плода.

Результаты. Результаты показали, что потенциальными факторами риска преждевременных родов были преждевременная от-

слойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, укорочение шейки матки менее 25 мм, внутрипеченочный холестаз, гипертензивные нарушения во время беременности, хориоамнионит, анемия, более молодой возраст матери (<20 лет) и старший возраст матери (≥35 лет), первородящие, активное курение, дистресс плода по сравнению с родами в срок.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что частота преждевременных родов составляет 8,4%. Наиболее значимыми факторами риска экстремально ранних и ранних преждевременных родов (ПР) являются осложнения беременности: предлежание и отслойка плаценты, укорочение шейки матки менее 25 мм, хориоамнионит, артериальная гипертензия, а внутрипеченочный холестаз – предиктор поздних ПР. Различные подгруппы недоношенных имели разные профили риска и разные отношения шансов факторов риска, что подчеркивает необходимость различных профессиональных стратегий.

Ключевые слова: преждевременные роды, факторы риска, сроки гестации.

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., Марочко К.В., Парфенова Я.А. Факторы риска преждевременных родов. Фундаментальная и клиническая медицина. 2022;7(4): 8-17. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-8-17>

*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

RISK FACTORS FOR EXTREMELY PRETERM, VERY PRETERM, AND MODERATE TO LATE PRETERM BIRTH

DMITRIY E. BEGLOV, NATALIA V. ARTYMUК, OKSANA N. NOVIKOVA*, KRISTINA V. MAROCHKO, YANA A. PARFENOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the prevalence of preterm birth and risk factors for extremely preterm, very preterm, and moderate to late preterm birth.

Materials and Methods. We retrospectively assessed case histories of 11,500 pregnant women delivered in Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital during 2019-2021 and their newborns. Among the studied factors were gestational age, birth weight, sex, 5-minute Apgar score, maternal age (< 20 years, 20-35 years, ≥ 35 years), parity (primiparity or multiparity), active smoking, maternal diseases during pregnancy (gestational hypertension, intrahepatic cholestasis of pregnancy, gestational diabetes mellitus, anemia, gastrointestinal and genitourinary diseases), chorioamnionitis, and pregnancy complications (placental abruption, placenta previa, vaginal bleeding, polyhydramnios), fetal distress, and fetal growth restriction.

Results. Prevalence of preterm birth was 8.4%. The potential risk factors for preterm birth were

placental abruption, placenta previa, short (< 25 mm) cervix, intrahepatic cholestasis of pregnancy, gestational hypertension, chorioamnionitis, anemia, young (< 20 years) and advanced (≥ 35 years) maternal age, primiparity, active smoking, and fetal distress. Among them, placental abruption, placenta previa, short (< 25 mm) cervix, gestational hypertension, and chorioamnionitis were specific risk factors of extremely preterm and very preterm birth whilst intrahepatic cholestasis of pregnancy was the risk factor of moderate to late preterm birth.

Conclusion. Extremely preterm, very preterm, and moderate to late preterm birth have distinct risk factor profiles, highlighting the need for differential pregnancy management strategies.

Keywords: preterm birth, risk factors, gestation period.

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, Kristina V. Marochko, Yana A. Parfenova. Risk factors for extremely preterm and very preterm birth. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 8-17. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-8-17>

*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

Преждевременные роды (ПР) определяют как роды до 37 полных недель беременности. Преждевременные роды подразделяют на индуцированные и спонтанные преждевременные роды, к которым относятся спонтанные преждевременные роды и роды с преждевременным разрывом плодных оболочек, которые обычно требуют медицинского вмешательства [1]. Преждевременные роды являются глобальной проблемой здравоохранения, и в 2021 году их распространенность составляла от 8 до 13% в 194 странах [2]. За последние годы этот

показатель не меняется, несмотря на внедрение новых технологий и лекарственных средств. Преждевременные роды являются ведущей причиной детской смертности в возрасте до 5 лет и неонатальной смертности, а также основной причиной долгосрочного неблагоприятного прогноза у детей [3,4].

Из-за большой численности населения Россия занимает ведущее место в мире по числу ежегодно рождающихся недоношенных детей. В России уровень преждевременных родов составлял 7–8% в 2019 году, что почти вдвое больше, чем в 1990-е годы (4–5%) [3,4,5,6]. Этот

продолжающийся рост стал серьезной проблемой здравоохранения. Несмотря на значительный прогресс в уходе за недоношенными детьми, распространенность как спонтанных, так и индуцированных ПР не уменьшается. Таким образом, определение факторов риска ПР имеет решающее значение для разработки новых стратегий вмешательства для снижения ПР.

Неонатальные исходы тесно связаны с гестационным возрастом на момент родов. Преждевременные роды обычно делятся на следующие подгруппы в зависимости от гестационного возраста: экстремально ранние ПР (от 22⁺⁰ до 27⁺⁶ недель), ранние ПР (от 28⁺⁰ до 31⁺⁶ недель), ПР (от 32⁺⁰ до 33⁺⁶ недель) и поздние ПР (от 34⁺⁰ до 36⁺⁶ недель) [2]. В некоторых международных исследованиях сообщалось о различных факторах риска для разных подгрупп с разным влиянием на ПР [7,8]. И наоборот, исследования факторов риска в России большей частью были основаны на сравнении преждевременных и доношенных родов, при этом несколько исследований было сосредоточено на факторах риска для подгрупп недоношенных [8,9].

Факторы риска индуцированных ПР различаются в зависимости от уровня развития стран и расы людей [10,11]. Таким образом, исследование для изучения распространенности преждевременных родов и специфических профилей риска для 3 подгрупп недоношенных (<32 недель, 32⁺⁰ до 33⁺⁶ недель и 34⁺⁰ до 36⁺⁶ недель) является актуальным в современных медико-социальных условиях жизни.

Цель исследования

Оценить распространенность преждевременных родов и факторы риска экстремально ранних, ранних и поздних преждевременных родов.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, в которое включены 11500 беременных, родоразрешенных в родильном доме III уровня за 2019–2021 гг., и их новорожденные. Данные о рождении были собраны из базы данных акушерского стационара.

Критерии включения: роды одним живорожденным плодом (гестационный возраст от 22⁺⁰ до 40⁺⁶ недель) в течение периода исследования.

Критерии не включения: многоплодные роды, запоздалые роды ($\geq 42^{+0}$ недель), история

рождения с отсутствующими данными о потенциальных факторах риска ПР.

Оценивалось 20 факторов, которые включали гестационный возраст, массу плода при рождении, пол плода, оценку по шкале Апгар на 5-й минуте, возраст матери (<20 лет, 20–35 лет, ≥ 35 лет), паритет (перво- или повторнородящие), наличие у матери вредных привычек (активное курение), заболевания матери во время беременности (гипертензивные расстройства во время беременности (АГ), внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ), гестационный сахарный диабет (ГСД), анемия, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочевыделительной системы (МВС), хориоамнионит, осложнения беременности у матери (отслойка плаценты, предлежание плаценты, кровянистые выделения из половых путей во время беременности, многоводие), дистресс плода, синдром задержки роста плода.

Гестационный возраст определялся как количество полных недель беременности, определяемое по продолжительности аменореи или подтвержденное ранним ультразвуковым исследованием во время беременности [13]. Гипертензивные расстройства беременных включали хроническую гипертензию, гестационную гипертензию, преэклампсию и эклампсию [14]. Критерии ГСД рекомендованы Международной ассоциацией групп по изучению диабета и беременности [15]. Анемия во время беременности определялась согласно клиническому протоколу как уровень гемоглобина менее 110 г/л [16]. Хориоамнионит диагностировали в течение 24 часов до родов при наличии более двух условий среди клинических показателей и более одного условия среди показателей инфекции. Клинические показатели включали: температуру тела $>37,8^{\circ}\text{C}$, частоту сердечных сокращений матери >110 ударов/мин или частоту сердечных сокращений плода >160 ударов/мин по необъяснимым причинам, частоту дыхания >24 в минуту, гнойные околоплодные воды и болезненность матки. Показатели инфекции включали: количество лейкоцитов в периферической крови $>15 \times 10^9/\text{л}$ или $<4 \times 10^9/\text{л}$ или незрелых гранулоцитов $>10\%$, повышение уровня С-реактивного белка более чем на 2 стандартных отклонения от нормального стандарта, уровни прокальцитонина более чем на 2 стандартных отклонения от нормального стандарта [17]. Дистресс плода диагностирован до начала родов при непрерывном КТГ-мони-

торинге плода, показывающем аномальную частоту сердечных сокращений плода, такую как постоянная нереактивная и «фиксированная» частота сердечных сокращений плода, значительное повышение исходной частоты сердечных сокращений (> 160 ударов в минуту), потеря вариабельности и повторяющиеся тяжелые вариабельные или поздние децелерации или исходная частота сердечных сокращений плода < 110 ударов в минуту [18]. Диагнозы отслойки плаценты и предлежания плаценты также основывались на клинической картине и данных ультразвукового исследования [19,20].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием лицензионного пакета программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензия № BXXR006BO92218 FAN11) методами описательной статистики. Для оценки различий использовали отношение шансов (OR), медиану (Me) и непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Различия между показателями в разных группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проведения статистического анализа использовали критерий χ^2 для сравнения частот категориальных данных, а данные анализировались с использованием логистического регрессионного анализа. Возраст матери, паритет и другие факторы, которые были определены как связанные с преждевременными родами в модели одномерной логистической регрессии ($p < 0,05$ и отношение шансов > 1), были введены в модель многомерной логистической регрессии, которая использовалась для оценки скорректированных отношений шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны на уровне 95%. Переменная, которая оказалась значимой на уровне $0,05$ с ОШ > 1 , считалась независимым фактором риска преждевременных родов. Возраст матери, паритет и другие независимые факторы риска преждевременных родов были введены в многомерную логистическую регрессионную модель, которая использовалась для оценки ОШ для подгрупп недоношенных (< 32 недель, 32^{+0} до 33^{+6} недель и 34^{+0} до 36^{+6} недель) с использованием доношенных детей в качестве эталона. Проведено сравнение подгруппы спонтанных преждевременных родов с группой доношенного срока, а также подгруппы индуцированных преждевременных родов с группой доношенных. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Недостающие данные были удалены.

Результаты

В исследование включены 9606 пациенток, не включены 1894 пациентки соответственно критериям: 49 запоздалых родов, 1486 историй с одним или несколькими отсутствующими данными о факторах риска и 359 беременностей двойней.

Результаты проведенного исследования установили, что общая частота преждевременных родов составила 8,4 % (966 / 11500). Среди одноплодных преждевременных родов 73 / 672 (10,86 %) были экстремально ранними и ранними преждевременными родами (< 32 недель), 99 / 672 (14,73%) – преждевременными родами (от 32 до 33 недель) и 500 / 672 (74,41%) – поздними преждевременными родами (от 34 до 36 недель). Среди одноплодных преждевременных родов 437 / 672 (65,03%) были спонтанными преждевременными родами, из них 225 / 672 (33,48%) были спонтанными преждевременными родами с неповрежденными плодными оболочками и 212 / 672 (31,5 %) – родами с преждевременным разрывом плодных оболочек.

В **таблице 1** показаны общие характеристики однофакторного анализа между группой доношенных и недоношенных новорожденных.

Эти группы имели очень разный возраст матерей, паритеты и неонатальные исходы. Возраст матери в группах достоверно не отличался. Кроме того, в группе недоношенных детей паритет был ниже, чем в группе доношенных. Доля младенцев мужского пола была выше в группе недоношенных. В группе недоношенных чаще наблюдались неблагоприятные перинатальные исходы, такие как более низкая масса тела новорожденного при рождении и оценка по шкале Апгар на 5 мин менее 7 баллов ($p < 0,05$, **таблица 2**) по сравнению с группой доношенных.

Результаты показали, что потенциальными факторами риска (ОШ > 1 , $p < 0,05$) преждевременных родов были: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), предлежание плаценты, укорочение шейки матки менее 25 мм, внутривенный холестаз, гипертензивные нарушения во время беременности, хориоамнионит, анемия, более молодой возраст матери (< 20 лет) и старший возраст матери (≥ 35 лет), первородящие, активное курение, дистресс плода по сравнению с родами в срок.

В **таблице 3** показаны результаты полиномиальной логистической регрессии, которая

Таблица 1.
Общая характеристика пациенток, родивших доношенных и недоношенных новорожденных.

Table 1.
General features of patients with a full-term pregnancy or preterm birth.

Показатели <i>Features</i>	Общая группа <i>Total</i> $n = 9606$	Группа недоношенных <i>Preterm birth</i> $n_1 = 672$	Группа доношенных <i>Full-term birth</i> $n_2 = 8934$	p_{1-2}
Срок беременности, нед <i>Pregnancy term, weeks</i> $Me (Q_1; Q_3)$	36,5 (22;41)	34 (22; 36)	39 (37;41)	0,79
Масса плода при рождении, г <i>Birth weight, g</i> $Me (Q_1; Q_3)$	2729 (650;3720)	2703 (650;3100)	2755 (1630;3720)	0,896
Мужской пол плода <i>Male gender</i> $n (%)$	5091/9606 (53,0%)	390/672 (58,0%)	4701/8934 (52,6%)	0,001
Возраст матери, лет <i>Maternal age, years</i> $Me (Q_1; Q_3)$	32 (25; 36)	28 (21;33)	27 (22;32)	0,13
Паритет, $n (%)$ <i>Parity, n (%)</i> первородящие <i>primiparous</i> повторнородящие <i>multiparous</i>	4610/9606 (48,0%) 4996/9606 (52,0%)	356/672 (52,9%) 316/672 (47,1%)	4254/8934 (47,6%) 4680/8934 (52,4%)	0,397
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте менее 7 баллов (абс. / %) <i>5-minute Apgar score < 7 n (%)</i>	269/9606 (2,8%)	14/672 (2,1%)	116/8934 (1,3%)	< 0,001

Таблица 2.
Одномерный и многомерный логистический регрессионный анализ одноплодных преждевременных родов.

Table 2.
General features of patients with a full-term pregnancy or preterm birth.

Факторы <i>Risk factors</i>	Группа недоношенных <i>Preterm birth</i> $n_1 = 672$	Группа доношенных <i>Full-term birth</i> $n_2 = 8934$	ОШ (95% ДИ) <i>Odds ratio</i> (95% confidence interval)	p_{1-2}
Возраст матери, <i>Maternal age, n (%)</i> Менее 20 лет < 20 years	26/672 (3,9%)	206/8934 (2,3%)	1,730 (1,142–2,623)	< 0,001
20–34 года 20–34 years	557/672 (82,9%)	7951/8934 (89,0%)	0,599 (0,485–0,740)	
≥ 35 лет ≥ 35 years	89/672 (13,2%)	777/8934 (8,7%)	1,603 (1,267–2,027)	
Активное курение <i>Active smoking, n (%)</i>	224/672 (25,0%)	1072/8934 (12,0%)	3,667 (3,086–4,358)	0,02
Паритет, $n (%)$ <i>Parity, n (%)</i> первородящие <i>primiparous</i> повторнородящие <i>multiparous</i>	356/672 (52,9%) 316/672 (47,1%)	4254/8934 (47,6%) 4680/8934 (52,4%)	1,239 (1,059–1,450) 0,08 (0,69–0,944)	< 0,001
Укорочение шейки матки менее 25 мм (абс. / %) <i>Short (< 25 mm) cervix, n (%)</i>	7/672 (1,0%)	1/8934 (0,01%)	94,032 (11,552–765,431)	< 0,001
Гипертензивные расстройства (абс. / %) <i>Gestational hypertension, n (%)</i>	74/672 (11,0%)	447/8934 (5,0%)	2,35 (1,812–3,036)	< 0,001

Гестационный сахарный диабет (абс. / %) <i>Gestational diabetes mellitus, n (%)</i>	67/672 (10,0%)	1161/8934 (13,0%)	0,741 (0,572–0,961)	0,033
Внутрипеченочный холестаз (абс. / %) <i>Intrahepatic cholestasis of pregnancy, n (%)</i>	15/672 (2,2%)	45/8934 (0,5%)	4,51 (2,501–8,133)	< 0,001
Анемия (абс. / %) <i>Anemia, n (%)</i>	269/672 (40,0%)	2054/8934 (23,0%)	2,234 (1,9–2,627)	< 0,001
Хориоамнионит (абс. / %) <i>Chorioamnionitis, n (%)</i>	8/672 (1,2%)	36/8934 (0,4%)	2,978 (1,379–6,433)	< 0,001
Предлежание плаценты (абс. / %) <i>Placenta previa, n (%)</i>	134/672 (20,0%)	357/8934 (4,0%)	5,984 (4,817–7,433)	< 0,001
ПОНРП (абс. / %) <i>Placental abruption, n (%)</i>	4/672 (0,6%)	1/8934 (0,01%)	53,491 (5,97–479,273)	< 0,001
Дистресс плода (абс. / %) <i>Fetal distress, n (%)</i>	235/672 (35,0%)	1697/8934 (19,0%)	2,293 (1,94–2,71)	< 0,001

включала все независимые факторы риска одноплодных преждевременных родов и сравнила 3 подгруппы недоношенных (<32 недель, 32⁺⁰ до 33⁺⁶ недель и 34⁺⁰ до 36⁺⁶ недель) со срочными родами.

Предлежание плаценты, отслойка плаценты, внутрипеченочный холестаз, хориоамнионит, укорочение шейки матки менее 25 мм, старший возраст матери (≥35 лет), более молодой возраст матери (<20 лет) и первородящие были значи-

Факторы <i>Risk factors</i>	Менее 32 недель < 32 weeks	32–34 недели 32–34 weeks	Более 34 недель > 34 weeks
Возраст матери, <i>Maternal age</i> OR (95% CI) Менее 20 лет < 20 years	2,084 (1,65–2,632)	2,197 (1,81–2,666)	1,437 (1,289–1,601)
20–34 года 20–34 years	1,000	1,000	1,000
≥ 35 лет ≥ 35 years	1,396 (1,213–1,606)	1,167 (1,024–1,33)	1,204 (1,132–1,28)
Активное курение <i>Active smoking</i> OR (95% CI)	2,822 (2,174–3,664)	2,784 (2,142–3,62)	2,822 (2,174–3,664)
Паритет <i>Parity</i> первородящие <i>primiparous</i> повторнородящие <i>multiparous</i> OR (95% CI)	1,369 (1,238–1,514)	1,332 (1,22–1,455)	1,218 (1,169–1,269)
Укорочение шейки матки менее 25 мм <i>Short (< 25 mm) cervix</i> OR (95% CI)	67,165 (7,835–575,751)	13,433 (0,839–215,013)	13,433 (0,839–215,013)
Гипертензивные расстройства <i>Gestational hypertension</i> OR (95% CI)	3,564 (2,93–4,335)	4,418 (3,774–5,173)	3,044 (2,786–3,326)
Гестационный сахарный диабет <i>Gestational diabetes mellitus</i> OR (95% CI)	1,384 (0,766–2,499)	3,056 (2,147–4,348)	5,763 (5,049–6,577)

Таблица 3.

Факторы риска экстремально ранних и ранних, преждевременных и поздних ПР (многомерный логистический регрессионный анализ).

Table 3.

Risk factors for extremely early and early, premature and late premature birth (multidimensional logistic regression analysis).

Внутрипеченочный холестаз <i>Intrahepatic cholestasis of pregnancy</i> OR (95% CI)	1,240 (0,896–1,715)	1,582 (1,207–2,074)	1,096 (0,939–1,279)
Анемия <i>Anemia</i> OR (95% CI)	11,06 (8,738–14,02)	3,023 (2,119–4,314)	2,247 (2,153–2,344)
Хориоамнионит <i>Chorioamnionitis</i> OR (95% CI)	40,04 (32,0–50,09)	13,85 (10,28–18,65)	9,37 (7,77–11,29)
Предлежание плаценты <i>Placenta previa</i> OR (95% CI)	41,52 (25,89–66,58)	32,06 (20,27–50,7)	11,67 (7,99–17,02)
ПОНРП <i>Placental abruption</i> OR (95% CI)	1,487 (1,23–1,799)	1,477 (1,25–1,746)	1,061 (0,969–1,161)

тельно связаны с 3 подгруппами недоношенных по сравнению с группой доношенных. Факторами высокого риска преждевременных родов на сроке менее 32 недель были: ПОНРП (ОШ = 41,52; 95% ДИ, 25,89–66,58), предлежание плаценты (ОШ = 40,04; 95% ДИ, 32,00–50,09), укорочение шейки матки менее 25 мм (ОШ = 67,165; 95% ДИ, 7,835–575,751) и хориоамнионит (ОШ = 11,06; 95% ДИ, 8,738–14,02). ОШ предлежания плаценты, ПОНРП, хориоамнионита и первородящих снижались с увеличением гестационного возраста. Активное курение повышало риск ПР во всех категориях гестационного срока. Самое высокое отношение шансов более старшего материнского возраста было для рождения в возрасте <32 недель. Самые высокие отношения шансов гипертензивных расстройств и более раннего возраста матери были для рождения в 32–33 недели.

Примечательно, что ГСД не был связан с преждевременными родами, а внутрипеченочный холестаз, анемия и дистресс плода не были связаны со всеми категориями преждевременных родов, а были связаны только с одной или двумя подгруппами преждевременных родов. Внутрипеченочный холестаз беременных был более сильным предиктором поздних преждевременных родов (OR=5,763; 95% ДИ 5,049–6,577), чем другие подгруппы недоношенных. Анемия была достоверно связана только со среднетяжелыми преждевременными родами. Дистресс плода был в значительной степени связан с ранними и умеренными преждевременными родами.

Обсуждение

Исследование предоставляет информацию о факторах риска, связанных с различными подгруппами гестационного возраста преждевременных родов по данным родильного дома

КОДКБ им. Ю.А. Атаманова. Наши результаты подчеркивают разные профили риска и разную степень связи факторов риска с различным гестационным возрастом и согласуются со сложной многофакторной этиологией преждевременных родов [21]. Поэтому мы подчеркиваем необходимость разработки вмешательств, направленных на конкретные сроки беременности, а не на преждевременные роды в целом, для предотвращения преждевременных родов. Распространенность преждевременных родов (7,4% от общего числа живорождений), по данным родильного дома КОДКБ, была выше, чем распространенность преждевременных родов в России (5% от общего числа живорождений) в 2020 году.

Общая частота спонтанных ПР с целыми плодными оболочками в нашем исследовании была ниже, чем в других исследованиях (33,5% против 45%) [1]. Однако общая частота дородового излития околоплодных вод при преждевременных родах (31,6%) согласуется с предыдущими отчетами (25–35%) [1].

Сравнение преждевременных и доношенных родов выявило следующие независимые факторы риска преждевременных родов: ПОНРП, предлежание плаценты, внутрипеченочный холестаз, укорочение шейки матки менее 25 мм в 20 недель беременности, гипертензивные расстройства во время беременности, хориоамнионит, анемия, старший возраст матери (>35 лет) и более молодой возраст матери (<20 лет), первородящие, активное курение и дистресс плода. Хотя эти результаты подтверждают предыдущие исследования, в них редко изучался риск, связанный с различными факторами для подгрупп ПР с различным гестационным возрастом [14–22].

В этом исследовании у матерей с предлежанием плаценты был высокий риск рождения де-

тей, принадлежащих ко всем 3 подгруппам преждевременных родов, и был самый высокий риск рождения недоношенных детей в раннем возрасте (в 40 раз по сравнению с матерями, не имевшими предлежания плаценты). Это можно объяснить аномальным положением плаценты, при котором сокращение матки может привести к сильному кровотечению, что требует немедленных родов и, следовательно, приводит к более высокой распространенности предлежания плаценты во втором триместре (2–10%), чем в доношенном сроке (0,3–0,5%) [19,23]. Это исследование также показало, что матери с ПОНРП также связаны с высоким риском ПР на всех сроках гестации, с самым высоким риском ранних спонтанных ПР (в 63 раза по сравнению с матерями, у которых не было ПОНРП), поскольку отслойка плаценты может вызвать гибель плода и требует экстренного досрочного прерывания беременности. В совокупности предлежание плаценты и ПОНРП были факторами наивысшего риска ранних ПР. Предыдущие исследования не изучали риск предлежания плаценты для различных подгрупп преждевременных родов по гестационному возрасту.

Настоящее исследование показало, что у матерей с гипертензивными расстройствами во время беременности имеется высокий риск рождения детей, относящихся ко всем 3 подгруппам преждевременных родов, и самый высокий риск рождения среднетяжелых недоношенных детей (в 4 раза по сравнению с матерями, у которых не было АГ). Аналогичная тенденция была отмечена в исследовании Butali с соавт. [8]. Мы также обнаружили, что у матерей с гипертензивными расстройствами в 8 раз выше риск спонтанных ПР по сравнению с матерями без АГ. Аномальное кровяное давление матери может вызвать недостаточное кровоснабжение плаценты и, как следствие, хроническую гипоксию плода и плохой рост [14].

Хориоамнионит является фактором высокого риска ранних ПР, особенно ранних спонтанных ПР (в 33 раза), и отношение шансов уменьшалось с увеличением гестационного возраста. Этот вывод подтвердил предыдущее исследование, в котором сообщалось, что частота гистологического хориоамнионита была обратно пропорциональна гестационному возрасту, при этом его эффект снижался с 66% преждевременных родов в 20–24 недели до 16% преждевременных родов в 34 недели [17].

Исследование показало, что у матерей с внутриспеченочным холестазом повышен риск

рождения детей с умеренными и поздними ПР, а отношение шансов увеличивалось с увеличением гестационного возраста и имело самый высокий риск (ОШ = 10,04; 95% ДИ, 8,79–11,47) для спонтанных поздних ПР. Это может быть объяснено открытием Stulic с соавт., которые сообщили о значительной связи между более высокими уровнями желчных кислот и спонтанными поздними ПР с 80% возникновением случаев после 30 недель беременности и тенденцией к постепенному ухудшению с увеличением гестационного возраста [20].

Наше исследование показало, что женщины с более поздним материнским возрастом (≥ 35 лет) имели значительно более высокую вероятность ПР во всех гестационных возрастах, отношение шансов которых уменьшалось с увеличением гестационного возраста. Женщины с поздним материнским возрастом подвержены более высокому риску неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [24]. Женщины более молодого возраста (< 20 лет) имеют повышенный риск всех категорий ПР, особенно умеренных спонтанных ПР.

Предыдущие обзоры сочетания анемии и риска ПР сообщали о других результатах [16]. Наше исследование показало, что анемия у матери была значимо связана только с ПР на 32–33-й неделе, что может объяснить разницу в результатах.

Ретроспективный дизайн исследования обуславливает определенные ограничения в получении данных. Так, не получено достоверных сведений в отношении таких факторов риска, как экстракорпоральное оплодотворение, другие инфекции во время беременности, антифосфолипидный синдром, питание матери, неблагоприятный образ жизни во время беременности и психологические факторы.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что частота преждевременных родов составляет 8,4%. Наиболее значимыми факторами риска экстремально ранних и ранних ПР являются осложнения беременности: предлежание и отслойка плаценты, укорочение шейки матки менее 25 мм, хориоамнионит, АГ, а внутриспеченочный холестаз – предиктор поздних ПР. Различные подгруппы недоношенных имели разные профили риска и разные отношения шансов факторов риска, что подчеркивает необходимость различных профессиональных стратегий.

Литература:

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
2. Wang R, Shi Q, Jia B, Zhang W, Zhang H, Shan Y, Qiao L, Chen G, Chen C. Association of Preterm Singleton Birth With Fertility Treatment in the US. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2147782. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47782>
3. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e064547. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-064547>
4. Лебедева А.В., Зотова О.А., Черняева В.И. Особенности течения беременности и состояния плодов у рожениц со сверхранними преждевременными родами. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(4):27-33.
5. Defilipo EC, Chagas PSC, Drumond CM, Ribeiro LC. Factors associated with premature birth: a case-control study. *Rev Paul Pediatr*. 2022;40:e2020486. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020486IN>
6. Liu L, Liu JM, Liu YH, Li ZW, Ye RW, Zheng JC, Li Z. [Prevalence of preterm birth among singles in 10 counties (cities) in China, 1993-2005]. *Zhonghua Liu Xing Bing XueZaZhi*. 2007;28(11):1051-1054.
7. Wingate MS, Bronstein J, Hall RW, Nugent RR, Lowery CL. Quantifying risks of preterm birth in the Arkansas Medicaid population, 2001-2005. *J Perinatol*. 2012;32(3):176-193. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2011.59>
8. Butali A, Ezeaka C, Ekhuaguer O, Weathers N, Ladd J, Fajolu I, Esezobor C, Makwe C, Odusanya B, Anorlu R, Adeyemo W, Iroha E, Egri-Okwaji M, Adejumo P, Oyeneyin L, Abiodun M, Badejoko B, Ryckman K. Characteristics and risk factors of preterm births in a tertiary center in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2016;24:1. <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2016.24.1.8382>
9. Ye CX, Chen SB, Wang TT, Zhang SM, Qin JB, Chen LZ. Risk factors for preterm birth: a prospective cohort study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021;23(12):1242-1249. <http://dx.doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2108015>
10. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6):814-818. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.008>
11. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
12. Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):511-518. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.010>
13. Qu Y, Sun H, Chen J, Bai J, Liu Y, You Y. Systematic review and meta-analysis: gray-scale ultrasound and shear wave elastography in the diagnosis of primipara pregnancy and delivery. *Ann Palliat Med*. 2021;10(11):11664-11677. <http://dx.doi.org/10.21037/apm-21-2672>
14. An H, Jin M, Li Z, Zhang L, Li H, Zhang Y, Ye R, Li N. Impact of gestational hypertension and pre-eclampsia on preterm birth in China: a large prospective cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(9):e058068. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058068>
15. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>
16. Frayne J, Pinchon D. Anaemia in pregnancy. *Aust J Gen Pract*. 2019;48(3):125-129. <http://dx.doi.org/10.31128/AJGP-08-18-4664>
17. ьFowler JR, Simon LV. Chorioamnionitis. 2022 Feb 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
18. Hallman M, Ronkainen E, Saarela TV, Marttila RH. Management Practices During Perinatal Respiratory Transition of Very Premature Infants. *Front Pediatr*. 2022;10:862038. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.862038>
19. Abadiga M, Wakuma B, Oluma A, Fekadu G, Hiko N, Mosisa G. Determinants of preterm birth among women delivered in public hospitals of Western Ethiopia, 2020: Unmatched case-control study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245825. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245825>
20. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, Kohari K, Bacq Y, Bozkurt N, Brun-Furrer R, Bull L, Estiú MC, Grymowicz M, Gunaydin B, Hague WM, Haslinger C, Hu Y, Kawakita T, Kebapcilar AG, Kebapcilar L, Kondrackienė J, Koster MPH, Kowalska-Kańka A, Kupčinskas L, Lee RH, Locatelli A, Macias RIR, Marschall HU, Oudijk MA, Raz Y, Rimón E, Shan D, Shao Y, Tribe R, Tripodi V, Yayla Abide C, Yenidede I, Thornton JG, Chappell LC, Williamson C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10174):899-909. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4)
21. Halimi Asl AA, Safari S, Parvareishi Hamrah M. Epidemiology and Related Risk Factors of Preterm Labor as an obstetrics emergency. *Emerg (Tehran)*. 2017;5(1):e3.
22. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: Management of bleeding in the late preterm period. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):B2-B8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.019>
23. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2013;18(6):712-724. <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12100>
24. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port*. 2019;32(3):219-226. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.11057>

References:

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
2. Wang R, Shi Q, Jia B, Zhang W, Zhang H, Shan Y, Qiao L, Chen G, Chen C. Association of Preterm Singleton Birth With Fertility Treatment in the US. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2147782. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47782>
3. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e064547. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-064547>
4. Лебедева AV, Zotova OA, Chernyaeva VI. Pregnancy course and fetal conditions in women with extremely premature birth. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(4):27-33.
5. Defilipo EC, Chagas PSC, Drumond CM, Ribeiro LC. Factors associated with premature birth: a case-control study. *Rev Paul Pediatr*. 2022;40:e2020486. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020486IN>
6. Liu L, Liu JM, Liu YH, Li ZW, Ye RW, Zheng JC, Li Z. [Prevalence of preterm birth among singles in 10 counties (cities) in China, 1993-2005]. *Zhonghua Liu Xing Bing XueZaZhi*. 2007;28(11):1051-1054.
7. Wingate MS, Bronstein J, Hall RW, Nugent RR, Lowery CL. Quantifying risks of preterm birth in the Arkansas Medicaid population, 2001-2005. *J Perinatol*. 2012;32(3):176-193. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2011.59>
8. Butali A, Ezeaka C, Ekhuaguer O, Weathers N, Ladd J, Fajolu I, Esezobor C, Makwe C, Odusanya B, Anorlu R, Adeyemo W, Iroha E, Egri-Okwaji M, Adejumo P, Oyeneyin L, Abiodun M, Badejoko B, Ryckman K. Characteristics and risk factors of preterm births in a tertiary center in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2016;24:1. <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2016.24.1.8382>
9. Ye CX, Chen SB, Wang TT, Zhang SM, Qin JB, Chen LZ. Risk factors for preterm birth: a prospective cohort study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021;23(12):1242-1249. <http://dx.doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2108015>
10. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6):814-818. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.008>
11. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
12. Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):511-518. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.010>
13. Qu Y, Sun H, Chen J, Bai J, Liu Y, You Y. Systematic review and meta-analysis: gray-scale ultrasound and shear wave elastography in the diagnosis of primipara pregnancy and delivery. *Ann Palliat Med*. 2021;10(11):11664-11677. <http://dx.doi.org/10.21037/apm-21-2672>

- 2021;10(11):11664-11677. <http://dx.doi.org/10.21037/apm-21-2672>
14. An H, Jin M, Li Z, Zhang L, Li H, Zhang Y, Ye R, Li N. Impact of gestational hypertension and pre-eclampsia on preterm birth in China: a large prospective cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(9):e058068. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058068>
 15. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>
 16. Frayne J, Pinchon D. Anaemia in pregnancy. *Aust J Gen Pract*. 2019;48(3):125-129. <http://dx.doi.org/10.31128/AJGP-08-18-4664>
 17. Fowles JR, Simon LV. Chorioamnionitis. 2022 Feb 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 18. Hallman M, Ronkainen E, Saarela TV, Marttila RH. Management Practices During Perinatal Respiratory Transition of Very Premature Infants. *Front Pediatr*. 2022;10:862038. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.862038>
 19. Abadiga M, Wakuma B, Oluma A, Fekadu G, Hiko N, Mosisa G. Determinants of preterm birth among women delivered in public hospitals of Western Ethiopia, 2020: Unmatched case-control study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245825. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245825>
 20. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, Kohari K, Bacq Y, Bozkurt N, Brun-Furrer R, Bull L, Estiú MC, Grymowicz M, Gunaydin B, Hague WM, Haslinger C, Hu Y, Kawakita T, Kebapcilar AG, Kebapcilar L, Kondrackienė J, Koster MPH, Kowalska-Kańka A, Kupčinskas L, Lee RH, Locatelli A, Macias RIR, Marschall HU, Oudijk MA, Raz Y, Rimón E, Shan D, Shao Y, Tribe R, Tripodi V, Yayla Abide C, Yenide I, Thornton JG, Chappell LC, Williamson C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10174):899-909. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4)
 21. Halimi Asl AA, Safari S, Parvareshi Hamrah M. Epidemiology and Related Risk Factors of Preterm Labor as an obstetrics emergency. *Emerg (Tehran)*. 2017;5(1):e3.
 22. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: Management of bleeding in the late preterm period. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):B2-B8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.019>
 23. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2013;18(6):712-724. <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12100>
 24. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port*. 2019;32(3):219-226. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.11057>

Сведения об авторах

Беглов Дмитрий Евгеньевич, 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

Артёмук 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: написание статьи, корректировка 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: написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-5570-1988

Марочко Кристина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент 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: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-2832-6638

Парфенова Яна Андреевна, 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: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-2378-9078

Authors

Dr. Dmitriy E. Beglov, MD, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-3871-5450

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

Contribution: 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: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5570-1988

Dr. Kristina V. Marochko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2832-6638

Dr. Yana A. Parfenova, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2378-9078

Статья поступила: 23.10.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 23.10.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.9-022-036.22(571.54/.55)
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-18-28>

ДИНАМИКА И ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ И СИБИРСКОГО КЛЕЩЕВОГО ТИФА В ВОСТОЧНОМ ЗАБАЙКАЛЬЕ

ТУРАНОВ А. О.^{1*}, АНДАЕВ Е. И.², НИКИТИН А. Я.²

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае», г. Чита, Россия

²ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, г. Иркутск, Россия

Резюме

Цель. Исследовать динамику и оценить интенсивность многолетней заболеваемости населения иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) и сибирским клещевым тифом (СКТ) в различных муниципальных образованиях Забайкальского края за 2003–2021 гг. для организации адресных профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости ИКБ и СКТ населения в муниципальных образованиях (МО) Забайкальского края за 2003–2021 гг. с расчетом среднемноголетних показателей (СМП) заболеваемости и тенденций развития.

Результаты. СМП заболеваемости ИКБ за 2003–2021 гг. составил $4,0^{0/}_{0000}$. Сравнительный анализ двух периодов (2003–2012 гг. и 2013–2021 гг.) выявил рост заболеваемости населения ИКБ в последнее десятилетие: СМП₂₀₀₃₋₂₀₁₂ $2,6 \pm 0,73$ и СМП₂₀₁₃₋₂₀₂₁ $5,1 \pm 0,79$ соответственно, $p < 0,05$. На протяжении всего периода наблюдений заболеваемость населения СКТ бы-

ла ниже, чем ИКБ (СМП₂₀₀₃₋₂₀₂₁ $2,1 \pm 0,37^{0/}_{0000}$). В период 2012–2017 гг. интенсивность проявлений эпидемического процесса СКТ резко снизилась (СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ $1,5 \pm 0,43^{0/}_{0000}$). Эпидемиологический риск ИКБ и СКТ на территории субъекта был различен.

Заключение. В результате мониторинга эпидемического процесса с целью профилактики заболеваемости клещевыми инфекциями следует проводить акарицидные обработки территорий, адресность и объемы которых должны определяться в зависимости от риска заражения людей.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, клещевой риккетсиоз, сибирский клещевой тиф, заболеваемость.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Туранов А.О., Андаев Е.И., Никитин А.Я. Динамика и интенсивность эпидемического процесса иксодовых клещевых боррелиозов и Сибирского клещевого тифа в Восточном Забайкалье. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 18-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-18-28>

*Корреспонденцию адресовать:

Туранов Александр Олегович, 672000, Россия, г. Чита, ул. Ленинградская, д. 70, E-mail: turanoff@rambler.ru
© Туранов А.О. и др.

ORIGINAL RESEARCH

INCIDENCE AND TRENDS OF IXODID TICK-BORNE BORRELIOSIS AND SIBERIAN TICK TYPHUS IN THE EASTERN TRANSBAIKALIA

Alexander O. Turanov^{1*}, Evgeny I. Andaev², Alexey Ya. Nikitin²

¹Center for Hygiene and Epidemiology in the Eastern Transbaikalia, Chita, Russian Federation

²Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the trends and to assess long-term incidence of ixodid tick-borne borreliosis (ITB) and Siberian tick typhus (STT) in Eastern Transbaikalia for the improvement of preventive measures.

Materials and Methods. We carried out a retrospective analysis of ITB and STT incidence in different districts of the Eastern Transbaikalia during 2003–2021. Epidemic trends were characterised using linear regression equations.

Results. Average annual incidence of ITB in 2003–2021 was 4 cases per 100,000 population. Analysis of two periods (2003–2012 and 2013–2021) showed an increase in ITB incidence in 2013–2021 (5.1 ± 0.79 per 100,000 population) as compared to 2003–2012 (2.6 ± 0.73 per 100,000 population, $p < 0.05$). Within 2013–2021 period, there has been a statistically insignificant trend towards decreasing ITB incidence. The incidence of STT was lower than that of ITB and there was no

statistically significant trend towards change of this scenario (average annual incidence in 2003–2021 was 2.1 ± 0.37 per 100,000 population). Between 2012 and 2021, in particular before 2017, the incidence of STT reduced (average annual incidence in 2012–2021 was 1.5 ± 0.43 per 100,000 population). The epidemiological risk of ITB and STT varied across the distinct territories of Eastern Transbaikalia.

Conclusion. In order to prevent the incidence of tick-borne diseases, acaricide treatments should be regularly carried out. Amounts of such interventions should be determined depending on the risk of human infection.

Keywords: ixodid tick-borne borreliosis, tick-borne rickettsiosis, Siberian tick typhus, incidence.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Alexander O. Turanov, Evgeny I. Andaev, Alexey Ya. Nikitin. Incidence and trends of ixodid tick-borne borreliosis and Siberian tick typhus in the Eastern Transbaikalia. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 18–28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-18-28>

*Corresponding author:

Dr. Alexander O. Turanov, 70, Leningradskaya Street, Irkutsk, 672000, Russian Federation, E-mail: uranoff@rambler.ru
©Alexander O. Turanov, et al.

Введение

В Восточном Забайкалье распространены приуроченные к определенным типам ландшафтов природные очаги клещевого вирусного энцефалита (КВЭ), иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ), клещевого риккетсиоза (КР) – сибирского клещевого тифа (СКТ), основными переносчиками которых являются иксодовые клещи.

Описанию эпидемиологической ситуации по КВЭ в Восточном Забайкалье посвящена наша

предшествующая работа [1]. В этой статье рассмотрим бактериальные трансмиссивные инфекции – ИКБ и СКТ, представляющие серьезную проблему для краевой патологии.

ИКБ – группа трансмиссивных природно-очаговых инфекционных заболеваний, вызываемых боррелиями, относящимися к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* [2]. Эпидемически активные природные очаги ИКБ распространены повсеместно в европейской и азиат-

ской части Российской Федерации (РФ). Заболеваемость регистрируется стабильно и ежегодно в 67 субъектах страны на протяжении не менее 10 лет [3]. Преимущественное медицинское значение имеют возбудители *Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii*. Ареал возбудителей определяется областью распространения их основных переносчиков: таежного (*Ixodes persulcatus*) и лесного (*Ixodes ricinus*) клещей.

Сибирский клещевой тиф – облигатно-трансмиссивная природно-очаговая инфекция. СКТ распространен на территории 17 субъектов РФ, входящих в Уральский, Сибирский и Дальневосточный федеральные округа [4,5] и является инфекцией с высокой степенью локализации эпидемических проявлений [6]. Возбудитель болезни передается человеку преимущественно клещами из родов *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*) [4].

Цель исследования

Исследовать динамику и оценить интенсивность многолетней заболеваемости населения ИКБ и СКТ в различных муниципальных образованиях Забайкальского края за 2003–2021 гг. для организации адресных профилактических мероприятий.

Материал и методы

В качестве материала для ретроспективного эпидемиологического анализа послужили данные карт эпизоотолого-эпидемиологического обследования очага зоонозного заболевания, сведения формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период 2003–2021 гг. Кроме абсолютных и относительных показателей заболеваемости ИКБ и СКТ для характеристики эпидемического процесса использован расчет индекса повторяемости проявления болезни по каждому району – муниципальному образованию Забайкальского края. Индекс представляет отношение числа лет со случаями ее регистрации к периоду наблюдений.

Для характеристики динамики эпидемических проявлений ИКБ и СКТ за 2003–2021 гг. в Забайкальском крае построены уравнения, аппроксимирующие наилучшим образом динамику процесса, проведена оценка значимости (p) коэффициентов наклона (b) прямых линейной регрессии. Расчет среднемноголетних показате-

телей (СМП) заболеваемости и стандартных ошибок средней ($M \pm m$), доверительного интервала (ДИ) возможных ее изменений, уравнений линий регрессии проведен стандартными методами с использованием программы Excel.

Для деления муниципальных образований Забайкальского края по уровню заболеваемости на группы низкого, среднего и высокого эпидемиологического риска проявлений использован расчет 95% ДИ по СМП инцидентности ИКБ за 2013–2021 гг. и СКТ за 2012–2021 гг. Территории с заболеваемостью ниже или равной величине $M-t \times m$ отнесены к группе низкого риска (Г1). Субъекты с заболеваемостью, укладывающейся в границы от $M-t \times m$ до $M+t \times m$, формируют группу среднего эпидемиологического риска (Г2), а со значениями инцидентности, превышающими величину $M+t \times m$, – входят в группу высокого риска (Г3). Во всех этих уравнениях t – критерий Стьюдента по специальным таблицам для $p < 0,05$ и соответствующего числа степеней свободы. Кроме того, применен непараметрический метод оценки принадлежности отдельных визуально выпадающих значений к исследуемой совокупности [7].

Результаты и обсуждение

В Забайкальском крае в общей структуре заболеваемости инфекциями, передаваемыми клещами, за многолетний период 2003–2021 гг. доли КВЭ, ИКБ и КР составили 38,2%, 41,1% и 20,7% соответственно.

Иксодовые клещевые боррелиозы. В Забайкальском крае, согласно официальным статистическим данным, зарегистрировано 815 случаев ИКБ за период 2003–2021 гг. Ежегодно в анализируемый период выявляли в среднем 42,9 случаев. СМП заболеваемости ИКБ составил $4,0\text{‰}$ (в РФ – $4,7\text{‰}$). Максимальная инцидентность – $9,2\text{‰}$ (100 случаев) отмечена в 2016 г., минимальная – $0,7\text{‰}$ (7) – в 2005 г. Эпидемический процесс характеризовался чередованием подъемов и спадов заболеваемости, на графике отчетливо проявляются четыре пика – в 2006, 2012, 2016 и 2018 гг. (рисунк 1А).

Пространственная неравномерность эпидемического процесса ИКБ обусловлена ландшафтными и природно-климатическими особенностями территории края.

При сравнительной оценке заболеваемости населения края за 2003–2012 гг. и 2013–2021 гг. между ними выявлены статистически значи-

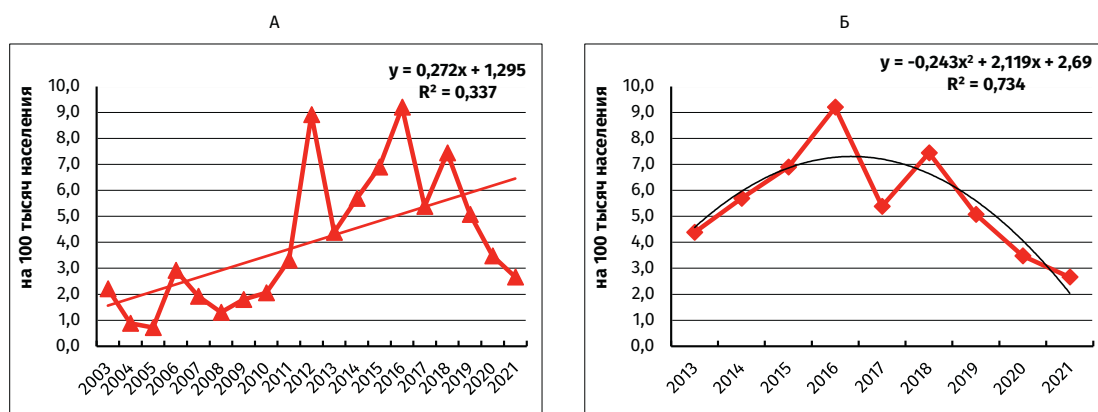


Рисунок 1.

Динамика заболеваемости ИКБ в Забайкальском крае (на 100 тысяч населения) за 2003–2021 гг. (А) и 2013–2021 гг. (Б).

Figure 1. Trends in ITB incidence in the Eastern Transbaikalia (per 100,000 population) and in the Russian Federation in 2003–2021 (A) and in 2013–2021 (B).

мые различия по инцидентности ИКБ: СМП_{2003–2012} $2,6 \pm 0,73$; СМП_{2013–2021} $5,1 \pm 0,79$ ($p < 0,05$). То есть, в последнее десятилетие заболеваемость ИКБ в Забайкальском крае выросла по сравнению с предшествующим периодом (рисунок 1А), в то время как заболеваемость КВЭ снизилась [1]. По данным за 2013–2021 гг., заболеваемость ИКБ снижается по параболической кривой (рисунок 1Б).

Для сравнительной оценки эпидемиологического риска по ИКБ в отдельных районах территории края проведена их дифференциация по

инцидентности СМП_{2013–2021} с выделением территорий низкого, среднего, высокого и очень высокого уровня заболеваемости (рисунок 2А, таблицы 1–3).

Взятый для анализа временной период 2013–2021 гг. позволяет проводить ретроспективную эпидемиологическую оценку обстановки по самым последним данным, что повышает актуальность и адресность рекомендаций профилактики инфекции. Группы низкого эпидемиологического риска (Г1) включает 16 муниципальных образований (в том числе, один

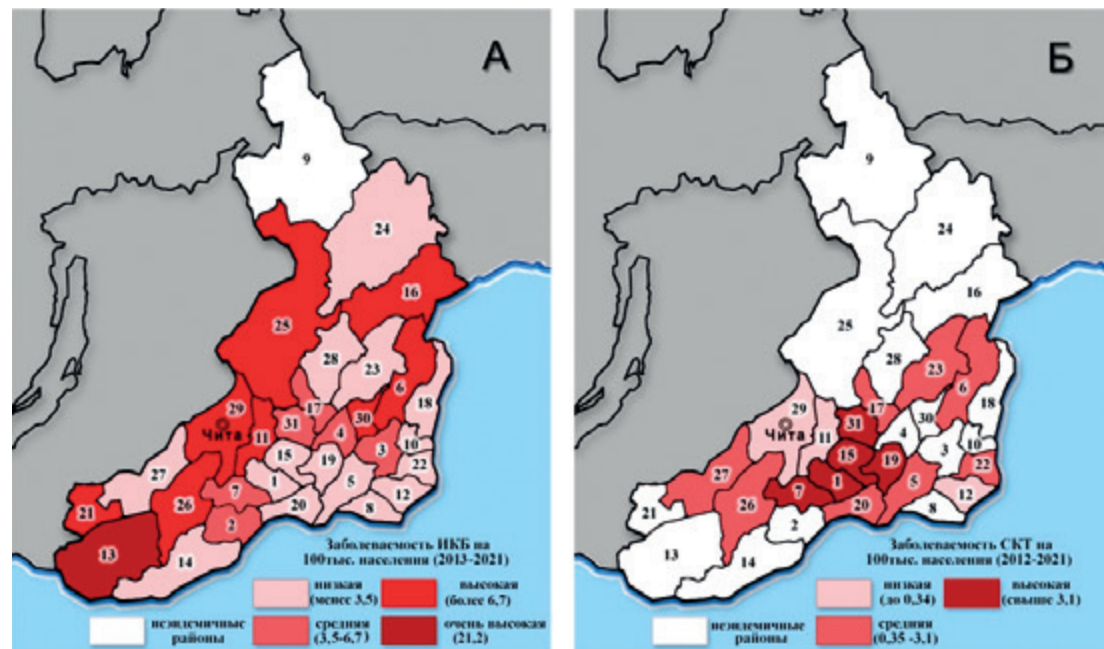


Рисунок 2.

Ранжирование муниципальных образований Забайкальского края по уровню заболеваемости ИКБ (А) и СКТ (Б) за 2013–2021 гг.

Figure 2. Ranking of Eastern Transbaikalia districts by ixodid tick-borne borreliosis (A) and Siberian tick typhus incidence rates (B) in 2013–2021.

Примечание: цифрами обозначены районы: 1 – Агинский, 2 – Акшинский, 3 – Александрово-Заводский, 4 – Бaleyский, 5 – Борзинский, 6 – Газимуро-Заводский, 7 – Дульдургинский, 8 – Забайкальский, 9 – Каларский, 10 – Калганский, 11 – Карымский, 12 – Краснокаменский, 13 – Красночикойский, 14 – Кыринский, 15 – Могойтуйский, 16 – Могочинский, 17 – Нерчинский, 18 – Нерчинско-Заводский, 19 – Оловянинский, 20 – Ононский, 21 – Петровск-Забайкальский, 22 – Приаргунский, 23 – Сретенский, 24 – Тунгиро-Олекминский, 25 – Тунгокоченский, 26 – Улетовский, 27 – Хилокский, 28 – Чернышевский, 29 – Читинский, 30 – Шелопугинский, 31 – Шилкинский.

Districts: 1 – Aginsky, 2 – Akshinsky, 3 – Alexandrovo-Zavodsky, 4 – Baley, 5 – Borzinsky, 6 – Gazimuro-Zavodsky, 7 – Duldurginsky, 8 – Zabaikalsky, 9 – Kalarsky, 10 – Kalgansky, 11 – Karymsky, 12 – Krasnokamenskiy, 13 – Krasnochikoy, 14 – Kyrinsky, 15 – Mogoituisky, 16 – Mogochinsky, 17 – Nerchinsky, 18 – Nerchinsk-Zavodsky, 19 – Olovyaninsky, 20 – Ononsky, 21 – Petrovsk-Zabaikalsky, 22 – Priargunsky, 23 – Sretensky, 24 – Tungiro-Olekminsky, 25 – Tungokochensky, 26 – Uletovsky, 27 – Khiloksky, 28 – Chernyshevsky, 29 – Chitinsky, 30 – Shelopuginsky, 31 – Shilkinsky.

неэндемичный район – Каларский) с инцидентностью ИКБ до $3,5\%_{0000}$; среднего (Г2) – 6 муниципальных образований с инцидентностью от 3,6 до $6,7\%_{0000}$; высокого (Г3) – 9 муниципальных образований с инцидентностью $6,8\%_{0000}$ и выше. Причем из группы Г3 статистически значимо ($p < 0,001$) выделился район с очень высоким уровнем заболеваемости (Г4) – Красночикойский, где СМП инцидентности ИКБ составил $21,2\%_{0000}$ (таблицы 1–3, рисунок 2А).

СМП₂₀₁₃₋₂₀₂₁ инцидентности для группы Г1 составил $1,8 \pm 0,26\%_{0000}$, причем случаи болезни регистрировались не каждый год (от одного до четырех за 10 лет). Исключением является Агинский район, где зарегистрировано восемь

случаев ИКБ в течение девяти лет, и Тунгиро-Олекминский район с отсутствием заболеваемости (таблица 1).

СМП₂₀₁₃₋₂₀₂₁ инцидентности для группы Г2 составил $5,4 \pm 0,39\%_{0000}$, при индексе регистрации инфекции в среднем $0,5 \pm 0,09$ (таблица 2).

В группу высокого и очень высокого эпидемиологического риска (Г3 и Г4) вошло 10 муниципальных образований (таблица 3). Уровень инцидентности ИКБ в этих районах выше: $6,8\%_{0000}$. На их долю приходится 82,6% случаев краевой патологии ИКБ (448 из 542), что предполагает необходимость усиленного эпидемиологического надзора за ИКБ на этих территориях, совершенствование всего комплекса мер

Таблица 1.

Территории с низким уровнем заболеваемости ($< 3,5\%_{0000}$) ИКБ в Забайкальском крае в 2013–2021 гг.

Table 1.

Districts of Eastern Transbaikalia with a low average annual incidence of ITB (< 3.5 per 100,000 population) in 2013–2021.

№	Муниципальное образование / Districts	Число заболевших / Number of cases	СМП ($\%_{0000}$) / Annual incidence rates 2013-2021	Показатель повторяемости / Repeatability indicator
1	Агинский <i>Aginsky</i>	8	$3,3 \pm 0,36$	0,8
2	Борзинский <i>Borzinsky</i>	3	$1,0 \pm 0,57$	0,2
3	Забайкальский <i>Zabaikalsky</i>	2	$1,3 \pm 0,77$	0,2
4	Каларский <i>Kalarsky</i>	0	Неэндемичен Not endemic	0
5	Кыринский <i>Kyrinsky</i>	2	$2,3 \pm 1,29$	0,2
6	Сретенский <i>Sretensky</i>	4	$3,0 \pm 1,21$	0,3
7	Чернышевский <i>Chernyshevsky</i>	5	$2,2 \pm 0,75$	0,4
8	Оловянинский <i>Olovyanninsky</i>	5	$2,1 \pm 0,83$	0,3
9	Ононский <i>Ononsky</i>	2	$3,3 \pm 2,67$	0,1
10	Приаргунский <i>Priargunsky</i>	2	$1,6 \pm 0,84$	0,2
11	Калганский <i>Kalgansky</i>	1	$2,1 \pm 0,68$	0,1
12	Краснокаменский <i>Krasnokamenskiy</i>	3	$0,8 \pm 0,30$	0,3
13	Нерчинско-Заводский <i>Nerchinsk-Zavodsky</i>	2	$2,8 \pm 1,72$	0,2
14	Хилокский <i>Khiloksky</i>	4	$2,0 \pm 0,93$	0,3
15	Могойтуйский <i>Mogoituisky</i>	2	$1,1 \pm 0,63$	0,2
16	Тунгиро-Олекминский <i>Tungiro-Olekminsky</i>	0	0,0	0
Среднее: $1,8 \pm 0,26\%_{0000}$ Average: $1,8 \pm 0,26\%_{0000}$				

№	Муниципальное образование / Districts	Число заболевших / Number of cases	СМП (°/10000) / Annual incidence rates 2013-2021	Показатель повторяемости / Repeatability indicator
1	Александрово-Заводский Alexandrovo-Zavodsky	2	3,8 ± 2,17	0,2
2	Балейский Baleysky	10	6,0 ± 1,89	0,7
3	Нерчинский Nerchinsky	12	6,3 ± 2,07	0,6
4	Шилкинский Shilkinsky	16	5,0 ± 1,21	0,8
5	Акшинский Akshinsky	4	6,1 ± 2,87	0,3
6	Дульдургинский Duldurginsky	5	4,9 ± 2,60	0,3
Среднее: 5,4 ± 0,39°/10000 Average: 5,4 ± 0,39°/10000				

Таблица 2.

Территории со средним уровнем заболеваемости (3,5–6,7°/10000) ИКБ в Забайкальском крае в 2013–2021 гг.

Table 2.

Districts of Eastern Transbaikalia with a moderate average annual incidence of ITB (3.5 – 6.7 per 100,000 population) in 2013–2021

№ п/п	Муниципальное образование / Districts	Число заболевших / Number of cases	СМП (°/10000) / Annual incidence rates 2013-2021	Показатель повторяемости / Repeatability indicator
1	Могочинский Mogochinsky	13	7,4 ± 2,21	0,7
2	Шелопугинский Shelopuginsky	6	13,0 ± 5,40	0,3
3	Улетовский Uletovsky	10	7,3 ± 2,25	0,4
4	Газимуро-Заводский Gazimuro-Zavodsky	5	8,0 ± 2,83	0,4
5	Петровск-Забайкальский Petrovsk-Zabaikalsky	30	10,8 ± 2,60	0,9
6	Тунгокоченский Tungokochensky	6	8,3 ± 2,97	0,4
7	Карымский Karymsky	24	8,4 ± 1,66	0,9
8	Читинский Chitinsky	58	8,6 ± 2,47	1,0
9	г. Чита Chita	265	9,8 ± 1,09	1,0
Среднее: 9,1 ± 0,61°/10000 Average: 9,1 ± 0,61°/10000				
Район с очень высоким уровнем заболеваемости District with extremely high incidence of ITB				
1	Красночикийский Krasnochikoysky	31	21,2 ± 5,69	0,9
Всего по Забайкальскому краю Total in the Eastern Transbaikalia		542	5,1 ± 0,79	1,0

Таблица 3.

Территории с высоким уровнем заболеваемости (> 6,7°/10000) ИКБ в Забайкальском крае в 2013–2021 гг.

Table 3.

Districts of Eastern Transbaikalia with a high average annual incidence of ITB (> 6.7 per 100,000 population) in 2013–2021.

профилактики бактериальных инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Средняя инцидентность ИКБ для муниципальных образований группы ГЗ равна $9,1 \pm 0,61\text{‰}$. В этой связи требует особого анализа ситуация в Красночикойском районе, где инцидентность ИКБ в 2 раза выше, чем в остальных муниципальных образованиях ГЗ – $21,2 \pm 5,69\text{‰}$. Для контроля эпидемиологической обстановки в этих муниципальных образованиях важно и то, что во всех районах из групп ГЗ и Г4, кроме Тунгооченского, отсутствует значимое снижение заболеваемости ИКБ.

Сибирский клещевой тиф. Природные очаги СКТ расположены в горно-таежно-лесостепной и степной зонах Забайкальского края на территории 22 муниципальных образований. За 2003–2021 гг. СКТ заболело 411 человек. Ежегодно в среднем выявляли 21,6 больных. Случаи СКТ зарегистрированы в 21 муниципальном образовании и г. Чите. За один эпидемический сезон случаи СКТ фиксировали на территории от четырех (2005 г.) до 11 (2007, 2009 гг.) муниципальных образований края.

На протяжении всего периода наблюдения заболеваемость населения СКТ была ниже, чем ИКБ. Как и при других клещевых инфекциях, эпидемические проявления СКТ характеризовались подъемами и снижением, а также пространственной неравномерностью, что проявляется отличиями по повторяемости и инцидентности болезни между муниципальными образованиями края. В отличие от ИКБ, инцидентность которой в 2003–2012 гг. возрастала, заболеваемость СКТ характеризовалась стабильным уровнем (СМП₂₀₀₃₋₂₀₂₁ инцидентности $2,1 \pm 0,37\text{‰}$) (рисунок 3А).

Индекс повторяемости выявления больных изменялся в муниципальных образованиях края за 2003–2021 гг. от 0,05 до 0,73. В 11 муницип-

ципальных образованиях за 2003–2021 гг. выявляли по одному-двум больным: Бaleyский, Александрo-Заводский, Забайкальский, Краснокаменский, Акшинский, Нерчинский, Газимуро-Заводский, Хилокский, Калганский, Карымский, Улетовский районы.

Однако с 2012 г. эпидемический процесс СКТ стал резко снижаться (СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ инцидентности $1,5 \pm 0,43\text{‰}$), что продолжалось до 2017 г. (рисунок 3Б). Затем наступил период стабилизации заболеваемости на более низком ее уровне с колебаниями от $0,3\text{‰}$ (2021г.) до $0,8\text{‰}$ (2019 г.).

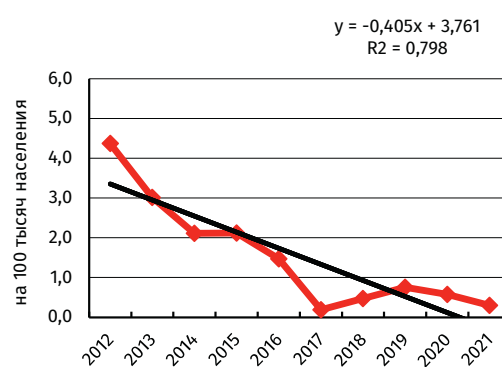
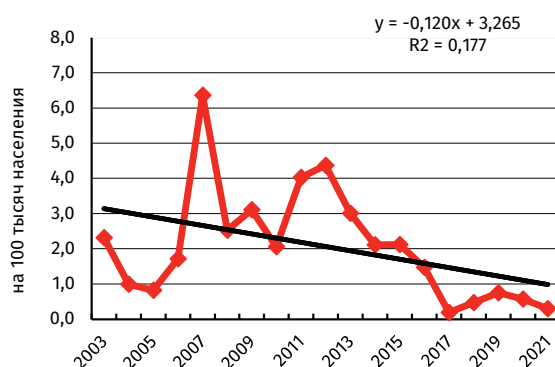
Для сравнительной оценки риска эпидемической опасности по СКТ в отдельных муниципальных образованиях Забайкальского края выбран период 2012–2021 гг. (чтобы рекомендации по профилактике инфекции были максимально актуализированы) и проведена их дифференциация по СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ инцидентности с выделением территорий низкого, среднего и высокого уровня заболеваемости (рисунок 2Б).

При этом установлено, что 19 муниципальных образований составили группу с низким уровнем заболеваемости (Г1) (инцидентность меньше или равна $0,34\text{‰}$; СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ $0,05 \pm 0,03\text{‰}$); 8 муниципальных образований вошли в группу со средним уровнем заболеваемости (Г2) (инцидентность от $0,34\text{‰}$ до $3,1\text{‰}$; СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ инцидентности $0,86 \pm 0,119\text{‰}$); 5 муниципальных образований – в группу с высоким уровнем заболеваемости (Г3) (инцидентность выше $3,1\text{‰}$; СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ инцидентности $9,5 \pm 2,17\text{‰}$). Всего за 2012–2021 гг. в Забайкальском крае выявлено 167 случаев СКТ, то есть на 68% меньше, чем за предыдущие девять лет (244). Характеристики отдельных муниципальных образований по уровню заболеваемости СКТ за 2012–2021 гг. приведены в таблицах 4–6.

Рисунок 3.

Динамика заболеваемости СКТ в Забайкальском крае (на 100 тысяч населения) за 2003–2021 гг. (А) и 2012–2021 гг. (Б).

Figure 3.
Incidence of STT (per 100,000 population) in the Eastern Transbaikalia in 2003–2021 (A) and in 2012–2021 (B).



№ п/п	Муниципальное образование / <i>Districts</i>	Число заболевших / <i>Number of cases</i>	СМП (°/10000) / <i>Annual incidence rates</i>	Показатель повторяемости / <i>Repeatability indicator</i>
1	Акшинский <i>Akshinsky</i>	0	0,0	0
2	Балейский <i>Baleysky</i>	0	0,0	0
3	Александрово-Заводский <i>Alexandrovo-Zavodsky</i>	0	0,0	0
4	Забайкальский <i>Zabaikalsky</i>	0	0,0	0
5	Каларский <i>Kalarsky</i>	0	0,0	0
6	Калганский <i>Kalgansky</i>	0	0,0	0
7	Карымский <i>Karymsky</i>	1	0,3 ± 0,28	0,1
8	Краснокаменский <i>Krasnokamenskiy</i>	1	0,2 ± 0,16	0,1
9	Красночикойский <i>Krasnochikoysky</i>	0	0,0	0
10	Кыринский <i>Kyrinsky</i>	0	0,0	0
11	Могочинский <i>Mogochinsky</i>	0	0,0	0
12	Нерчинско-Заводский <i>Nerchinsk-Zavodsky</i>	0	0,0	0
13	Петровск-Забайкальский <i>Petrovsk-Zabaikalsky</i>	0	0,0	0
14	Тунгиро-Олекминский <i>Tungiro-Olekminsky</i>	0	0,0	0
15	Тунгокоченский <i>Tungokochensky</i>	0	0,0	0
16	Чернышевский <i>Chernyshevsky</i>	0	0,0	0
17	Чита <i>Chita</i>	10	0,3 ± 0,10	0,6
18	Читинский <i>Chitinsky</i>	1	0,2 ± 0,15	0,1
19	Шелопугинский <i>Shelopuginsky</i>	0	0,0	0
Среднее: 0,05 ± 0,025°/10000 Average: 0,05 ± 0,025°/10000				

Таблица 4.
Территории с низким
уровнем заболева-
емости (<0,34 °/10000)
СКТ в Забайкальском
крае в 2013–2021 гг.

Table 4.
Districts of Eastern
Transbaikalia with a
low average annual
incidence of STT
(< 0.34 per 100,000
population) in
2013–2021

Таблица 5.
Территории со средним уровнем заболеваемости (0,34–3,1 ‰/10000) СКТ в Забайкальском крае в 2013–2021 гг.

Table 5.
Districts of Eastern Transbaikalia with a moderate average annual incidence of STT (0.34–3.1 per 100,000 population) in 2013–2021

№ п/п	Муниципальное образование / Districts	Число заболевших / Number of cases	СМП (‰/10000) / Annual incidence rates	Показатель повторяемости / Repeatability indicator
1	Борзинский Borzinsky	4	0,8 ± 0,82	0,1
2	Газимуро-Заводский Gazimuro-Zavodsky	1	1,2±1,15	0,1
3	Нерчинский Nerchinsky	2	0,7±0,71	0,1
4	Ононский Ononsky	1	1,0±0,95	0,1
5	Приаргунский Priargunsky	3	1,4±1,39	0,1
6	Сретенский Sretensky	1	0,5±0,45	0,1
7	Улетовский Uletovsky	2	0,9±0,60	0,2
8	Хилокский Khiloksky	1	0,4±0,36	0,1
Среднее: 0,86 ± 0,119‰/10000 Average: 0,86 ± 0,119‰/10000				

Таблица 6.
Территории с высоким уровнем заболеваемости (>3,1 ‰/10000) СКТ в Забайкальском крае в 2013–2021 гг.

Table 6.
Districts of Eastern Transbaikalia with a high average annual incidence of STT (> 3.1 per 100,000 population) in 2013–2021

№ п/п	Муниципальное образование / Districts	Число заболевших / Number of cases	СМП (‰/10000) / Annual incidence rates	Показатель повторяемости / Repeatability indicator
1	Борзинский Borzinsky	4	0,8 ± 0,82	0,1
2	Газимуро-Заводский Gazimuro-Zavodsky	1	1,2±1,15	0,1
3	Нерчинский Nerchinsky	2	0,7±0,71	0,1
4	Ононский Ononsky	1	1,0±0,95	0,1
5	Приаргунский Priargunsky	3	1,4±1,39	0,1
6	Сретенский Sretensky	1	0,5±0,45	0,1
7	Улетовский Uletovsky	2	0,9±0,60	0,2
8	Хилокский Khiloksky	1	0,4±0,36	0,1
Среднее: 0,86 ± 0,119‰/10000 Average: 0,86 ± 0,119‰/10000				

Наиболее эпидемически опасными являются пять муниципальных образований (Оловянинский – СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ 5,1±1,88‰/10000, Могойтуйский – СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ 14,0±5,22‰/10000, Дульдургинский – СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ 9,9±5,20‰/10000, Агинский – СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ 14,4±5,52‰/10000 и Шилкинский – СМП₂₀₁₂₋₂₀₂₁ 4,0±1,08‰/10000), они все расположены в основном в степной зоне в центральной части Забайкальского края.

На долю муниципальных образований группы ГЗ приходится 83,2% от числа всех случаев СКТ в крае за 2012–2021 гг. Анализ динамики изменения инцидентности СКТ за 2012–2021 гг. показывает, что в четырех муниципальных образованиях из группы ГЗ наблюдается статистически значимый тренд к снижению заболеваемости: Агинский (p<0,001), Дульдургинский (p<0,01), Могойтуйский (p<0,05), Оловянинский (p<0,05).

муниципальные образования. Причем СКТ не регистрировали в Дульдургинском муниципальном образовании пять последних лет, а в Оловянинском – четыре года. И только в Шилкинском муниципальном образовании с наименьшей в группе ГЗ заболеваемостью (таблица 4) статистически значимый тренд к снижению инцидентности СКТ отсутствовал.

Одним из факторов, оказавших возможное влияние на снижение числа регистрируемых случаев ИКБ и СКТ в два последних года, является продолжающаяся пандемия COVID-19.

Заключение

Проявления эпидемического процесса ИКБ на территории Забайкальского края в современный период характеризуются чередованием периодов подъемов и снижения заболеваемости. Сравнительный анализ двух периодов (2003–2012 гг. и 2013–2021 гг.) свидетельству-

ет о росте заболеваемости ИКБ в последнее десятилетие. Наиболее активные эпидемические проявления ИКБ установлены на территории восьми муниципальных образований, составивших группу высокого эпидемиологического риска со стабильным уровнем заболеваемости ИКБ (за исключением Тунгокоченского района). Очень высокий уровень заболеваемости ИКБ сохраняется в Красночикойском районе.

Динамика заболеваемости населения СКТ, в отличие от ИКБ, характеризуется стабильным уровнем инцидентности до 2012 г. с резким снижением с 2012 г. с последующей (с 2017 г.) стабилизацией заболеваемости на более низком ее уровне.

В результате мониторинга эпидемического процесса с целью профилактики заболеваемости клещевыми инфекциями следует проводить акарицидные обработки территорий, адресность и объемы которых должны определяться в зависимости от риска заражения людей.

Литература :

1. Туранов А.О., Никитин А.Я., Андаев Е.И., Балахонов С.В., Шашина Н.И. Дифференциация территории Забайкальского края по заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;2:108-114. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-108-114>
2. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. *Клещевые трансмиссивные инфекции*. Новосибирск: Наука, 2015. 224 с.
3. Рудакова С.А., Пеневская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2020 гг. и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021;2:52-61. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>
4. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Транквилевский Д.В., Пакскина Н.Д., Савельев Д.А., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Кумпан Л.В., Пеневская Н.А. Особенности эпидемической ситуации по сибирскому клещевому тифу и другим клещевым риккетсиозам в Российской Федерации, прогноз на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;1:89-97. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-89-97>
5. Штрек С.В., Рудаков Н.В., Пеневская Н.А., Савельев Д.А., Блох А.И. Многолетняя динамика и интенсивность эпидемического процесса сибирского клещевого тифа в федеральных округах и субъектах Российской Федерации в период 2002–2018 гг. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(3):68-77.
6. Никитин А.Я., Носков А.К., Андаев Е.И., Балахонов С.В., Погодаева М.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому риккетсиозу в Сибирском федеральном округе. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018;1:94-97. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-94-97>
7. Рудаков Н.В., Пеневская Н.А., Савельев Д.А., Рудакова С.А., Штрек С.В., Андаев Е.И., Балахонов С.В. Дифференциация эндемичных территорий по уровням заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями как основа выбора стратегии и тактики профилактики. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2019;12:56-61. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-56-61>

References:

1. Turanov AO, Nikitin AY, Andaev EI, Balakhonov SV, Shashina NI. Differentiation of Transbaikalian Territory by Tick-Borne Viral Encephalitis Incidence. *Problems of particularly dangerous infections*. 2020;2:108-114. (In Russ). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-108-114>
2. Zlobin VI, Rudakov NV, Malov IV. *Kleshchevye transmissivnye infektsii*. Novosibirsk: Nauka; 2015. 224 p. (In Russ).
3. Rudakova SA, Penevskaya NA, Blokh AI, Rudakov NV, Trankvilevskiy DV, Savelev DA, Teslova OE, Kaneshova NE. Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Russian Federation in 2010-2020 and Prognosis for 2021. *Problems of particularly dangerous infections*. 2021;2:52-61. (In Russ). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>
4. Rudakov NV, Shpyunov SN, Trankvilevsky DV, Paksina ND, Savel'ev DA, Samoylenko IE, Reshetnikova TA, Kumpan LV, Pen'evskaya NA. Features of the Epidemiological Situation on Siberian Tick Typhus and other Tick-Borne Rickettsioses in the Russian Federation, Prognosis for 2019. *Problems of particularly dangerous infections*. 2019;1:89-97. (In Russ). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-89-97>
5. Shtrek SV, Rudakov NV, Penjevskaya NA, Saveliev DA, Blokh AI. Long-term dynamics and epidemic intensity of Siberian tick typhus in federal districts and regions of Russian Federation during 2002-2018. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(3):68-77. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-68-76>
6. Nikitin AY, Noskov AK, Andaev EI, Balakhonov SV, Pogodaeva MV. Epidemiological Situation on Tick-Borne Rickettsiosis in the Siberian Federal District. *Problems of particularly dangerous infections*. 2018;1:94-97. (In Russ). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-94-97>
7. Rudakov NV, Penjevskaya NA, Saveliev DA, Rudakova SA, Shtrek CV, Andaev EI, Balakhonov SV. Differentiation of endemic areas by incidence rates of tick-borne infectious diseases as the basis for choosing prevention strategy and tactics. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2019;(12):56-61. (In Russ). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-56-61>

Сведения об авторах

Туранов Александр Олегович, главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае» (672000, Россия, г. Чита, ул. Ленинградская, д. 70).

Вклад в статью: сбор данных, анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-2055-1646

Андаев Евгений Иванович, доктор медицинских наук, заместитель директора ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» (664047, Россия, г. Иркутск, ул. Триллсера, д. 78).

Вклад в статью: концепция дизайна исследования, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-6612-479X

Никитин Алексей Яковлевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник зоолого-паразитологического отдела ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» (664047, Россия, г. Иркутск, ул. Триллсера, д. 78).

Вклад в статью: анализ данных, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-3918-7832

Статья поступила: 23.03.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CCBY 4.0.

Authors

Dr. Alexander O. Turanov, MD, Chief Physician, Center of Hygiene and Epidemiology in the Eastern Transbaikalia (70, Leningradskaya Street, Chita, 672000, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-2055-1646

Dr. Evgeny I. Andaev, MD, DSc, Deputy Chief Executive Officer, Irkutsk Anti-Plague Institute Research of Siberia and Far East (78, Trilissera Street, Irkutsk, 664047, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-6612-479X

Dr. Alexey Ya. Nikitin, DSc, Leading Research Fellow, Department of Zoology and Parasitology, Irkutsk Anti-Plague Institute Research of Siberia and Far East (78, Trilissera Street, Irkutsk, 664047, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3918-7832

Received: 23.03.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК (616.1-06:578.843.1):613.2
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-29-44>

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

СЛЕСАРЕВА Т.А.^{2*}, ГРУЗДЕВА О.В.^{1,3}, ТАРАСОВА О.Л.³, КУЗЬМИНА А.А.^{1,2}, АЛЕКСЕЕНКО А.В.², БЫКОВА И.С.², ИВАНОВ В.И.³, БАРБАРАШ О.Л.^{1,3}

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

²ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Исследовать связь индекса массы тела (ИМТ) с тяжестью течения коронавирусной инфекции у пациентов кардиологического профиля.

Материалы и методы. В исследование включены 283 пациента, с подтверждённым диагнозом новая коронавирусная инфекция. Степень тяжести инфекции определялась в соответствии с ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)», а степень дыхательной недостаточности – на основании показателей газового состава крови и насыщения гемоглобина кислородом. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по методу Кетле и верифицировали степень избыточной массы, используя классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997).

Результаты. Сравнение ИМТ у пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19 не показало статистически значимых различий. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением чаще имели осложнения в виде дыхательной недостаточности (ДН), а медианное значение по ИМТ увеличивалось вместе со степенью ДН, так, среди пациентов с ДН 3 степени медиана по ИМТ составила 28,7 для мужчин и 34,2 для женщин, тогда как среди больных с ДН 1 степени данный показатель был 26,1 для муж-

чин и 31,2 для женщин. У умерших пациентов ИМТ был значимо выше, чем у выживших – 31,1 и 27,2 соответственно. После исключения из групп сравнения пациентов с ХСН 3 и 4 ФК для устранения влияния наличия кардиогенных отеков, ИМТ между умершими и выжившими оставалось различным – 28,4 и 26,3 соответственно. В результате проведения логистического регрессионного анализа было установлено, что ИМТ в качестве единственного прогностического маркера имеет низкую релевантность (ОШ – 0,66), однако добавление этого показателя в модель, построенную на основании степени тяжести течения и степени ДН (ОШ – 3,4), существенно повышало долю правильно распознаваемых случаев летального исхода (ОШ – 4,4).

Заключение. Пациенты с большим значением ИМТ чаще имеют тяжелое клиническое течение COVID-19 и неблагоприятный исход болезни. Данный параметр может быть использован как дополнительный критерий в стратификации риска тяжелого течения инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, ожирение, ИМТ, степень тяжести

Конфликт интересов

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

Для цитирования:

Слесарева Т.А., Груздева О.В., Тарасова О.Л., Кузьмина А.А., Алексеенко А.В., Быкова И.С., Иванов В.И., Барбараш О.Л. Индекс массы тела как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 29-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-29-44>

*Корреспонденцию адресовать:

Слесарева Тамара Александровна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, E-mail: soloveva081296@mail.ru
© Слесарева Т.А. и др.

Источник финансирования

Тема НИР № 0419-2022-0002 (период выполнения 2022–2026 гг.). Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундамен-

тальных, клинических эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (научный руководитель – академик РАН О. Л. Барбараш). № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022.

ORIGINAL RESEARCH

BODY MASS INDEX AS PREDICTOR OF RESPIRATORY FAILURE AND FATAL OUTCOME IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Tamara A. Slesareva^{2*}, Olga V. Gruzdeva^{1,3}, Olga L. Tarasova³, Anastasia A. Kuzmina^{1,2}, Alexey V. Alekseenko², Irina S. Bykova², Vadim I. Ivanov³, Olga L. Barbarash^{1,3}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

²Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►**Abstract**

Aim. To investigate the association between body mass index (BMI) and the severity of COVID-19, respiratory failure, and fatal outcome in patients with cardiovascular disease.

Materials and Methods. The study included 283 patients with confirmed COVID-19. COVID-19 severity was determined according to the Russian National Guidelines for the Prevention, Diagnostics, and Treatment of COVID-19. The degree of respiratory failure was defined according to the oxygen saturation. BMI was determined by the Quetelet's index, whereas overweight and obesity were diagnosed in accordance with the World Health Organization classification.

Results. Comparison of BMI in patients with mild, moderate, and severe COVID-19 did not show statistically significant differences, although patients with overweight and obesity had a higher frequency of respiratory failure. Further, grade 3 (severe) respiratory failure had average BMI of 28.7 kg/m² (men) and 34.2 kg/m² (women), while those with grade 1 (mild) respiratory failure had average BMI of 26.1 kg/m² (men) and 31.2 kg/m² (women). In keeping with these findings, patients with a fatal outcome had higher BMI than those with a favorable out-

come (31.1 kg/m² and 27.2 kg/m², respectively). After an adjustment for the chronic heart failure, BMI between the patients with a fatal and favourable outcome remained different (28.4 kg/m² and 26.3 kg/m², respectively). Logistic regression analysis showed that BMI itself had low prognostic significance, yet it became higher if combined with a COVID-19 severity and degree of respiratory failure.

Conclusion. Patients with a high BMI are more likely to have a severe respiratory failure and fatal outcome. Therefore, this parameter can be used as an additional factor for the risk stratification.

Keywords: COVID-19, obesity, BMI, severity.

Conflict of Interest

None declared

Funding

This research was funded by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0419-2022-0002 «Basic, clinical, and epidemiological mechanisms of cardiovascular disease and healthcare technologies in Siberian industrial region in the development of innovative models for the risk management of cardiovascular disease and its comorbidities».

For citation:

Tamara A. Slesareva, Olga V. Gruzdeva, Olga L. Tarasova, Anastasia A. Kuzmina, Alexey V. Alekseenko, Irina S. Bykova, Vadim I. Ivanov, Olga L. Barbarash. Body mass index as a predictor of the severity of coronavirus infection in patients with cardiovascular pathology. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 29-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-29-44>

***Corresponding author:**

Tamara A. Slesareva, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: soloveva081296@mail.ru

© Tamara A. Slesareva, et al.

Введение

Новая коронавирусная инфекция, получившая глобальное распространение и вызвавшая множество смертей по всему миру, имеет ряд особенностей, которые выделяют данную болезнь из других респираторных вирусных заболеваний. В частности, поражение заведомо ослабленных слоев населения – людей в пожилом возрасте и имеющих хронические заболевания различных органов и систем. Последние научные данные подтверждают, что у пациентов с метаболическим синдромом, в том числе ожирением (включая молодых людей), госпитализированных с COVID-19, значительно чаще наблюдались тяжелые варианты течения и неблагоприятного исхода болезни [1].

Согласно последнему докладу ВОЗ, посвященному проблеме ожирения в Европейском регионе, распространенность избыточной массы тела и ожирения достигла масштабов эпидемии и продолжает расти, так, 59% взрослого населения и практически каждый третий ребенок (29% мальчиков и 27% девочек) живут с лишним весом [2]. Известно, что ожирение является фактором риска развития многих неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет, болезни сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и онкологические заболевания [3]. Однако с возникновением эпидемий азиатского и гонконгского гриппа в прошлом веке, а также пандемии COVID-19, ожирение стало рассматриваться как фактор риска и инфекционных болезней. Согласно данным из международного регистра АКТИВ, созданного в Евразийском регионе для оценки влияния полиморбидности пациентов на развитие тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, ожирение являлось второй по частоте встречаемости коморбидной патологией, им страдало 35% пациентов, включенных в исследование [4].

На сегодняшний день основанием для постановки диагноза ожирение используется критерий – индекс массы тела, полученный путем отношения массы тела пациента к квадрату роста в сантиметрах [5]. Использование индекса Кетле как показателя наличия или отсутствия ожирения является быстрым и дешевым методом, который легко использовать для стратификации риска осложнений у пациента с новой коронавирусной инфекцией.

На текущий момент имеется очень мало работ, посвященных использованию ИМТ как

предиктора тяжелого течения COVID-19, а имеющиеся исследования не исключают вклада половозрастных характеристик пациента, а также основных заболеваний, влияющих на значение ИМТ. Недостаточно изучен вопрос и о роли избыточной массы тела и ожирения в развитии дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19.

Цель исследования

Исследовать связь ИМТ с тяжестью течения коронавирусной инфекции у пациентов кардиологического профиля.

Материал и методы

В исследование были включены 283 пациента с коронавирусной инфекцией разной степени тяжести, в возрасте от 18 до 95 лет, проходивших лечение в отделении для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и COVID-19 на базе ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша». Среди включенных пациентов преобладали мужчины, медианный возраст которых составил 66 [59; 72] лет, женщин – 73 [66; 80], более 50% пациентов были пожилыми и имели возрастной диапазон 60–74 года.

У всех пациентов COVID-19 протекал на фоне хронических сердечно-сосудистых заболеваний: ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлена у 132 человека (46,5%), фибрилляция предсердий – 130 человек (46%), артериальная гипертензия (АГ) – 65 человек (22,9%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 90 человек (31,8%), сахарный диабет 2-го типа – 73 человека (25,7%), пороки сердца были у 24 человек (8,5%), онкологические заболевания – у 27 человек (9,6%).

Во время нахождения в инфекционном отделении острая коронарная патология развилась у 98 человек (41,9 %): у 60 человек (28,3 %) – острый инфаркт миокарда, у 38 человек (13,6%) – нестабильная стенокардия.

Диагноз устанавливался на основании обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и клинических проявлений. Тяжесть течения определялась лечащим врачом по клинико-лабораторным показателям в соответствии с действующими на тот момент Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)».

Степень дыхательной недостаточности диагностировалась на основании показателей газового состава крови и насыщения гемоглобина кислородом.

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по методу Кетле и верифицировали степень избыточной массы, используя классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997). В I группу (нормальная масса тела – ИМТ <25) вошли 60 пациентов (21,2%); II группу (избыточная масса тела – ИМТ 25–29,9) составили 97 пациентов (34,3%), III группу (ожирение I степени ИМТ 30–34,9) – 80 пациентов (28,3%), IV группу (ожирение II степени ИМТ 35–39,9) – 26 пациентов (9,2%), V группу (ожирение III степени ИМТ > 40) – 20 пациентов (7%). Таким образом, различная степень ожирения встречалась у 126 (44,5%) пациентов, а ожирение II и III у 46 человек (16,2%).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета статистических методов программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы и 25% и 75% процентиля: Me [25%; 75%]. Для оценки различий количественных признаков при сравнении более двух независимых групп с отличным от нормального распределения был использован непараметрический критерий Краскала-Уоллиса и медианный тест, при парном сравнении – U-тест Манна-Уитни. Для определения взаимосвязи между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ (Спирмена). Прогностическое значение изучаемых показателей оценивали с помощью метода бинарной логистической регрессии. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что из всей выборки больных

9% (27 человек) переносили новую коронавирусную инфекцию в легкой степени, 69% (194 человека) – в среднетяжелой степени и 22% – в тяжелой и крайне тяжелой степени (61 человек). Данные о распределении пациентов по степени тяжести коронавирусной инфекции, их возрасте, коморбидном фоне представлены в **таблице 1**.

Частота встречаемости мужчин и женщин в группах, выделенных в зависимости от степени тяжести, была практически одинаковой.

Пациенты с тяжелым течением инфекции имели более тяжелый коморбидный фон: чаще страдали постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), $p = 0,0012$, острым нарушением мозгового кровообращения ($p = 0,0012$), сахарным диабетом 2-го типа ($p = 0,0012$), хронической сердечной недостаточностью 3 и 4 функционального класса ($p = 0,0012$), тромбоэмболией легочной артерии ($p = 0,0012$), **таблица 1**.

Принимая во внимание имеющиеся на текущий момент данные клинических наблюдений и научных исследований, мы ожидали увидеть отчетливую взаимосвязь ИМТ с тяжестью течения коронавирусной инфекции у пациентов кардиологического профиля. Однако сопоставление ИМТ у пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19 не показало статистически значимых различий при множественном сравнении, хотя медианное значение ИМТ в группе пациентов с легкой степенью тяжести было заметно ниже, чем с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести (**таблица 1**), а корреляционный анализ выявил слабую, но статистически значимую прямую корреляцию ИМТ и степени тяжести коронавирусной инфекции ($r_s = 0,12$; $p < 0,05$).

Женщины отличались от мужчин более высоким значением ИМТ (медианные значения 30,8 [26,6; 34,7] и 27,5 [24,8; 31,9] соответ-

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести.

Table 1.
Clinicopathological features of patients with COVID-19 depending on its severity.

Показатель/ Index	Степень тяжести/ Severity p			p
	Легкая Mild n = 27 (9,5%)	Среднетяжелая Moderate n = 195 (68,9%)	Тяжелая и крайне тяжелая Severe and critical n = 61 (21,6%)	
Возраст, лет Age, years Me [25%; 75%]	61,0 [56,0; 68,0]	69,0 [62,0; 75,0]	71,0 [65,0; 79,0]	0,0012
ИМТ Body mass index Me [25%; 75%]	26,9; [25,7; 31,6]	28,7 [25,2; 33,1]	30,1 [26,8; 33,9]	0,128

АГ <i>Arterial hypertension</i>	27(100)	188(96,4)	61(100)	0,6
ИБС <i>Coronary artery disease</i>	24(88,9)	166(85,1)	54(88,5)	0,6
Стенокардия прогрессирующая <i>Unstable angina</i>	4(14,8)	16(8,2)	2(3,3)	
Стенокардия: ФК 1 <i>Chronic coronary syndrome functional class I</i>	4(14,8)	6(3,1)	1(1,64)	0,0012
Стенокардия: ФК 2 <i>Chronic coronary syndrome class II</i>	1(3,7)	26(13,3)	6(9,8)	0,6
Стенокардия: ФК 3 <i>Chronic coronary syndrome class II</i>	1(3,7)	0(0)	0(0)	0,6
ИМ <i>Myocardial infarction</i>	7(25,9)	46(23,6)	18(29,5)	0,6
ФП <i>Permanent atrial fibrillation</i>	0(0)	11(5,64)	10(16,4)	0,0012
Персистирующая форма <i>Persistent atrial fibrillation</i>	11(40,7)	43(22,1)	20(32,8)	0,6
ОНМК <i>Stroke</i>	2(7,4)	60(30,8)	26(42,6)	0,0012
СД 2 типа <i>Type 2 diabetes mellitus</i>	3(11,1)	44(22,6)	18(29,5)	0,0012 (p1-3)
ХСН <i>Chronic heart failure:</i>	21(77,8)	135(69,2)	49(80,3)	0,6
ФК1 <i>Functional class I</i>	3(11,1)	14(7,2)	6(9,8)	0,6
ФК2 <i>Functional class II</i>	14(51,8)	72(36,9)	14(22,9)	0,6
ФК3 <i>Functional class III</i>	1(3,7)	20(10,3)	10(18)	0,0012
ФК4 <i>Functional class IV</i>	3(11,1)	29(14,9)	19(31,1)	0,0012
ХОБЛ <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	1(3,7)	20(10,3)	7(11,5)	0,06
Пороки сердца <i>Valvular heart disease</i>	7(25,9)	55(28,2)	14(22,95)	0,6
ТЭЛА <i>Pulmonary embolism</i>	0(0)	6(3,1)	19(31,1)	0,0012

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ФК – функциональный класс; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

ственно, ($p=0,0001$). Тем не менее, корреляционный анализ не выявил статистически значимой корреляции ИМТ и степени тяжести коронавирусной инфекции ни у мужчин ($r_s=0,07$; $p>0,05$), ни у женщин ($r_s=0,13$; $p>0,05$), а сопоставление ИМТ у пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19 не показало статистически значимых различий.

Связь массы тела с тяжестью течения коронавирусной инфекции также может быть опосредована влиянием возраста пациентов, поэтому мы провели корреляционный анализ между ИМТ и возрастом и сравнили возрастные группы по показателю ИМТ. Коэффициент корреляции Спирмена (r_s) составил $-0,01$ ($p>0,05$); статистически значимых различий по ИМТ между пациентами молодого, среднего, пожилого и старческого возраста выявлено не было.

Однако распределение по степени тяжести

течения в группах пациентов, выделенных по ИМТ, показало, что среди пациентов с ожирением тяжелое течение COVID-19 встречается в 2 раза ($p=0,02$) чаще, чем у пациентов с нормальным весом. Так, среди пациентов с ИМТ $\leq 24,9$ распространенность тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 составила 16,7%, тогда как среди больных с ИМТ ≥ 35 – 30,4%.

Одним из важнейших критериев степени тяжести течения COVID-19 является выраженность дыхательной недостаточности (ДН). У обследованных нами пациентов не было полного совпадения тяжести течения инфекции и выраженности ДН. В частности, среди пациентов с тяжелым течением 6 человек не имели ДН, а у 19 человек была определена ДН-I (таблица 2). Поэтому мы сочли необходимым выяснить, как ИМТ тела связан с выраженностью дыхательной недостаточности.

Таблица 2.

Дыхательная недостаточность у пациентов с разной степенью тяжести течения коронавирусной инфекции.

Table 2.

Respiratory failure in patients with mild, moderate, and severe COVID-19.

Степень тяжести COVID-19 severity	ДН-0 No respiratory failure (n = 73)	ДН-I Grade 1 respiratory failure (n = 147)	ДН-II Grade 2 respiratory failure (n = 33)	ДН-III Grade 3 respiratory failure (n = 30)
Легкая степень Mild	55,6 % (15)	44,4 % (12)	-	-
Среднетяжелая степень Moderate	26,7 % (52)	59,5 % (116)	11,3 % (22)	2,5 % (5)
Тяжелая и крайне тяжелая степень Severe and critical	9,8 % (6)	31,2 % (19)	18,0 (11)	41,0 % (25)

Примечание. ДН – дыхательная недостаточность

Оказалось, что между показателем ИМТ и степенью ДН существует статистически значимая корреляция (для мужчин $r_s=0,18$; $p<0,05$; для женщин $r_s=0,39$; $p<0,0001$). При сравнении

ИМТ у пациентов с разной степенью дыхательной недостаточности оказалось, что наибольший ИМТ у мужчин с ДН-II, у женщин – с ДН-III (таблица 3).

Таблица 3.

Дыхательная недостаточность у пациентов с разной степенью тяжести течения коронавирусной инфекции.

Table 3.

Respiratory failure in patients with mild, moderate, and severe COVID-19.

Степень ДН Grade of respiratory failure	Мужчины Men		Женщины Women	
	n	ИМТ Body mass index Me [25%; 75%]	n	ИМТ Body mass index Me [25%; 75%]
0	27	27,5 [26,4; 32,0]	46	27,7 [23,6; 32,3]
I	93	26,1 [23,5; 29,7]	53	31,2 [27,6; 35,5]
II	20	31,8 [28,6; 33,9]	13	31,2 [30,1; 33,9]
III	13	28,7 [27,0; 34,7]	18	34,2 [31,2; 39,4]
Критерий Краскела-Уоллиса Kruskal-Wallis test p	0,000		0,0002	
Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney U-test	0,01 (0-I), 0,009 (0-II), 0,00005 (I-II), 0,006 (I-III)		0,002 (0-I), 0,02 (0-II), 0,0002 (0-III), 0,01 (I-III)	

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела

Note. RF – respiratory failure; BMI – body mass index

Следует отметить, что у группы пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции при отсутствии или незначительной выраженности ДН (12 мужчин и 13 женщин, или 41% от всей группы с тяжелым течением инфекции) ИМТ был ниже, чем у тех, у кого тяжелое течение сопровождалось ДН-II и ДН-III (у мужчин 24,8 [23,2; 27,7] и 29,4 [27,3; 31,9] соответственно, $p=0,006$; у женщин 30,4 [26,6; 33,2] и

33,1 [30,1; 39,4] соответственно, $p=0,006$).

При анализе выраженности ДН в группах, выделенных по ИМТ, оказалось, что у пациентов I группы (не имеющих избытка массы тела) ДН-II и ДН-III не выявлялась, а по мере увеличения ИМТ количество случаев средней и тяжелой дыхательной недостаточности увеличивалось. Максимальная доля пациентов с ДН-III оказалась в группе с ИМТ ≥ 35 (рисунок 1).

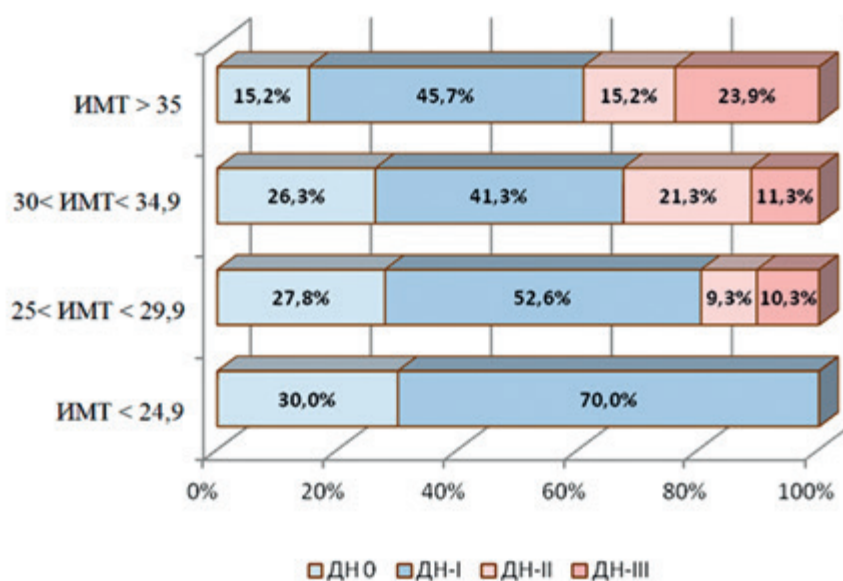


Рисунок 1.

Распределение пациентов с различной массой тела в зависимости от степени ДН.

Figure 1.
Distribution of patients with different body mass index depending on the grade of respiratory failure.

Следующим этапом исследования явилась стратификация пациентов по статусу летального исхода (умершие и выжившие) для оценки вклада изучаемых показателей в госпитальный прогноз заболевания. Всего выжило 227 пациентов, и 56 пациентов умерли. В группе выживших пациентов было 132 мужчины и 95 женщин. Медианный возраст выживших мужчин составил 65 [58; 71] лет, выживших женщин – 72 [66; 80] лет. В группе умерших 56 пациентов мужчин было 28 человек, медианный возраст 70,5 [63,5; 78,5] года, женщин – 28 человек, возраст 74,5 [69; 83,5] года.

Для проведения корректного сравнения из всего контингента методом «копи-пара» была сформирована выборка, состоящая из одинакового количества умерших и выживших пациентов; группы были составлены из пациентов среднего и пожилого возраста, уравновешены по полу и возрасту. В обеих группах было по 23 мужчины и 27 женщин. Возраст выживших мужчин составил 68 [62; 75] лет, умерших мужчин – также 68 [62; 75] лет, выживших женщин 76 [69; 84] лет, умерших женщин – 75 [69; 84] лет.

Среди выживших пациентов данной выборки у 16% (8 чел.) коронавирусная инфекция была 1 степени тяжести, у 10% (5 чел.) – 3 степени, у остальных 74 % (37 чел.) – 2 степени тяжести. У подавляющего большинства умерших пациентов (72%, 36 чел.) было тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания, и лишь у 28% (14 чел.) была диагностирована 2 степень тяжести. По степени ДН распределение внутри групп было следующим: выжившие пациенты в 36% случаев (18 чел.) не имели ДН, ДН-I наблюдалась у 56% (28 чел.), ДН-II и ДН-III имели по 4% выживших пациентов (по 2 чел.). Среди умерших пациентов у 10% была ДН-0 (5 чел.), ДН-I и ДН-II имели по 28% (по 14 чел.), у 34% (17 чел.) наблюдалась ДН-III. У умерших пациентов ИМТ был значительно выше, чем у выживших (рисунок 2).

Среди пациентов с ИМТ ≥ 35 летальный исход наблюдался в 81% случаев, тогда как у больных с ИМТ $\leq 34,9$ неблагоприятный исход развивался у 40% ($p < 0,05$).

У всех пациентов, участвующих в исследовании, коронавирусная инфекция развивалась

Рисунок 2.
Значения ИМТ у выживших и умерших пациентов.

Figure 2.
Body mass index in patients with fatal and favourable outcome.

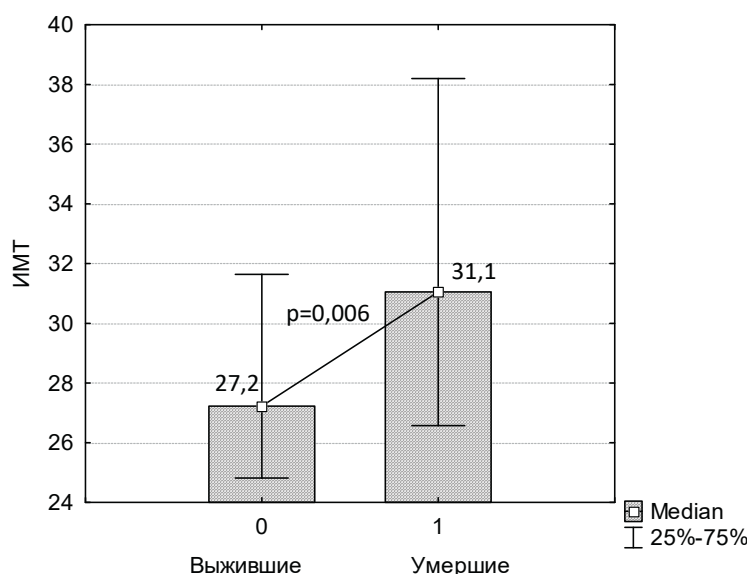
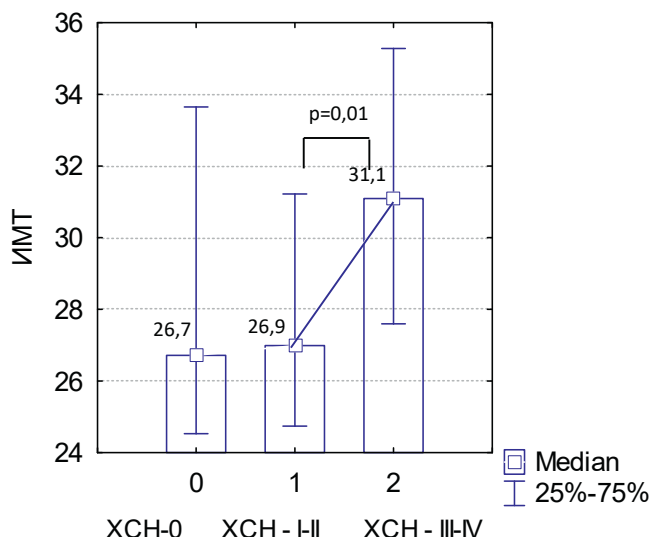


Рисунок 3.
Значения ИМТ у пациентов с учётом функционального класса ХСН.

Figure 3.
Body mass index in patients with ascending classes of chronic heart failure.



на фоне различных сердечно-сосудистых заболеваний, которые, безусловно, оказали влияние на исход коронавирусной инфекции. Сравнив частоту встречаемости коморбидной патологии в группах выживших и умерших, мы выявили, что в обеих группах с практически одинаковой частотой встречались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда. Но умершие пациенты чаще, чем выжившие, страдали хронической сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов (50% и 28% соответственно, $p=0,026$), фибрилляцией предсердий (60% и 36%, $p=0,018$), ТЭЛА (30% и 4%, $p=0,0008$), ОНМК (50% и 30%, $p=0,043$).

Ассоциация избыточной массы тела с патологией, увеличивающий риск летального ис-

хода, могла объяснить более высокий ИМТ у умерших пациентов. Такая связь была выявлена только в отношении ХСН III и IV функциональных классов: пациенты с ХСН III-IV (40 чел.) отличались от пациентов без ХСН (16 человек) и пациентов, имеющих ХСН I-II (45 чел.), более высоким ИМТ (**рисунок 3**).

Высокий ИМТ у пациентов со значительно выраженной ХСН мог быть обусловлен кардиогенными отёками. Чтобы устранить это влияние, мы исключили из анализа пациентов с ХСН III и IV функциональных классов, после чего численность группы выживших пациентов составила 36 человек, умерших – 25 человек

Выявленные различия по ИМТ между выжившими и умершими стали менее выраженными, но сохранились (**рисунок 4**).

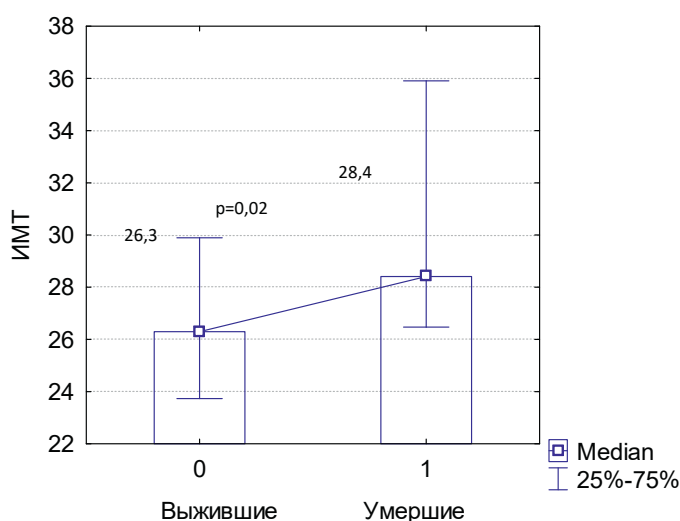


Рисунок 4.
ИМТ у выживших и умерших пациентов, не имеющих ХСН III и IV функциональных классов.

Figure 4.
Body mass index in patients with fatal and favourable outcome after an adjustment for chronic heart failure.

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что тяжесть течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов кардиологического профиля и вероятность летального исхода на госпитальном этапе связаны с такой преморбидной морфофункциональной характеристикой, как ИМТ. Для выяснения прогностической значимости данного показателя в отношении летального исхода был применен метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ. Качество получаемых моделей оценивали по отношению шансов, чувствительности (доля правильно предсказанных летальных исходов), специфичности (доля правильно предсказанных нелетальных исходов), а также по показателю ROC AUC («площадь под кривой»).

Очевидно, что при COVID-19 в клинике основным прогностическим критерием является степень тяжести течения заболевания с учётом степени ДН, поэтому в качестве «эталонных» мы построили модели, где в качестве предикторов использовали степень

тяжести и степень дыхательной недостаточности. Нас интересовало, насколько повышается эффективность прогноза при внесении в такие модели показателя ИМТ. Характеристики полученных моделей представлены в **таблице 4** и на **рисунке 5**.

Чувствительность модели распознавания летального исхода на основании только тяжести течения коронавирусной инфекции оказалась 72%, на основании степени тяжести и степени дыхательной недостаточности – 78%. Судя по показателю ROC AUC (0,83 и 0,89 соответственно), качество моделей может быть оценено как очень хорошее.

При использовании в качестве единственного предиктора ИМТ мы получили малоинформативную модель с чувствительностью 52% и ROC AUC 0,66. Однако добавление этого показателя в модель, построенную на основании степени тяжести течения и степени ДН, существенно повышало долю правильно распознаваемых случаев летального исхода.

Независимые переменные/ Independent variables	ОШ Odds ratio	Чувствительность модели Sensitivity	Специфичность модели Specificity	Area under the ROC curve
Степень тяжести COVID-19 severity	3,14	72 %	90 %	0,73
Степень тяжести + степень ДН COVID-19 severity + respiratory failure	3,46	78 %	90 %	0,89
ИМТ Body mass index	0,66	52 %	64 %	0,66
Степень тяжести + степень ДН + ИМТ COVID-19 severity + respiratory failure + body mass index	4,4	84 %	94 %	0,96

Таблица 4.
Показатели эффективности моделей, построенных с помощью логистического регрессионного анализа.

Table 4.
Performance indicators of models built using logistic regression analysis.

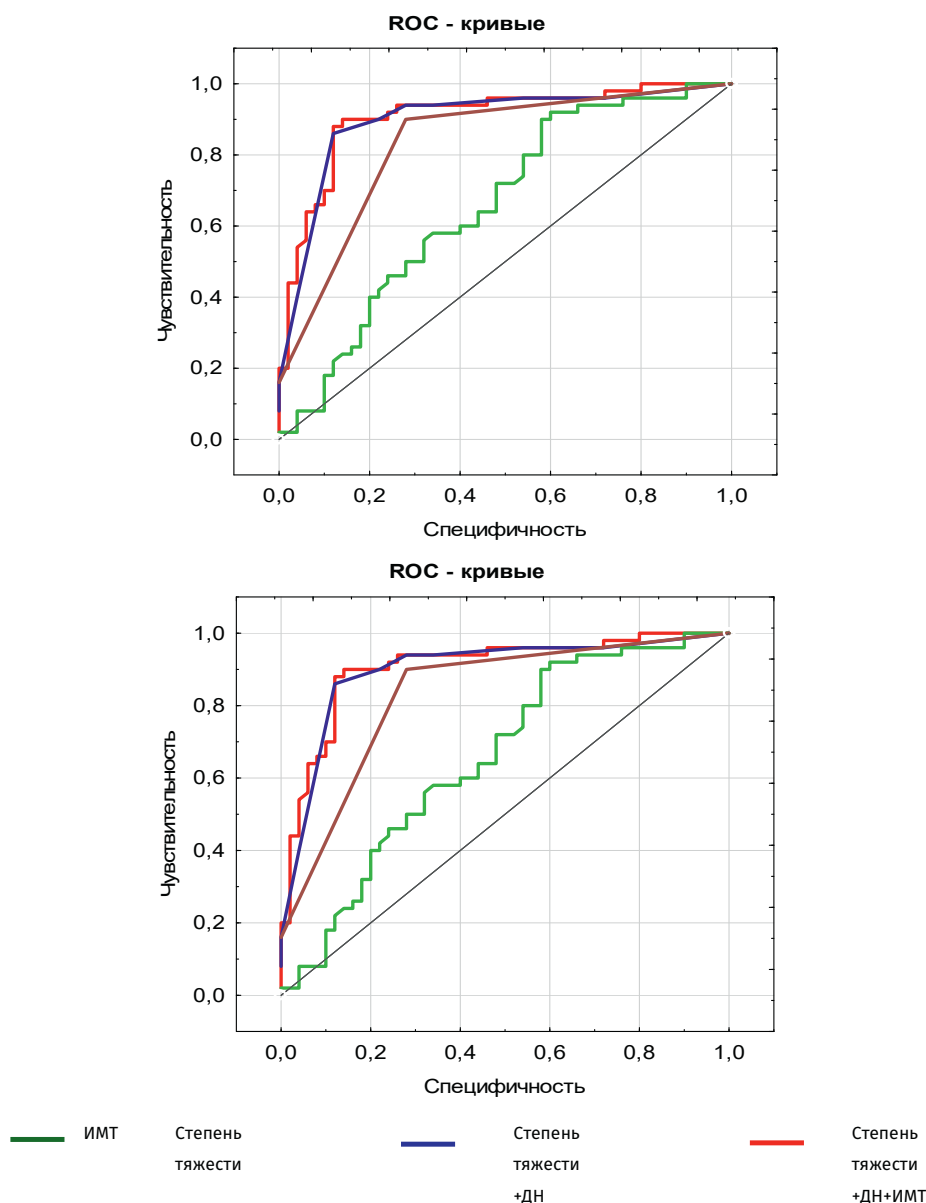
Примечание. ОШ – отношение шансов; ДН – дыхательная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела, AUC – площадь под кривой.

Рисунок 5.

ROC-кривые для моделей, построенных при использовании в качестве предикторов показателей ИМТ, степени тяжести, степени дыхательной недостаточности.

Figure 5.

ROC curves for the logistic regression models built using COVID-19 severity, respiratory failure, and body mass index as predictors.



Обсуждение

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что такая коморбидная патология, как ожирение, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией оказывает негативное влияние на течение и исход данного заболевания. Но проведенный регрессионный анализ не позволяет определить ИМТ независимым предиктором оценки тяжести течения новой коронавирусной инфекции.

Интерес к ожирению, как к патологии, усугубляющей течение инфекционных заболеваний, возник с началом изучения двух эпидемий гриппа (в 1956–1960 гг. – «Азиатский» и в 1968 г. – «Гонконг»), когда стало понятно, что наличие лишнего веса значительно ухудшало прогнозы

пациента по течению и исходу инфекционного процесса. В результате накопленных данных ожирение было признано независимым фактором риска осложненного течения гриппа [6].

Влияние избыточной массы тела и ожирения на развитие осложнений инфекционных заболеваний прослеживается и в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Так, согласно данным Всемирной федерации ожирения (World Obesity Federation), смертность от COVID-19 в странах с высокой распространенностью ожирения (более 50%) в 10 раз выше, чем на других территориях [7].

В публикации американских ученых, где описывалась коморбидная патология 5700 госпитализированных пациентов с подтвержден-

ным COVID-19, ожирение обозначается вторым по распространённости после АГ сопутствующим заболеванием, оно встречалось у 41,7% пациентов, тогда как СД 2-го типа был у 33,8% пациентов [8]. Анализ вклада ожирения в осложнение течения COVID-19 наиболее актуален для стран с высокой распространённостью данной патологии. Согласно данным ЭССЕ, в России средняя распространённость ожирения составляла $29,7 \pm 0,3\%$, что меньше, чем в США (33%), но больше, чем в Германии (25,1%), Бельгии (22,1%), Франции (18,2%) и Японии (5,0%) [9].

Исследование из Ванджоу (Китай) показало, что наличие ожирения у пациентов с COVID-19 в 6 раз увеличивало риски тяжелого течения данной инфекции, данная связь оставалась после поправок на другие факторы риска. Вероятность развития пневмонии у пациентов с ИМТ > 30 увеличивалась в 2 раза [10]. Исследование Нью-Йоркского университета Лангоне Здоровье показало, что среди пациентов с COVID-19 младше 60 лет страдающие ожирением в 2 раза чаще госпитализировались в реанимацию по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела [11].

Несмотря на то, что ИМТ у пациентов, распределённых в зависимости от степени тяжести COVID-19, не изменялся, установлено, что больные с тяжелой дыхательной недостаточностью, а также умершие имели ИМТ значительно выше, чем пациенты с благоприятным течением и разрешением болезни. Такие данные согласовываются с результатами проспективного когортного исследования, проведенного в США среди более 5000 человек с подтвержденным диагнозом COVID-19, где одним из предикторов тяжелого течения инфекции являлось ожирение [12].

У пациентов, имеющих лишний вес, развивалась дыхательная недостаточность, причем с увеличением ИМТ увеличивалась степень ДН, так, среди больных с ожирением II и III степени (ИМТ > 35) наиболее часто встречалось ДН 3 степени. Такие данные подтверждаются европейским исследованием, проведенным среди реанимационных больных с подтвержденным COVID-19, где доказано значимое увеличение потребности в механической вентиляции легких среди пациентов с ИМТ > 35 по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ < 25 [13].

Развитие осложнений респираторных инфекций у лиц с ожирением может обуславли-

ваться уже имеющимися нарушениями дыхательной системы, так как увеличение количества висцерального жира ухудшает биомеханику дыхания, снижается податливость стенок грудной клетки, возникает перерастяжение мышц диафрагмы, а также увеличивается кровенаполнение сосудов легких, что снижает эластичность легочной паренхимы [14]. Кроме того, существуют исследования, доказывающие, что лептин, синтезируемый в жировой ткани, может воздействовать на эпителий дыхательных путей и его повышенные количества способствуют усилению ответа на повреждение [15].

В работе проведен анализ коморбидной патологии, в результате которого было установлено, что у групп больных с тяжелым течением и неблагоприятным исходом инфекция COVID-19 протекала на фоне хронической сердечной недостаточности, ОНМК, фибрилляции предсердий и СД 2 типа чаще, чем у пациентов с благоприятным течением болезни, эти результаты согласуются с данными международного регистра АКТИВ SARS-CoV-2 [4].

Это может объясняться тропностью вируса к определенным клеткам организма человека, которые используются им в качестве мишеней, для репликации своей РНК. Как известно, вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки организма хозяина посредством связывания структурного S-белка нуклеокапсида с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 [16]. Исследование, проведенное в Китае на базе трансплантационного центра, позволило определить, что в перикардах, полученных из эксплантированных сердец реципиентов с СН, установлена большая экспрессия АПФ-2 рецептора, а именно в 3 раза больше, чем в перикардах донорских сердец. Следовательно, миокард пациентов с ХСН более подвержен повреждению вирусом, что усугубляет течение как инфекции, так и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Ведь наличие большего количества клеток-мишеней для репликации вируса способствует увеличению вирусной нагрузки, а повреждение перикарда в результате осуществления жизненного цикла SARS-CoV-2 приводит к формированию участков некроза, что нарушает работу сердечной мышцы [17].

Такой же механизм обуславливает большую распространённость фибрилляции предсердий и ОНМК среди пациентов с тяжелым течением COVID-19, ведь как перикарды, так и клет-

ки эндотелия экспрессируют рецепторы АПФ-2. При повреждении эндотелиоцитов, которое происходит в результате жизнедеятельности вируса, развивается локальное воспаление, которое приводит к дисфункции клеточной электрофизиологии предсердий, а также тромбогенным состояниям [18].

Склонность пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, к более тяжелому течению COVID-19 может объясняться негативным влиянием цитокинового ответа на инсулинорезистентность тканей и снижением секреции инсулина в результате повреждения островкового аппарата поджелудочной железы как вирусом, так и ангиотензином 2, секреция которого увеличивается под воздействием SARS-CoV-2. Эти факторы усугубляют течение диабета и, следовательно, снижают общую резистентность организма пациента к воздействию вируса [19].

Также установлено, что ХСН тяжелых ФК (III и IV) классов протекала на фоне высокого ИМТ (>30), что объясняется структурно-функциональными изменениями миокарда, ведь избыток жировой ткани в организме приводит к гипертрофии сердечной мышцы, увеличению эпикардального жира и жировой инфильтрации миокарда [20]. Также установлено влияние избытка висцерального жира на функцию миокарда, которое опосредовано гиперлептинемией и резистентностью к данному гормону. Экспериментально доказано, что гиперлептинемия, опосредовано через гиперсинтез ТТГ, приводит к развитию гипотиреоза – состоянию, которое, по многочисленным исследованиям, относят к факторам риска развития ХСН [21].

Среди пациентов с ожирением второй степени и выше (ИМТ >35) более 80% имели летальный исход. И после исключения из групп сравнения пациентов с ХСН ИМТ в данных группах пациентов значимо различался. Такие результаты подтверждают, что ожирение является значимым фактором риска в развитии тяжелого течения COVID-19. Широко известно, что жировая ткань не является инертным депо энергетических ресурсов организма, а выпол-

няет функцию эндокринного органа, продуцирующего как гормонально активные вещества, так и провоспалительные медиаторы, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 [22]. Так, исследование Американской ассоциации изучения ожирения установило, что уровень интерлейкина-6 в пациентов с ИМТ > 35 был в 5 раз выше, чем у исследуемых с нормальной массой тела [23]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что в организме людей, имеющих избыточную массу тела, имеет место состояние системного хронического воспаления за счет циркулирующих в кровотоке провоспалительных цитокинов, синтезируемых как адипоцитами, так и макрофагами, которые в большом количестве инфильтрируют жировую ткань [24].

Такой вялотекущий воспалительный фон, присутствующий в организме человека с ожирением, способствует неадекватной альтерации в очаге воспалительного процесса, который вызван как непосредственно вирусом SARS-CoV-2, так и гиперэргической воспалительной реакции.

Также проникновение в клетки вируса COVID-19 осуществляется через АПФ-2 рецепторы, которые экспрессируются в том числе и на адипоцитах, следовательно, увеличение их количества делает людей с ожирением более восприимчивыми к данной инфекции, соответственно увеличение вирусной нагрузки ведет к ухудшению течения инфекционного процесса [25].

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что пациенты со значениями ИМТ, которые соответствуют второй, третьей и четвертой степени ожирения, находятся в группе риска по неблагоприятному течению и исходу новой коронавирусной инфекции. Эти данные можно использовать в прогнозировании развития COVID-19 у пациента для выбора тактики лечения, а также в разработке мер профилактики заболевания COVID-19.

Литература :

1. ВОЗ. Ожирение значительно увеличивает шансы на тяжелые исходы у пациентов с COVID-19. Информационный бюллетень. 2.10.2020. Ссылка активна на 25.11.2022. <https://www.who.int/europe/home?v=welcome>
2. ВОЗ. Европейский региональный отчет ВОЗ по ожирению за 2022 год. Обзор. 2022. Ссылка активна на 25.11.2022. <file:///C:/Users/toropova.ov/Downloads/9789289057738-eng.pdf>
3. ВОЗ. Предупреждение и борьба с глобальной эпидемией ожирения. 1977. Ссылка активна на 26.11.2022. <http://athero.ru/Dietactivity.htm>
4. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чес-

- никова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благонравова А.С., Болдина М.В., Бутомо М.И., Вайсберг А.Р., Галевич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерихина А.В., Жарков А.В., Затеищикова А.А., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Куликов А.Н., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогадова С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Шукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Авестисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Алмухамбетова А.Р., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батлук Т.И., Батчаева А.С., Башкинов Р.А., Битиева А.М., Быхтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Бразник В.А., Буду А.М., Быкова Г.А., Вагапова К.Р., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Гиллер Д.Б., Горшенина Е.И., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуйшобаев М.Б., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Зимина Ю.Д., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинин Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишечина О.В., Козлов С.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колдич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Ледяева А.А., Лисун Т.В., Лисянская В.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеев В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марков Н.В., Марусина А.А., Мельников Е.С., Метлинская А.И., Моисеев Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелин Ш.Н., Некаева Е.С., Никитина Н.М., Нифонтов С.Е., Оболенцева Е.Ю., Обухова А.А., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Павлова В.А., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Платонов Д.А., Погребельская В.А., Поляков Д.В., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Потанин А.А., Прокофьева Н.А., Рабик Ю.Д., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Сидоркина Я.А., Симонов А.А., Скачкова В.В., Скворцова Р.Д., Скуридин Д.С., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Толмачева А.А., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Трубникова М.А., Туличев А.А., Турсунова А.Т., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фоминова И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шаврин И.В., Шевченко О.А., Шихалиев Д.Р., Шишкина Е.А., Шишкова К.Ю., Щербаков С.Ю., Щербакова Г.В., Ягушева Е.А. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):116-131. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>
5. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бириюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волюнкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рукаткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. <http://dx.doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
 6. Фурсов А.Б., Оспанов О.Б., Фурсов Р.А. Ожирение и COVID-19 – признаки конвергенции двух пандемий. Рекомендации по борьбе с ожирением, основанные на принципах «ROOTS». *Ожирение и метаболизм*. 2021;4:456-464. <https://doi.org/10.14341/omet12745>
 7. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, Santoso P, Kulsum ID, Suryadinata H, Ferdian F. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1897-1904. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.029>
 8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschschwer DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
 9. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагаинова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогадова С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутепова Е.А., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкас Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешникова В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭС-СЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
 10. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, He Q, Wang Z, Liu Y, Liu L, Chen J, Xu L. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-1398. <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>
 11. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-897. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
 12. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
 13. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
 14. Murugan AT, Sharma G. Obesity and respiratory diseases. *Chron Respir Dis*. 2008;5(4):233-242. <https://doi.org/10.1177/1479972308096978>
 15. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, Dienz O, Irvin CG, Dixon AE. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):598-605. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0573OC>
 16. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталал В.В., Зверева Т.Н., Кочергина А.М. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):17-28. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
 17. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>

18. Stone E, Kiat H, McLachlan CS. Atrial fibrillation in COVID-19: A review of possible mechanisms. *FASEB J*. 2020;34(9):11347-11354. <https://doi.org/10.1096/fj.202001613>
19. Yin Y, Rohli KE, Shen P, Lu H, Liu Y, Dou Q, Zhang L, Kong X, Yang S, Jia P. The epidemiology, pathophysiological mechanisms, and management toward COVID-19 patients with Type 2 diabetes: A systematic review. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(6):899-909. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.08.014>
20. Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):325-334. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(85\)80002-5](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(85)80002-5)
21. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):24-34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
22. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851-863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
23. Pietrobello A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, Antoniazzi F, Piacentini G, Fearnbach SN, Heymsfield SB. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1382-1385. <https://doi.org/10.1002/oby.22861>
24. Pietrobello A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, Antoniazzi F, Piacentini G, Fearnbach SN, Heymsfield SB. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1382-1385. <https://doi.org/10.1002/oby.22861>
25. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumié A. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes*. 2004;53(5):1285-1292. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.5.1285>
26. Gupte M, Boustany-Kari CM, Bharadwaj K, Police S, Thatcher S, Gong MC, English VL, Cassis LA. ACE2 is expressed in mouse adipocytes and regulated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(3):R781-788. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00183.2008>

References:

1. WHO. *Obesity Significantly Increases the Chances of Severe Outcomes in Patients with COVID-19*. Information bulletin. 2.10.2020. (In Russ). Available at: <https://www.who.int/europe/home?v=welcome>. Accessed: 25 November, 2021.
2. WHO. *European regional obesity report*. 2022. (In Russ). Available at: <file:///C:/Users/toropova.ov/Downloads/9789289057738-eng.pdf>. Accessed: 25 November, 2021.
3. WHO. *Preventing and combating the global obesity epidemic*. 1977. (In Russ). Available at: <http://athero.ru/Dietactivity.htm>. Accessed: 26 November, 2021.
4. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM, Rebrov AP, Tereshchenko SN, Chesnikova AI, Airapetyan GG, Babin AP, Bakulin IG, Bakulina NV, Balykova LA, Blagonravova AS, Boldina MV, Butomo MI, Vaisberg AR, Galyavich AS, Gomonova VV, Grigorieva NYu, Gubareva IV, Demko IV, Evzerikhina AV, Zharkov AV, Zateyshchikova AA, Kamilova UK, Kim ZF, Kuznetsova TYu, Kulikov AN, Lareva NV, Makarova GM, Malchikova SV, Nedogoda SV, Petrova MM, Pochinka IG, Protasov KV, Protsenko DN, Ruzanov DYU, Saiganov SA, Sarybaev ASH, Selezneva NM, Sugraliev AB, Fomin IV, Khlynova OV, Chizhova OYu, Shaposhnik II, Schukarev DA, Abdrakhmanova AK, Avetisyan SA, Avoyan OG, Azaryan KK, Aimakhanova GT, Aiyapova DA, Akunov ACh, Alieva MK, Almurkhambedova AR, Aparkina AV, Aruslanova OR, Ashina EYu, Badina OYu, Barysheva OYu, Batluk TI, Batchaeva AS, Bashkinov RA, Bitieva AM, Bikhteev IU, Borodulina NA, Bragin MV, Brazhnik VA, Budu AM, Bykova GA, Vagapova KR, Varlamova DD, Vezikova NN, Verbitskaya EA, Vilkoval OE, Vinnikova EA, Vustina VV, Galova EA, Genkel VV, Giller DB, Gorshenina EI, Grigoryeva EV, Gubareva EYu, Dabylova GM, Demchenko AI, Dolgikh OYu, Duishobaev MY, Evdokimov DS, Egorova KE, Ermilova AN, Zheldybaeva AE, Zarechnova NV, Zimina YuD, Ivanova SYu, Ivanchenko EYu, Ilyina MV, Kazakovtseva MV, Kazymova EV, Kalinina YuS, Kamardina NA, Karachenova AM, Karetnikov IA, Karoli NA, Karsiev MKh, Kaskaeva DS, Kasymova KF, Kerimbekova JB, Kim ES, Kiseleva NV, Klimenko DA, Klimova AV, Kovalishena OV, Kozlov SV, Kolmakova EV, Kolchinskaya TP, Kolyadich MI, Kondryakova OV, Konoval MP, Konstantinov DYU, Konstantinova EA, Kordyukova VA, Koroleva EV, Kraposhina AYU, Kryukova TV, Kuznetsova AP, Kuzmina TYU, Kuzmichev KV, Kulchoroeva ChK, Kuprina TV, Kuranova IM, Kurenkova LV, Kurchugina NYu, Kushubakova NA, Levankova VI, Ledyeva AA, Lisun TV, Lisyanskaya VE, Lyubavina NA, Magdeeva NA, Mazalov KV, Mayseenko VI, Makarova AS, Maripov AM, Markov NV, Marusina AA, Melnikov ES, Metlinskaya AI, Moiseenko NB, Muradova FN, Muradyan RG, Musaelyan ShN, Nekaeva ES, Nikitina NM, Nifontov SE, Obolentseva EYu, Obukhova AA, Ogurlieva BB, Odegova AA, Omarova YuV, Omurzakova NA, Ospanova ShO, Pavlova VA, Pakhomova EV, Petrov LD, Plastinina SS, Platonov DA, Pogrebetskaya VA, Polyakov DV, Polyakov DS, Ponomarenko EV, Popova LL, Potanin AA, Prokofieva NA, Rabik YuD, Rakov NA, Rakhimov AN, Rozanova NA, Serikbolkyzy S, Sidorkina YaA, Simonov AA, Skachkova VV, Skvortsova RD, Skuridin DS, Solovieva DV, Solovieva IA, Sukhomlinova IM, Sushilova AG, Tagaeva DR, Titoikina YuV, Tikhonova EP, Tokmin DS, Tolmacheva AA, Torgunakova MS, Trenogina KV, Trostyanetskaya NA, Trofimov DA, Trubnikova MA, Tulichev AA, Tursunova AT, Ulanova ND, Fatenkov OV, Fedorishina OV, Fil TS, Fomina IYu, Fominova IS, Frolova IA, Tsvinger SM, Tsoma VV, Cholponbaeva MB, Chudinovskikh TI, Shavrin IV, Shevchenko OA, Shikhaliev DR, Shishkina EA, Shishkov KYu, Shcherbakov SYu, Shcherbakova GV, Yausheva EA. Lipid profile in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of its acute phase: data from the international registry «Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 infection survivors». *Russian journal of cardiology*. 2021;26(4): 116-131. (In Russ). <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>
5. Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA, Andreeva EN, Antsiferov MB, BiriukovaEV, Bordan NS, Vagapova GR, Volkova AR, Volkova NI, Volynkina AP, Dzgoeva FKh, Kiseleva TP, Neimark AE, Romantsova TI, Ruiatkina LA, Suplotova LA, Khalimov IuSh, Yashkov IuI. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. (In Russ). <http://dx.doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
6. Fursov AB, Ospanov OB, Fursov RA. Obesity and COVID-19 - signs of convergence of two pandemics. Guidelines to fight obesity based on the principles of «ROOTS». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):456-464. (In Russ). <https://doi.org/10.14341/omet12745>
7. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, Santoso P, Kulsum ID, Suryadinata H, Ferdian F. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1897-1904. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.029>
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cockingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefe J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
9. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhernakova YUV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev

- AD, Shalnova SA, Chazova IE, Shlyakhto EV, Boytsov SA, Balanova YUA, Gomyranova NV, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Litinskaya OA, Mamedov MN, Metelskaya VA, Oganov RG, Suvorova EI, Khudyakov MB, Baranova EI, Kasimov RA, Shabunova AA, Ledyeva AA, Chumachek EV, Azarin OG, Babenko NI, Bondartsov LV, Furmenko GI, Hvostikova AE, Belova OA, Nazarova O, Shutemova EA, Barbarash OL, Danilchenko YAV, Indukaeva EV, Maksimov SA, Mulerova TA, Skripchenko AE, Cherkass NV, Basirova IR, Isaeva EN, Kondratenko VYU, Lopina EA, Safonova DV, Gudkova SA, Cherepanova NA, Kaveshnikov VS, Karpov RS, Serebryakova VN, Medvedeva IV, Storozhok MA, Shava VP, Shalaev SV, Gutnova SK, Tolparov GV. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
10. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, He Q, Wang Z, Liu Y, Liu L, Chen J, Xu L. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-1398. <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>
 11. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-897. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
 12. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
 13. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
 14. Murugan AT, Sharma G. Obesity and respiratory diseases. *Chron Respir Dis*. 2008;5(4):233-242. <https://doi.org/10.1177/1479972308096978>
 15. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, Dienz O, Irvin CG, Dixon AE. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):598-605. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0573OC>
 16. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalov VV, Zvereva TN, Kochergina AM. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):17-28. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
 17. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
 18. Stone E, Kiat H, McLachlan CS. Atrial fibrillation in COVID-19: A review of possible mechanisms. *FASEB J*. 2020;34(9):11347-11354. <https://doi.org/10.1096/fj.202001613>
 19. Yin Y, Rohli KE, Shen P, Lu H, Liu Y, Dou Q, Zhang L, Kong X, Yang S, Jia P. The epidemiology, pathophysiological mechanisms, and management toward COVID-19 patients with Type 2 diabetes: A systematic review. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(6):899-909. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.08.014>
 20. Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):325-334. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(85\)80002-5](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(85)80002-5)
 21. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):24-34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
 22. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851-863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
 23. Pietrobello A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, Antoniazzi F, Piacentini G, Fearnbach SN, Heymsfield SB. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1382-1385. <https://doi.org/10.1002/oby.22861>
 24. Pietrobello A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, Antoniazzi F, Piacentini G, Fearnbach SN, Heymsfield SB. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1382-1385. <https://doi.org/10.1002/oby.22861>
 25. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumié A. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes*. 2004;53(5):1285-1292. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.5.1285>
 26. Gupte M, Boustany-Kari CM, Bharadwaj K, Police S, Thatcher S, Gong MC, English VL, Cassis LA. ACE2 is expressed in mouse adipocytes and regulated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(3):R781-788. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00183.2008>

Сведения об авторах

Слесарева Тамара Александровна, врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Вклад в статью: анализ полученных данных, написание рукописи и окончательное оформление статьи.

ORCID: 0000-0003-0749-4093

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующая лабораторией исследования гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, анализ данных, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Тарасова Ольга Леонидовна, к.м.н., заведующая кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Российская Федерация, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

Вклад в статью: статистическая обработка данных, редактирование рукописи.

ORCID: 0000-0002-7992-645X

Authors

Dr. Tamara A. Slesareva, MD, Medical Laboratory Specialist, Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0749-4093

Prof. Olga V. Gruzdeva, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Homeostasis, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Dr. Olga L. Tarasova, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Dr. Anastasia A. Kuzmina, MD, Medical Laboratory Specialist, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-7992-645X

Кузьмина Анастасия Александровна, врач клинической лабораторной диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).
Вклад в статью: сбор данных для исследования, статистическая обработка полученных результатов, оформление результатов исследования.

ORCID: 0000-0002-0500-2449

Алексеев Алексей Владимирович, к.м.н., заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).
Вклад в статью: предоставление клинической характеристики пациентов.

ORCID: 000-0002-8866-886X

Быкова Ирина Сергеевна, врач-кардиолог, ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).
Вклад в статью: предоставление клинической характеристики пациентов.

ORCID: 0000-0003-0912-7879

Иванов Вадим Иванович, кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии имени профессора Н.А. Барбараш ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Российская Федерация, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

Вклад в статью: статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0003-2383-9768

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Вклад в статью: утверждение окончательного варианта статьи.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Dr. Alexey V. Alekseenko, MD, PhD, Head of the Emergency Cardiology Unit, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 000-0002-8866-886X

Dr. Irina S. Bykova, MD, Cardiologist, Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-0912-7879

Dr. Vadim I. Ivanov, PhD, Associate Professor, Department of Physiology named after Professor N.A. Barbarash, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-2383-9768

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 11.11.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 11.11.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 612.13-07-06:578.834.1

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50>

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

ШАПОВАЛОВ Ю.К.

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

Резюме

Нарушения гемодинамики у пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-19 – один из важных факторов повреждения органов. Однако в литературе мало работ, демонстрирующих изменения гуморальных регуляторов функционального состояния гемодинамики.

Цель. Оценить лабораторные маркеры состояния гемодинамики у среднетяжелых и тяжелых пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

Материалы и методы. Обследованы 2 группы пациентов: пятнадцать средней степени тяжести и шестнадцать тяжелобольных COVID-19. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Методом ИФА определяли содержание эндотелина-1, BNP, NT-proBNP (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit; Elisa Cloud-Clone). Количество нитритов NO_2 и нитратов NO_3 определяли методом, основанным на ферментном превращении нитрата в нитрит. Реакция регистрировалась колориметрическую концентрацию нитрита по азокрасителю, образующемуся в реакции Грисса (набор Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Parameter Assay Kit; Elisa Cloud-Clone).

Результаты. Объективно подтверждены изменения маркеров состояния гемодинамики у пациентов COVID-19. Значения NO , NO_2 , эндотелина-1 оказались крайне вариабельными. При этом уровень NT-proBNP и BNP у пациентов средней степени тяжести меньше на 65% и больше на 472%, а у тяжелобольных меньше на 50% и больше на 548% относительно контроля соответственно ($p < 0,05$). Это является признаком повышенной нагрузки левого желудочка и сердечной недостаточности.

Заключение. При усугублении тяжести течения COVID-19 в крови прогрессивно возрастает уровень BNP и снижается NT-proBNP, изменений концентрации нитритов не отмечается.

Ключевые слова: COVID-19, нарушение функции левого желудочка, NT-proBNP, BNP, дисфункция эндотелия.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Шаповалов Ю.К. Особенности лабораторных маркеров состояния гемодинамики у пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-19. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022; 7(4): 45-50. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50>

*Корреспонденцию адресовать:

Шаповалов Юрий Константинович, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, E-mail: yurashap95@mail.ru
© Шаповалов Ю.К. и др.

ORIGINAL RESEARCH

BIOMARKERS OF HEMODYNAMIC STATUS IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE COVID-19

YURI K. SHAPOVALOV

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To assess laboratory markers of hemodynamic status in patients with moderate to severe COVID-19.

Materials and Methods. Here we examined 15 patients with moderate COVID-19 and 16 critically ill COVID-19 patients. The control group consisted of 20 healthy volunteers. The levels of endothelin-1, brain natriuretic peptide (BNP), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The amounts of nitrites (NO_2) and nitrates (NO_3) were measured by a Griess test (an enzymatic conversion of nitrates to nitrites) with a following colorimetric analysis.

Results. Measurements of endothelin-1, nitrites, and nitrates showed high variability. The levels of NT-proBNP were reduced by 65% and 50%

in patients with moderate and severe COVID-19, respectively ($p < 0.05$). In contrast, the levels of BNP were elevated by 472% and 548% in these patient categories ($p < 0.05$). These results indicated increased left ventricular load and suggested a heart failure.

Conclusion. Progressive increase of BNP and concurrent reduction of NT-proBNP indicate affected hemodynamics in patients with moderate and severe COVID-19.

Keywords: COVID-19, left ventricular dysfunction, NT-proBNP, BNP, endothelial dysfunction.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Yuri K. Shapovalov. Biomarkers of hemodynamic status in patients with moderate and severe COVID-19. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 45-50. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50>

***Corresponding author:**

Dr. Yuriy K. Shapovalov, 39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: yurashap95@mail.ru

© Yuriy K. Shapovalov

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции создала много проблем для медицинского сообщества. В настоящее время патогенез этого заболевания остается до конца не изученным, при этом выявляется все больше данных о нарушениях микроциркуляции и макрогемодинамики в течении заболевания. Предполагается системный характер этих нарушений [1,2,3]. Современные представления о вовлечении в патологический процесс, помимо легких, других органов и систем согласуются с развивающейся эндотелиальной дисфункцией [4,5,6]. При распространении вируса SARS-COV-2 происходит повреждение стенок и образование тромбов в крупных и мелких сосудах [7]. Тяжелое течение COVID-19 способствует значительному увеличению гемодинамических индексов, характеризующих сдвиги в движущемся слое крови [8,9]. Многие отдаленные последствия перенесенной инфекции, вероятно, связаны с нарушениями микроциркуляции. Более 30 лет исследований выявили значительный вклад BNP (мозговой натрийуретический пептид, brain natriuretic peptide) в сердечно-сосудистые заболевания, особенно в сердечную недостаточность и сердечную дисфункцию [10]. Предшественник BNP челове-

ка proBNP протеолитически процессируется до BNP1-32 и N-концевого proBNP (NT-proBNP) в желудочковых миоцитах. Нерасщепленный proBNP, а также зрелые BNP1-32 и NT-proBNP секретируются сердцем, и его секреция увеличивается у пациентов с сердечной недостаточностью [11]. Вазопрессорное, пролиферативное, провоспалительное и протромботическое действия эндотелина могут встречаться при ЛГ (легочной гипертензии), вызванной COVID-19. Таким образом, блокаторы эндотелина могут играть важную роль в сдерживании развития серьезных исходов ЛГ с соблюдением особых мер предосторожности для пациентов со значительной гипоксемией [12]. Накопленный опыт позволит подтвердить гипотезу о роли изменений циркуляции крови в патогенезе COVID-19.

Цель исследования

Оценить лабораторные маркеры состояния гемодинамики у среднетяжелых и тяжелых пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

Материалы и методы

В исследование включено двадцать здоровых людей в возрасте 60,25 ($\pm 8,9$) лет, 15 па-

циентов средней степени тяжести COVID-19 – 61,3 ($\pm 9,3$) г, 16 тяжелобольных – 61,7 ($\pm 8,2$) г, получавших лечение в инфекционных отделениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии 1-й городской клинической больницы г. Читы, перепрофилированной для терапии больных COVID-19. Тяжесть течения заболевания устанавливалась в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Оценка состояния гемодинамики проводилась одновременно в ранней респираторной фазе течения COVID-19, с 8 по 12 сутки с момента появления симптомов заболевания однократно. Группы пациентов были сопоставимы по частоте сопутствующей патологии: артериальной гипертензии, сахарному диабету, ИБС, ожирению.

Все проводимые пациентам диагностические мероприятия в рамках исследования осуществлялись после получения информированного согласия и соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266.

Критериями исключения из исследования для контрольной группы являлись перенесенное заболевание COVID-19 в течение полугода, среди больных средней и тяжелой степени исключались пациенты с нестабильной гемодинамикой, среднее АД менее 70 мм рт. ст., аритмиями, онкопатологией, использование до момента регистрации параметров вазопрессорной и инотропной поддержки, иных вазоактивных препаратов.

Стандартная терапия проводилась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Назначалась антибактериальная, противовирусная, антикоагулянтная, инфузионная, нутритивно-метаболическая терапия. Респираторная терапия включала ингаляции увлажненного кислорода. Производился забор венозной крови у больных COVID-19, центрифугирование и заморозка плазмы до лабораторного исследова-

ния. Методом ИФА определяли содержание эндотелина-1, BNP, NT-proBNP (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit; Elisa Cloud-Clone). Количество нитритов NO_2 и нитратов NO_3 определяли методом, основанным на ферментном превращении нитрата в нитрит. Реакция регистрировала колориметрическую концентрацию нитрита по азокрасителю, образующемуся в реакции Грисса (набор Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Parameter Assay Kit; Elisa Cloud-Clone).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «AnalystSoft Inc., StatPlus:mac» (v8.1, AnalystSoft Inc). Полученные данные не соответствовали нормальному распределению. Нормальность проверяли с помощью критериев Шапиро-Уилка. Далее вычисляли медиану и 25 и 75 квартиль исследуемых параметров. Для сравнения частоты заболеваемости между группами использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. При сравнении медианных значений между группами по возрасту и гемодинамике использовали критерии Манна-Уитни. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Объективно подтверждены изменения показателей гемодинамики у пациентов с COVID-19 относительно контроля (таблица 1). Значения NO_2 , NO_3 , эндотелина-1 в исследованных группах оказались крайне вариабельными. При этом уровень NT-proBNP и BNP в контрольной группе 126 пг/мл и 36,105 пг/мл, у пациентов средней степени тяжести – 44 пг/мл (меньше контроля на 65%) и 170 пг/мл (больше контроля на 472%) и у тяжелобольных – 63 пг/мл (меньше контроля на 50%) и 198 пг/мл (больше контроля на 548%) ($p < 0,05$). Концентрация эндотелина-1 у тяжелобольных 150,2 пг/мл, что больше на 25%, чем у здоровых людей, – 112,8 пг/мл ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов средней и тяжелой степени относительно контрольной группы значительно повышен уровень BNP, что является признаком повышенной нагрузки левого желудочка и сердечной недостаточности. Снижение NT-proBNP, вероятно, является признаком истощения компенсаторных механизмов поддержания функции миокардиоцитов левого желудочка. Увеличение содержания эндотелина-1 у группы пациентов с тяжелым течени-

ем заболевания может являться признаком легочной артериальной гипертензии и, вероятно, связано с обширной зоной вовлечения в патологический процесс альвеолокапиллярной мембраны. Достоверной разницы показателей между тяжелооболными и средней степени тяжести не было выявлено. Результаты Abraham GR et al. демонстрируют динамическое вызванное вирусом повышение уровня эндотелина-1 во время острой фазы инфекции COVID-19, что связано с клинической тяжестью заболевания [13].

Натрийуретические пептиды являются золотым стандартом биомаркеров для диагностики и прогноза сердечной недостаточности. Динамический мониторинг маркеров состояния гемодинамики может помочь клиницистам управлять течением заболевания в некоторых клинических сценариях. Их концентрацию в плазме следует интерпретировать в контексте клинических условий и как объективный показатель развития сердечной недостаточности. Ценность терапии под контролем уровня натрийуретических пептидов остается спорной [14]. Результаты ис-

следования течения COVID-19 могут говорить о нарушении водно-солевого баланса, изменения объема циркулирующей крови, сосудистого тонуса. Такая реакция может быть индуцирована ишемией сердечной мышцы и вызываться увеличением нагрузки объемом или давлением.

Определение BNP, NT-proBNP можно использовать в качестве эффективных биомаркеров сердечной недостаточности при вирусных пневмониях, обеспечивая новую стратегию диагностики и оценки тяжести [15].

Растяжение миокарда является основным фактором, стимулирующим секрецию NT pro-BNP в кардиомиоцитах. Уровень NT Pro-BNP является значимым фактором риска сердечной дисфункции, инсульта и легочной эмболии [16].

Наличие ИБС у большинства пациентов увеличивает риск тяжелого течения COVID-19. Все умершие имели сопутствующую соматическую патологию [17]. Очевидно, что прогрессирование сердечной недостаточности является важным звеном патогенеза неблагоприятного течения COVID-19.

Таблица 1.

Показатели гемодинамики у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания.

Table 1.
Hemodynamic parameters in patients with moderate and severe COVID-19 as compared with healthy volunteers.

Biomarker	Группа контроля Healthy volunteers	Пациенты COVID 19 средней степени тяжести Moderate COVID-19	Пациенты COVID 19 тяжелой степени Severe COVID-19	p
Эндотелин-1, пг/ мл <i>Endothelin-1, pg/ mL</i>	112,8 [85,6; 156,3]	117,8 [105,3; 134,9]	150,2 [111,4; 193,1]	p1=0,2 p2=0,2 p3<0,05
BNP, пг/мл <i>BNP, pg/mL</i>	35,0 [26,7; 45,3]	157 [143,5; 183,6]	165,5 [133,5; 232,9]	p1<0,05 p2=0,6 p3<0,05
NT-proBNP, пг/мл <i>NT-proBNP, pg/mL</i>	107,5 [73,8; 170,9]	39,1 [35,7; 52]	49,0 [40; 66,5]	p1<0,05 p2=0,1 p3<0,05
NO, total пг/мл <i>NO, total pg/mL</i>	29,4 [17,3; 35,3]	20,8 [19,6; 23,6]	25,4 [18,1; 29,2]	p1=0,3 p2=0,4 p3=0,8
NO ₂ , пг/мл <i>NO₂, pg/mL</i>	2,8 [1,8; 4,2]	1,7 [1,4; 2,0]	2,3 [1,3; 3,2]	p1=0,1 p2=0,3 p3=0,7
NO ₃ , пг/мл <i>NO₃, pg/mL</i>	26,3 [15,7; 32,2]	19,0 [17,7; 22,1]	20,5 [16,2; 26,6]	p1=0,4 p2=0,7 p3=0,7

Примечание. p1 – статистическая значимость различий между группой контроля и средней степени тяжести; p2 – статистическая значимость различий между группой средней степени тяжести и тяжелооболными; p3 – статистическая значимость различий между группой контроля и тяжелооболными

Note: p1 – statistically significant differences between the healthy volunteers and patients with moderate COVID-19; p2 – statistically significant differences between the patients with moderate and severe COVID-19; p3 – statistically significant differences between the healthy volunteers and patients with severe COVID-19

Заключение

При усугублении тяжести течения COVID-19 в крови прогрессивно возрастает уровень BNP и снижается NT-proBNP. У больных с тяжелым

течением COVID-19 в крови возрастает концентрация эндотелина-1. Изменений содержания нитритов не выявлено.

Литература:

1. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, Dentali F, Montecucco F, Massberg S, Levi M, Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329. <http://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
2. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-97.
3. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, Su X, Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517-1520. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
4. Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. Covid-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(3):90-98. <http://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
5. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):293. <http://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>
6. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58-62. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
8. Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Mangoni AA. B-Type Natriuretic Peptide Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:690790. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2021.690790>
9. Fine I, Kuznik BI, Kaminsky AV, Shenkman L, Kustovsja EM, Maximova OG. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):087002-1. <http://doi.org/10.1117/1.JBO.17.8.087002>
10. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1820. <http://doi.org/10.3390/ijms20081820>
11. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25. <http://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
12. Nabeh OA, Matter LM, Khattab MA, Esraa Menshawey. The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;71:102082. <http://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102082>
13. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, Greasley PJ, Ambery P, Maguire JJ, Wilkinson IB, Hoole SP, Cheriyan J, Davenport AP. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with COVID-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;167:92-96. <http://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.007>
14. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731. <http://doi.org/10.1002/ehf.1494>. PMID: 31222929
15. Jin Y, Wei S, Yao L. Diagnostic performance of miR-214, BNP, NT-proBNP and soluble ST2 in acute heart failure. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14643. <http://doi.org/10.1111/ijcp.14643>
16. Zhao X, Li H, Liu C, Ren Y, Sun C. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):68-74. <http://doi.org/10.1002/clc.23760>
17. Зайцев Д.Н., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Муха Н.В., Ма-Вандэ В.Д., Чепцов Ф.Р., Шилина И.Н., Зобнина Е.С. Первые результаты федерального регистра лиц, инфицированных COVID-19, в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;2:25-32. http://doi.org/10.52485/19986173_2020_2_25

References:

1. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, Dentali F, Montecucco F, Massberg S, Levi M, Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329. <http://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
2. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-97.
3. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, Su X, Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517-1520. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
4. Petrishchev NN, Khalepo OV, Vavilenkova YuA, Vlasov TD. Covid-19 and vascular disorders (literature review). *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(3):90-98. (In Russ). <http://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
5. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):293. <http://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>
6. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58-62. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
8. Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Mangoni AA. B-Type Natriuretic Peptide Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:690790. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2021.690790>
9. Fine I, Kuznik BI, Kaminsky AV, Shenkman L, Kustovsja EM, Maximova OG. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):087002-1. <http://doi.org/10.1117/1.JBO.17.8.087002>
10. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1820. <http://doi.org/10.3390/ijms20081820>
11. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic

- peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25. <http://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>.
12. Nabeh OA, Matter LM, Khattab MA, Esraa Menshawey. "The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension". *Pulm Pharmacol Ther*. 2021 Dec;71:102082. <http://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102082>
 13. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, Greasley PJ, Ambery P, Maguire JJ, Wilkinson IB, Hoole SP, Cheriyan J, Davenport AP. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;167:92-96. <http://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.007>
 14. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731. <http://doi.org/10.1002/ehf.1494>. PMID: 31222929
 15. Jin Y, Wei S, Yao L. Diagnostic performance of miR-214, BNP, NT-proBNP and soluble ST2 in acute heart failure. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14643. <http://doi.org/10.1111/ijcp.14643>
 16. Zhao X, Li H, Liu C, Ren Y, Sun C. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):68-74. <http://doi.org/10.1002/clc.23760>
 17. Zaytsev DN, Shapovalov KG, Lukiyanov SA, Muha NV, Ma-Vande VD, Cheptsov FR, Shilina IN, Zobnina ES. First results of the federal register of persons infected with COVID-19 in Zabaykalsky krai. *Transbaikal medical bulletin*. 2020;2:25-32. (In Russ). http://doi.org/10.52485/19986173_2020.

Сведения об авторе

Шаповалов Юрий Константинович, ассистент кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).
ORCID: 0000-0001-6408-239X

Статья поступила: 17.06.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Author

Dr. Yuri K. Shapovalov, MD, Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation)
ORCID: 0000-0001-6408-239X

Received: 17.06.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.19-006.6-037:575.191

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-51-62>

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГЛУШКОВ А.Н.¹, ПОЛЕНКО Е.Г.¹, ГОРДЕЕВА Л.А.¹, МУН С.А.^{1*}, ВОРОНИНА Е.Н.², КОСТЯНКО М.В.³, АНТОНОВ А.В.⁴,
ВЕРЖБИЦКАЯ Н.Е.⁴, КОЛПИНСКИЙ Г.И.^{5,6}

¹Институт экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия

²ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», г. Новосибирск, Россия

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

⁴ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия.

⁵ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

⁶ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского», г. Кемерово, Россия.

Резюме

Цель. Выявить предполагаемые ассоциации идиотипических антител класса А против бензо[а]пирена, эстрадиола и прогестерона (IgA₁-Bp, IgA₁-E2, IgA₁-Pg) в комбинации с антиидиотипическими антителами класса G к эстрадиолу и прогестерону (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg), а также полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTM1* с раком молочной железы (РМЖ) I стадии.

Материалы и методы. Идиотипические и антиидиотипические антитела исследовали с помощью ELISA в сыворотке крови 240 здоровых женщин и 505 больных РМЖ I стадии. Генотипирование *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *CYP1B1* (rs1056836), *CYP19A1* (rs2470152), *GSTM1*(del), *GSTT1*(del) и *GSTP1* (rs1695) 530 здоровых женщин и 694 больных РМЖ I стадии проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Низкие значения индивидуальных соотношений IgA₁-Bp/IgA₁-Pg ≤ 1 в комбинации с низкими уровнями IgG₂-E2 ≤ 4 и высокими уровнями IgG₂-Pg > 2 были обнаружены в сыворотке крови 20,6% здоровых женщин и 4,5% больных РМЖ (p < 0,0001; OR = 0,2). Низкие значения IgA₁-Bp/IgA₁-Pg и высокие

IgA₁-E2/IgA₁-Pg в комбинации с низкими уровнями IgG₂-E2 и высокими IgG₂-Pg выявлены соответственно в 7,4% и 2,8% случаев (p = 0,009, OR = 0,4). Эти два варианта были объединены и обозначены как протективный иммунологический фенотип. Высокие значения IgA₁-Bp/IgA₁-Pg и IgA₁-E2/IgA₁-Pg в комбинации с высокими уровнями IgG₂-Pg и высокими или низкими уровнями IgG₂-E2 обнаружены у 17,2% здоровых женщин против 27,2% больных РМЖ (p = 0,006; OR = 1,8) и у 6,4% против 18,3% соответственно (p < 0,0001; OR = 3,3). Эти два варианта были объединены и обозначены как проканцерогенный иммунологический фенотип. Выявленные ассоциации были характерными только для больных РМЖ с ER+ опухолями. Полиморфизм гена rs1695 *GSTP1* оказался ассоциированным только с ER- РМЖ (p = 0,004; OR = 1,56). Не было обнаружено никаких взаимосвязей между исследованными антителами и полиморфизмами в генах *CYP* и *GST*.

Заключение. Проканцерогенный иммунологический фенотип и полиморфизм rs1695 *GSTP1* можно рассматривать как независимые предикторы соответственно ER+ и ER- РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; антитела; бензо[а]пирен; эстрадиол; прогестерон; *CYP*; *GST*.

Для цитирования:

Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Воронина Е.Н., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Иммунологические и генетические предикторы рака молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 51-62. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-51-62>

*Корреспонденцию адресовать:

Мун Стелла Андреевна, 650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, 10, E-mail: stellamun@yandex.ru
© Глушков А.Н. и др.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Министерство науки и образования Российской Федерации по государственному заданию № 0286-2022-0008 (проект VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН).

ORIGINAL RESEARCH

IMMUNOLOGICAL AND GENETIC PREDICTORS OF BREAST CANCER

ANDREY N. GLUSHKOV¹, ELENA G. POLENOK¹, LYUDMILA A. GORDEEVA¹, STELLA A. MUN^{1*}, ELENA N. VORONINA², MIKHAIL V. KOSTYANKO³, ALEXANDER V. ANTONOV⁴, NATALIA E. VERZHBITSKAYA⁴, GLEB I. KOLPINSKIY^{5,6}

¹Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

³Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

⁴Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

⁵Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

⁶Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

English ►**Abstract**

Aim. To investigate the associations of idiotypic IgA antibodies against benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone (IgA₁-Bp, IgA₁-E2, and IgA₁-Pg) with the corresponding anti-idiotypic IgG antibodies to estradiol and progesterone (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg) and with gene polymorphisms of *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* in patients with stage 1 breast cancer.

Materials and Methods. Idiotypic and anti-idiotypic antibodies in the serum of 240 healthy women and 505 patients with stage 1 breast cancer were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Prevalence of *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *CYP1B1* (rs1056836), *CYP19A1* (rs2470152), *GSTM1* (del), *GSTT1* (del), and *GSTP1* (rs1695) polymorphisms in 530 healthy women and 694 patients with stage 1 breast cancer were determined by real-time polymerase chain reaction.

Results. Low personal IgA₁-Bp/IgA₁-Pg < 1 and IgA₁-E2/IgA₁-Pg < 1 ratios in combination with

low IgG₂-E2 ≤ 4 and high IgG₂-Pg > 2 levels were found in 20.6% of healthy women and in 4.5% of breast cancer patients (p < 0.0001; OR = 0.2). Low IgA₁-Bp/IgA₁-Pg and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratios in combination with low IgG₂-E2 and high IgG₂-Pg levels were revealed in 7.4% of healthy women and 2.8% of breast cancer patients (p = 0.009; OR = 0.4). These two variants were integrated and marked as protective immunological phenotype. High IgA₁-Bp/IgA₁-Pg and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratios combined with high IgG₂-Pg and high or low IgG₂-E2 levels were found in 17.2% of healthy women and 27.2% of breast cancer patients (p = 0.006; OR = 1.8) and in 6.4% of healthy women and in 18.3% of breast cancer patients (p < 0.0001; OR = 3.3), correspondingly. These two variants were integrated and marked as pro-carcinogenic immunological phenotype. These associations were found only with estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer. *GSTP1* (rs1695) gene polymorphism was associated exclusively with estrogen receptor-negative (ER-) breast cancer (p = 0.004; OR = 1.56). No interrelations be-

For citation:

Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Lyudmila A. Gordeeva, Stella A. Mun, Elena N. Voronina, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy. Immunological and genetic predictors of breast cancer. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 51-62. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-51-62>

***Corresponding author:**

Dr. Stella A. Mun, 10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation, E-mail: stellamun@yandex.ru
© Andrey N. Glushkov, et al.

tween immunological phenotypes and studied polymorphisms of *CYP* and *GST* genes have been found.

Conclusion. Pro-carcinogenic immunological phenotype and rs1695 gene polymorphism within the *GSTP1* gene were independent predictors of ER+ and ER- breast cancer correspondingly.

Keywords: breast cancer; antibodies; benzo[a]pyrene; estradiol; progesterone; *CYP*; *GST*.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task No. 0286-2022-0008 (project VI.59.1.1 of the Program of Fundamental Scientific Research SB RAS).

Введение

Наиболее распространённым онкологическим заболеванием у женщин с устойчивой тенденцией к росту в мире и в России является рак молочной железы (РМЖ) [1,2]. Эффективность лечения РМЖ во многом зависит от стадии впервые выявленного заболевания. В настоящее время для раннего выявления РМЖ широко применяются методы молекулярно-генетической диагностики семейного РМЖ, такие как анализ *BRCA*, *CHEK*, *ATM* и других генов [3]. Для диагностики персонального риска возникновения РМЖ используют анализ менее пенетрантных генов, кодирующих ферменты биотрансформации химических канцерогенов окружающей среды и эндогенных стероидных гормонов, *CYP* и *GST* [4,5,6]. Ассоциации полиморфных вариантов этих генов с РМЖ исследуют путём сравнения частоты их встречаемости в общем пуле больных РМЖ и у условно здоровых женщин. Однако с целью изучения риска или ранней диагностики РМЖ представляется более корректным аналогичное сравнение здоровых женщин с больными РМЖ I стадии.

Учитывая то, что ключевым звеном инициации РМЖ является образование ДНК-аддуктов метаболитов химических канцерогенов и стероидных гормонов [7–11], способных индуцировать специфические иммунные реакции, ранее исследовали особенности образования идиотипических антител против бензо[а]пирена, эстрадиола и прогестерона (IgA₁-Bp, IgA₁-E2, IgA₁-Pg) у больных РМЖ в сравнении с условно здоровыми женщинами в постменопаузе. По индивидуальным соотношениям уровней IgA₁-Bp/IgA₁-Pg и IgA₁-E2/IgA₁-Pg выделили проканцерогенный и протективный иммунологические фенотипы, ассоциированные с высоким и низким рисками РМЖ [12]. Однако при этом не учитывали вероятного участия антиидиотипических антител к стероидным гормонам (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) в формировании имму-

нологических фенотипов. Кроме того, не были исследованы взаимосвязи указанных иммунологических фенотипов с генетическими полиморфизмами *CYP* и *GST*.

Комплексное изучение особенностей иммунологических фенотипов и генетических полиморфизмов ферментов биотрансформации у больных РМЖ I стадии представляется перспективным в поиске информативных предикторов РМЖ.

Цель исследования

Выявить предполагаемые ассоциации идиотипических антител IgA₁-Bp, IgA₁-E2 и IgA₁-Pg в комбинации с антиидиотипическими антителами IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, а также полиморфных вариантов генов *CYP1A1*1F* (rs4646903), *CYP1A2*2A* (rs762551), *CYP1B1* (rs1056836), *CYP19A1* (rs2470152), *GSTM1(del)*, *GSTT1(del)* и *GSTP1* (rs1695) с РМЖ I стадии.

Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 1224 женщины в постменопаузе. 694 женщины с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы» I стадии были включены в исследуемую группу. Все женщины впервые обратились в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Данные о наличии/отсутствии эстрогеновых рецепторов (ER+/-) были взяты из протоколов патологоанатомического отделения. Медиана возраста женщин в исследуемой группе составила 64 года (интерквартильный размах 59–70). 530 условно здоровых женщин без патологии молочной железы были включены в группу сравнения. У здоровых женщин медиана возраста составила 57 лет (интерквартильный размах 53–61).

Материалом для исследования послужила периферическая кровь, которую забирали у женщин в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) и со-

гласно «Правила клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины предоставили письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Анализ IgA₁-E2 и IgA₁-Pg проводили методом неконкурентного иммуноферментного анализа по описанной в работе [13] методике. Далее были рассчитаны индивидуальные соотношения уровней антител IgA₁-Bp/IgA₁-Pg и IgA₁-E2/IgA₁-Pg.

IgG₂-E2 и IgG₂-Pg определяли на коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон» («Иммунотех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 в Pg в качестве антигенов согласно методике [13]. Уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg также выражали в условных единицах [13].

Генотипирование. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови мето-

дом фенол-хлороформной экстракции. Образцы ДНК хранили при -20°C.

Типирование полиморфных локусов генов *CYP1A1**2A (rs4646903, T3801C), *CYP1A2**1F (rs762551, -163C>A), *CYP1B1* (rs1056836, 4326 C>G), *CYP19A1* (rs2470152, с.-39+15658 C>T), *GSTM1*(del), *GSTP1* (rs1695, с.313A>G) и *GSTT1* (del) выполняли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация (96°C – 3 мин); затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8 с, отжиг праймеров при 58°C – 40 с и последующую элонгацию при 72°C – 8 с. Общий объем реакционной смеси был 20 мкл. Смесь содержала: 65 мМ Трис-HCl (pH 8,9), 24 мМ (NH₄)₂SO₄, 3,0 мМ MgCl₂, 0,05% Tween 20; 0,2 мМ dNTP; 20–100 нг ДНК; 300 мкМ каждого праймера; 100–200 мкМ TaqMan-зондов; 0,5 единиц активности термостабильной Taq-полимеразы (таблица 1).

Таблица 1.

Праймеры и зонды для определения нуклеотидной последовательности полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков I и II фазы.

Table 1.

Primers and probes for determining the gene polymorphisms within the genes encoding phase I and phase II xenobiotic biotransformation enzymes.

Полиморфные локусы <i>Gene polymorphisms</i>	Праймеры <i>Primers</i>	Последовательность праймеров <i>Primer sequence</i>	Последовательность зондов <i>Probe sequence</i>
<i>CYP1A1</i> (rs4646903)	прямой <i>direct</i>	5'-AGTGAGAAGGTGATTATCTTTGG-3'	5'-FAM-TGAGACCATTGCCCGCTG-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-AGCAGGATAGCCAGGAAGAG-3'	5'-R6G-TGAGACCGTTGCCCGCTG-BHQ-3'
<i>CYP1A2</i> (rs762551)	прямой <i>direct</i>	5'-ATTCTGTGATGCTCAAAGGGTG-3'	5'-FAM-CTGTGGGCACAGGACGCA-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-AAGGAGGGACTAGGCTGAGG-3'	5'-R6G-CTGTGGGCCACAGGACGC-BHQ-3'
<i>CYP1B1</i> (rs1056836)	прямой <i>direct</i>	5'-GCTACCACATTCCTCAAGG-3'	5'-FAM-CATGACCCAGTGAAGTGGC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-TTAGAAAGTTCTTCGCCAATG-3'	5'-HEX-CATGACCCAGTGAAGTGGC-BHQ-3'
<i>CYP17A1</i> (rs743572)	прямой <i>direct</i>	5'-TGCCCTAGAGTTGCCACAGC-3'	5'-HEX-CTACTCCACCGCTGTCTATC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-CAGGCAAGATAGACAGCG-3'	
<i>CYP19A1</i> (rs2470152)	прямой <i>direct</i>	5'-GGCAATTTCAAGGGTTGTG-3'	5'-FAM-CCAGCCCACATCTTTCTCTC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-ATGCGACCTCCTCTGGCAG-3'	5'-R6G-CCAGCCCACGCTTTCTCTC-BHQ-3'
<i>GSTP1</i> (rs1695)	прямой <i>direct</i>	5'-GATGCTCACATAGTTGGTGTAG-3'	5'-FAM-CTGCAAATACATCTCCCTCAT-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-GGTGGACATGGTGAATGAC-3'	5'-R6G-CTGCAAATACGCTCCCTCAT-BHQ-3'
<i>GSTM1</i> (del)	прямой <i>direct</i>	5'-CGGTTTCCCATCCATCCAG-3'	5'-HEX-CCTACTTGATTGATGGGGCTC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-AGCCACCCACACTCACACAG-3'	
<i>GSTT1</i> (del)	прямой <i>direct</i>	5'-AGCATAAGCAGGACTTCAGCAACT-3'	5'-ROX-CTCGTAGCCATCACGGAGC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-CCTTCCTACTGGTCTCAGATCTC-3'	

Типирование однонуклеотидной замены *CYP17A1* (rs743572, с.-34 C>T) осуществляли с помощью метода асимметричной ПЦР в режиме реального времени с использованием флуоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда и последующим анализом кривых плавления. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация (96°C – 3 мин); затем 54 цикла, включающих денатурацию при 96°C – 6 с, отжиг праймеров при 56°C – 6 с и последующую элонгацию при 72°C – 6 с; регистрировали кривые плавления в диапазоне температур 35–85°C, повышая температуру на 0,5°C в каждом цикле от начальной температуры, каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазоне, соответствующему интервалу флуорофора. Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл: 10 mM Трис-НСl (рН 8,9), 55 mM KCl, 2,5 mM MgCl₂, 0,05% Tween 20; 0,2 mM dNTP; 20–100 нг ДНК; 1 единиц активности KlenTaq-ДНК-полимеразы; растворы олигонуклеотидных праймеров и зонда в следующих концентрациях: лимитирующий праймер – 0,1 мкМ, избыточный праймер – 1 мкМ и зонд – 0,1 мкМ (таблица 1). Амплификацию проводили с помощью термоциклера CFX-96 (Bio-Rad, США).

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA), онлайн калькулятор <https://www.snpstats.net/start.htm>. Соответствие частот генотипов изучаемых генов равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Характер распределения признаков оценивали с помощью W-критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение признаков имело ненормальный характер, далее использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Значения порогов отсека уровней антител (cut-off) были рассчитаны с помощью ROC-анализа [14]. Для оценки взаимосвязи исследуемых антител с РМЖ применяли показатель отношения шансов (OR) с доверительным интервалом при 95% уровне значимости. Силу ассоциации вариантов генов с РМЖ I стадии оценивали с помощью логистического регрессионного анализа (функция «glm» программы R, GenABEL, пакет Genetics программного обеспечения R-project (www.r-project.org)). В качестве базовой модели исследовали аддитивную модель наследования признака.

Результаты

Ранее обнаружили, что одновременное превышение уровней сывороточных IgA₁-Bp и IgA₁-E2 над уровнем IgA₁-Pg (IgA₁-Bp/IgA₁-Pg >1 + IgA₁-E2/IgA₁-Pg >1) встречается чаще у больных РМЖ, чем у здоровых женщин в постменопаузе. Такой иммунологический фенотип обозначили как проканцерогенный. Одновременное превышение уровней IgA₁-Pg над уровнями IgA₁-Bp и IgA₁-E2 (IgA₁-Bp/IgA₁-Pg ≤1 + IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤1) встречалось чаще у здоровых женщин (протективный иммунологический фенотип). Превышение уровней только IgA₁-Bp или только IgA₁-E2 над уровнем IgA₁-Pg (компенсаторный иммунологический фенотип) выявляли с одинаковой частотой в сравниваемых группах. В настоящей работе исследовали участие антиидиотипических антител к стероидным гормонам в формировании иммунологических фенотипов у женщин в постменопаузе.

Предварительно рассчитали пограничные значения уровней антиидиотипических антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, по которым больные РМЖ значимо отличались от здоровых женщин (cut-off). Оказалось, что IgG₂ >4 и IgG₂-Pg >2 чаще встречались у больных РМЖ. Затем в сравниваемых группах выделили все возможные варианты индивидуальных комбинаций низких (≤1) и высоких (>1) значений IgA₁-Bp/IgA₁-Pg и IgA₁-E2/IgA₁-Pg с низкими (≤4) и высокими (>4) уровнями IgG₂-E2 и низкими (≤2) и высокими (>2) уровнями IgG₂-Pg. Результаты представлены в таблице 2.

Выяснилось, что у здоровых женщин индивидуальная комбинация IgA₁-Bp/IgA₁-Pg ≤1 + IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤1 + IgG₂-E2 ≤4 + IgG₂-Pg >2 встречалась чаще, чем у больных РМЖ I стадии (позиция 1.3: 20,6% против 4,5%; $p < 0,0001$; OR=0,2). Аналогичная ситуация наблюдалась и в комбинации 3.3: IgA₁-Bp/IgA₁-Pg ≤1 + IgA₁-E2/IgA₁-Pg >1 + IgG₂-E2 ≤4 + IgG₂-Pg >2 (7,4% против 2,8%; $p = 0,009$; OR=0,4). Поэтому только эти сочетания исследованных идиотипических и антиидиотипических антител оказались протективными.

Напротив, только одновременно высокие значения IgA₁-Bp/IgA₁-Pg >1 и IgA₁-E2/IgA₁-Pg >1 в комбинациях с высокими уровнями IgG₂-Pg >2 и низкими (≤4) или высокими (>4) уровнями IgG₂-E2 (позиции 4.3 и 4.4) обнаруживали чаще у больных РМЖ, чем у здоровых женщин (27,2% против 17,2%; $p = 0,006$; OR=1,8

Таблица 2.

Число (n) и частота встречаемости (%) низких ($\leq$) и высоких ($>$) значений индивидиальных соотношений IgA1-Bp/IgA1-Pg и IgA1-E2/IgA1-Pg в комбинациях с низкими ($\leq$) и высокими ($>$) уровнями IgG2-E2 и IgG2-Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ I стадии.

Table 2.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of low ($\leq$) and high ($>$) IgA1-Bp/IgA1-Pg and IgA1-E2/IgA1-Pg ratios in combinations with low ($\leq$) and high ($>$) IgG2-E2 and IgG2-Pg levels in the serum of healthy women and stage 1 breast cancer patients.

Антиидиотипические антитела <i>Antiidiotypic antibodies</i>	Здоровые женщины <i>Healthy women</i> n = 204	Больные РМЖ I стадии <i>Stage 1 breast cancer</i> n = 505	$\chi^2, (p) (df=1)$
	n (%)	n (%)	
IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg ≤ 1 + IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg ≤ 1			
1.1 IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	2 (1,0)	9 (1,8)	0,19 (0,66)
1.2 IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	0 (0,0)	5 (1,0)	0,86 (0,35)
1.3 IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg > 2	42 (20,6)	23 (4,5)	42,9 (< 0,0001) 0,2 [0,1–0,3]*
1.4 IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg > 2	10 (4,9)	15 (3,0)	1,1 (0,29)
IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg >1 + IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg ≤ 1			
2.1 IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	4 (2,0)	16 (3,2)	0,39 (0,53)
2.2 IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	0 (0,0)	5 (1,0)	0,86 (0,35)
2.3 IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg > 2	9 (4,4)	23 (4,5)	0,01 (0,91)
2.4 IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg > 2	5 (2,5)	19 (3,7)	0,4 (0,52)
IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg ≤ 1 + IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg >1			
3.1 IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	6 (2,9)	9 (1,8)	0,47 (0,49)
3.2 IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	1/0,5	1/0,2	0,01 (0,91)
3.3 IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg > 2	15 (7,4)	14 (2,8)	6,6 (0,009) 0,4 [0,2–0,8]*
3.4 IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg > 2	5 (2,5)	9 (1,8)	0,08 (0,77)
IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg > 1 + IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1			
4.1 IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	48 (23,5)	88 (17,4)	3,1 (0,07)
4.2 IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	9 (4,4)	38 (7,5)	1,8 (0,18)
4.3 IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg > 2	35 (17,2)	138 (27,2)	7,5 (0,006) 1,8 [1,2–2,7]*
4.4 IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg > 2	13 (6,4)	93 (18,3)	15,6 (< 0,0001) 3,3 [1,8–6,1]*

Примечание: * – OR [с доверительным интервалом при 95% уровне значимости]

*odds ratio [95% confidence interval]

и 18,3% против 6,3%; $p < 0,0001$; $OR = 3,3$, соответственно). Поэтому только эти сочетания идиотипических и антиидиотипических антител оказались проканцерогенными.

По частоте обнаружения всех остальных исследованных сочетаний сравниваемые группы не имели статистически значимых различий. Поэтому их можно отнести к компенсаторным.

Объединив позиции 1.3 + 3.3, как протективный иммунологический фенотип; позиции

4.3 + 4.4, как проканцерогенный, и остальные, как компенсаторный, представили их распределение в сравниваемых группах (таблица 3).

Протективный иммунологический фенотип с учётом совместного участия исследованных идиотипических и антиидиотипических антител в его формировании обнаружен у 28,0% здоровых женщин и у 7,3% из больных РМЖ ($p < 0,0001$, $OR = 0,2$). Проканцерогенный иммунологический фенотип выявлен соответствен-

Иммунологический фенотип (позиции табл. 1) <i>Immunological phenotypes (positions from the Table 1)</i>	Здоровые женщины <i>Healthy women</i> n = 204	Больные РМЖ I стадии <i>Stage 1 breast cancer</i> n = 505	$\chi^2, (p)$ (df = 1)
	n (%)	n (%)	
1. Протективный фенотип (1.3 + 3.3) <i>Protective phenotype (1.3 + 3.3)</i>	57 (28,0)	37 (7,3)	51,9 (< 0,0001) 0,2 [0,1–0,3]*
2. Проканцерогенный фенотип (4.3 + 4.4) <i>Pro-carcinogenic phenotype (4.3 + 4.4)</i>	48 (23,5)	231 (45,8)	29,1 (< 0,0001) 2,7 [1,9–4,0]*
3. Компенсаторный фенотип (остальные) <i>Compensatory phenotype (others)</i>	99 (48,5)	237 (46,9)	0,1 (0,760)

Примечание: * – OR [с доверительным интервалом при 95% уровне значимости]

*odds ratio [95% confidence interval]

но в 23,5% и 45,8% случаев ($p < 0,0001$; OR=2,7). По удельному весу компенсаторного фенотипа сравниваемые группы не имели значимых различий (48,5% и 46,9%; $p = 0,760$).

Выявленные различия были характерны только при сравнении здоровых женщин и больных РМЖ I стадии с ER+ опухолями. Протективный иммунологический фенотип выявлен у 6,6% больных с ER+ опухолями ($p < 0,0001$; OR=0,2) и у 15,5% больных с ER-опухолями ($p = 0,08$). Проканцерогенный фенотип обнаружен в 47,3% ($p < 0,0001$; OR=2,9) и 32,8% ($p = 0,21$) случаев соответственно. По удельному весу наличия компенсаторного фе-

нотипа больные с ER+ и ER- опухолями не различались (46,1% и 51,7%).

Анализ полиморфизма в генах ферментов биотрансформации ксенобиотиков в сравниваемых группах показал следующее (таблица 4). Распределение отдельных генотипов исследованных генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* I фазы биотрансформации у здоровых женщин не имело статистически значимых различий от такового у больных РМЖ как с ER+ так и с ER- опухолями. Аналогичное отсутствие различий обнаружили и при анализе полиморфных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* II фазы биотрансформации.

Полиморфный локус Gene polymorphisms	Здоровые женщины Healthy women n (f)	Больные РМЖ I стадия Stage 1 breast cancer		p value _(ER+)	p value _(ER-)
		ER+ n (f)	ER- n (f)		
3801T>C <i>CYP1A1</i> (rs4646903) T/T T/C C/C аллель риска C risk allele C	483 (0,911) 45 (0,085) 2 (0,004) 49 (0,046)	536 (0,915) 48 (0,082) 2 (0,003) 52 (0,044)	101 (0,935) 7 (0,065) - 7 (0,065)	0,83	0,37
-163C>A <i>CYP1A2</i> (rs762551) A/A C/A C/C аллель риска C risk allele C	223 (0,422) 243 (0,459) 63 (0,119) 369 (0,349)	269 (0,459) 257 (0,438) 60 (0,103) 377 (0,322)	54 (0,500) 45 (0,417) 9 (0,083) 63 (0,292)	0,17	0,11
4326 C>G <i>CYP1B1</i> (rs1056836) C/C C/G G/G аллель риска G risk allele G	175 (0,351) 242 (0,485) 82 (0,164) 406 (0,407)	206 (0,352) 278 (0,475) 101 (0,173) 480 (0,410)	43 (0,398) 50 (0,463) 15 (0,139) 80 (0,370)	0,87	0,32

Таблица 3.

Число (n) и частота встречаемости (%) иммунологических фенотипов у здоровых женщин и больных РМЖ I стадии.

Table 3.

Absolute numbers (n) and frequency (%) of immunological phenotypes in the serum of healthy women and stage 1 breast cancer patients.

Таблица 4.

Число (n) и удельный вес (f) больных раком молочной железы (РМЖ) с ER+ и ER- опухолями I стадии и здоровых женщин с различными генотипами ферментов биотрансформации (аддитивная модель наследования).

Table 4.

Case numbers (n) and frequencies (%) of stage 1 breast cancer patients with estrogen receptor (ER)+ and ER- tumors and healthy women with different genotypes of biotransformation enzymes (additive model of inheritance, minor allele vs common allele).

c.-34 C>T CYP17A1 (rs743572)					
T/T	163 (0,326)	97 (0,351)	17 (0,250)	0,40	0,48
T/C	229 (0,458)	125 (0,453)	37 (0,544)		
C/C	108 (0,216)	54 (0,196)	14 (0,206)		
аллель риска C risk allele C	445 (0,445)	233 (0,422)	65 (0,478)		
c.-39 + 15658 C>T CYP19A1 (rs2470152)					
T/T	163 (0,327)	179 (0,306)	28 (0,259)	0,65	0,10
T/C	239 (0,479)	293 (0,501)	53 (0,491)		
C/C	97 (0,194)	113 (0,193)	27 (0,250)		
аллель риска T risk allele T	565 (0,566)	519 (0,443)	107 (0,495)		
GSTM1 (del)					
«+»	280 (0,531)	309 (0,541)	56 (0,519)	0,74	0,81
«0/0»	247 (0,469)	262 (0,459)	52 (0,481)		
GSTT1 (del)					
«+»	433 (0,823)	470 (0,823)	91 (0,843)	0,99	0,63
«0/0»	93 (0,177)	101 (0,177)	17 (0,157)		
c.313 A>G GSTP1 (rs1695)					
A/A	265 (0,500)	268 (0,457)	43 (0,398)	0,13	0,004 1,56 [1,14– 2,13]*
A/G	226 (0,427)	265 (0,452)	47 (0,435)		
G/G	39 (0,073)	53 (0,091)	18 (0,167)		
аллель риска G risk allele G	304 (0,288)	371 (0,316)	83 (0,384)		

Примечание: * – OR [с доверительным интервалом при 95% уровне значимости]; критерий сравнения – логистический регрессионный анализ.

*odds ratio [95% confidence interval], logistic regression analysis.

В то же время выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма *GSTP1* (rs1695) с РМЖ I стадии с ER- опухолями ($p=0,004$). Ассоциированным с возникновением ER- РМЖ оказался аллель G (OR=1,56).

Не обнаружили статистически значимых различий по удельному весу протективного, проканцерогенного и компенсаторного иммунологических фенотипов у носителей каждого отдельного генотипа в трех исследованных генов *CYP* и *GST* как у здоровых женщин, так и у больных РМЖ.

Обсуждение

Ранее было установлено, что одновременное превышение уровней идиотипических антител IgA₁-Bp и IgA₁-E2 над уровнем IgA₁-Pg у здоровых женщин ассоциировано с ER+ РМЖ I стадии в большей степени (OR=4,9), чем с ER-РМЖ I стадии (OR=3,7) [15]. Однако при этом не учитывалось участие антиидиотипических антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в описанных ассоциациях. В настоящем исследовании обнаружили, что повышение уровней IgG₂-Pg независимо от

уровней IgG₂-E2 у женщин с одновременно высокими соотношениями IgA₁-Bp/IgA₁-Pg >1 + IgA₁-E2/IgA₁-Pg >1 характерно только для больных РМЖ I стадии с ER+, но не с ER- опухолями. Таким образом, уточнено ранее введенное понятие «проканцерогенный иммунологический фенотип» [12]. Не касаясь роли антиидиотипических антител к стероидным гормонам в канцерогенезе молочной железы, можно констатировать, что наличие проканцерогенного иммунологического фенотипа у здоровых женщин в постменопаузе является достаточно информативным предиктором возникновения именно ER+ РМЖ (OR=2,9; $p<0,0001$).

Среди всех исследованных генов *CYP* и *GST* только полиморфизм rs1695 *GSTP1* оказался ассоциированным с РМЖ I стадии и только с ER-опухолями ($p=0,004$; аллель риска G; OR=1,56).

Не обнаружено взаимосвязи иммунологических фенотипов с полиморфизмом *GSTP1*. Таким образом, проканцерогенный иммунологический фенотип и полиморфизм rs1695 гена *GSTP1* можно считать независимыми предикторами соответственно ER+ и ER- РМЖ.

Иммуноферментный анализ сывороточных идиотипических антител IgA₁-Bp, IgA₁-E2 и IgA₁-Pg, и антиидиотипических антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в комплексе с молекулярно-генетическим анализом *GSTP1* (rs1695) предлагается использовать для формирования групп высокого риска РМЖ у здоровых женщин с целью повышения эффективности диагностики и лечения РМЖ на ранних стадиях. Кроме того, дифференциальная доклиническая диагностика ER+ и ER- РМЖ может оказаться полезной для профилактики РМЖ селективными модуляторами ER и ингибиторами ароматазы, эффективность которых была продемонстрирована зарубежными авторами именно в отношении к ER+ РМЖ [16,17,18].

Заключение

Поиск информативных предикторов рака становится всё более актуальным в связи с повсеместным ростом онкологической заболеваемости. Очевидно, что в индустриально развитых регионах предикторы должны отражать участие химических канцерогенов окружающей среды и их взаимодействие с эндогенными факторами в процессах инициации, промоции и прогрессии злокачественных опухолей. При этом анализ маркеров канцерогенеза должен быть технически простым в выполнении и экономически необременительным в проведении масштабных мониторинговых обследований широких слоёв населения, в первую очередь, у работников канцерогенно опасных производств.

Таким условиям вполне соответствует предлагаемый нами иммуноферментный анализ сывороточных антител против наиболее распространённого и характерного для углеводных регионов канцерогена Bp в комплексе с антителами против стероидных гормонов. Аддукты Bp с ДНК обнаружены не только у больных РМЖ [19,20], но и раком лёгкого, гор-тани, мочевого пузыря [21,22], раком толстой

кишки [23,24], раком предстательной железы [25,26]. Аддукты E2 с ДНК выявлены у больных РМЖ, раком яичника, раком предстательной железы и неходжкинской лимфомой [27]. В то же время превышение уровней идиотипических IgA₁-Bp и IgA₁-E2 над уровнем IgA₁-Pg оказалось ассоциированным не только с риском РМЖ, но и с раком лёгкого у женщин [28] и у мужчин [29].

Дальнейшее исследование идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к Bp и стероидным гормонам, при других злокачественных опухолях в тканях, экспрессирующих стероидные рецепторы, позволит определить роль иммунологических фенотипов как универсальных предикторов химического канцерогенеза у человека. Учитывая данные о снижении смертности от рака лёгкого у женщин после терапии РМЖ селективными модуляторами ER [30] и обоснованные предложения лечения рака лёгкого этими препаратами [31], обнаружение проканцерогенного иммунологического фенотипа может послужить показателем для превентивного лечения/профилактики этой злокачественной опухоли, а в перспективе – и других стероид-зависимых онкологических заболеваний, индуцированных химическими канцерогенами. Дальнейшее развитие иммунологических и молекулярно-генетических методов дифференциальной доклинической диагностики рака по наличию/отсутствию стероидных рецепторов потребует более широкого применения анализа этих рецепторов в онкологической клинике.

Благодарность

Авторы благодарят академика Л.И. Иванову за поддержку выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Аносову Т.П., Аносова М.П., Гурова Е.А., Чернокульскую К.С. за техническую поддержку настоящей работы.

Литература :

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. Ссылка активна на 28.10.2022. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии. *Практическая онкология.* 2019;20(4):261-273. <https://doi.org/10.31917/2004261>
4. Sneha S, Baker SC, Green A, Storr S, Aiyappa R, Martin S, Pors K. Intratumoural Cytochrome P450 Expression in Breast Cancer: Impact on Standard of Care Treatment and New Efforts to Develop Tumour-Selective Therapies. *Biomedicine.* 2021;9(3):290. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9030290>
5. Farmohammadi A, Arab-Yarmohammadi V, Ramzanpour R. Association analysis of rs1695 and rs113827 2 variations in *GSTP1* gene and breast cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(4):1167-1172. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.1167>

6. Almeida M, Soares M, Fonseca-Moutinho J, Ramalhinho AC, Breitenfeld L. Influence of Estrogenic Metabolic Pathway Genes Polymorphisms on Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):94. <https://doi.org/10.3390/ph14020094>
7. Ambrosone CB, Abrams SM, Gorlewska-Roberts K, Kadlubar FF. Hair dye use, meat intake, and tobacco exposure and presence of carcinogen-DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Arch Biochem Biophys*. 2007;464(2):169-175. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.05.018>
8. Sagiv SK, Gaudet MM, Eng SM, Abrahamson PE, Shantakumar S, Teitelbaum SL, Bell P, Thomas JA, Neugut AI, Santella RM, Gammon MD. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and survival among women with breast cancer. *Environ Res*. 2009;109(3):287-291. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.11.005>
9. Yang L, Zahid M, Liao Y, Rogan EG, Cavalieri EL, Davidson NE, Yager JD, Visvanathan K, Groopman JD, Kensler TW. Reduced formation of depurinating estrogen-DNA adducts by sulforaphane or KEAP1 disruption in human mammary epithelial MCF-10A cells. *Carcinogenesis*. 2013;34(11):2587-2592. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt246>
10. Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. *Steroids*. 2015;99(0):56-60. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.006>
11. Cavalieri EL, Rogan EG, Zahid M. Critical depurinating DNA adducts: Estrogen adducts in the etiology and prevention of cancer and dopamine adducts in the etiology and prevention of Parkinson's disease. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1078-1090. <https://doi.org/10.1002/ijc.30728>
12. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(1):44-52. <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
13. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Воронина Е.Н., Колпинский Г.И. Иммунологический дисбаланс, генетический полиморфизм ферментов биотрансформации и рецепторы стероидных гормонов в опухоли у больных раком молочной железы. *Медицинская иммунология*. 2022;24(4):765-778. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIG-2493>
14. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev Vet Med*. 2000;45:23-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00115-X)
15. Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И., Глушков А.Н. Ассоциации антител, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону, с эстрогеновыми рецепторами в опухолевой ткани при раке молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1):53-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>
16. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, Wolter K, Thompson JR, Thompson DD, Allred DC, Armstrong R, Cummings SR, Eastell R, Ensrud KE, Goss P, Lee A, Neven P, Reid DM, Curto M, Vukicevic S; PEARL Investigators. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(22):1706-1715. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq415>
17. Vogel VG. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educational Book*. 2014;34:34-40. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34
18. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, Loibl S, Bonanni B, Evans DG, Howell A; IBIS-II investigators. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10218):117-122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32955-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32955-1)
19. Gammon MD, Sagiv SK, Eng SM, Shantakumar S, Gaudet MM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Wang LW, Wang Q, Stellman SD, Beyea J, Hatch M, Kabat GC, Wolff MS, Levin B, Neugut AI, Santella RM. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. *Arch Environ Health*. 2004;59(12):640-649. <https://doi.org/10.1080/00039890409602948>
20. Pruthi S, Yang L, Sandhu NP, Ingle JN, Beseler CL, Suman VJ, Cavalieri EL, Rogan EG. Evaluation of serum estrogen-DNA adducts as potential biomarkers for breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;132(1-2):73-79. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2012.02.002>
21. Peluso M, Munnia A, Hoek G, Krzyzanowski M, Veglia F, Airolidi L, Autrup H, Dunning A, Garte S, Hainaut P, Malaveille C, Gormally E, Matullo G, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Kaladidi A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Kumle M, Gonzalez CA, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Berglund G, Jansson L, Jarvholm B, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, Vineis P. DNA adducts and lung cancer risk: a prospective study. *Cancer Res*. 2005;65(17):8042-8048. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3488>
22. Ceppi M, Munnia A, Cellai F, Bruzzone M, Peluso MEM. Linking the generation of DNA adducts to lung cancer. *Toxicology*. 2017;390:160-166. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.09.011>
23. Al-Saleh I, Arif J, El-Doush I, Al-Sanea N, Jabbar AA, Billedo G, Shinwari N, Mashhour A, Mohamed G. Carcinogen DNA adducts and the risk of colon cancer: case-control study. *Biomarkers*. 2008;13(2):201-216. <https://doi.org/10.1080/13547500701775449>
24. Agudo A, Peluso M, Munnia A, Luján-Barroso L, Sánchez MJ, Molina-Montes E, Sánchez-Cantalejo E, Navarro C, Tormo MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Ardanaz E, Amiano P, Dorronsoro M, Quirós JR, Piro S, Bonet C, Sala N, González CA. Aromatic DNA adducts and risk of gastrointestinal cancers: a case-cohort study within the EPIC-Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(4):685-692. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1205>
25. Rybicki BA, Neslund-Dudas C, Bock CH, Rundle A, Savera AT, Yang JJ, Nock NL, Tang D. Polycyclic aromatic hydrocarbon – DNA adducts in prostate and biochemical recurrence after prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(3):750-757. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0986>
26. Tang D, Kryvenko ON, Wang Y, Jankowski M, Trudeau S, Rundle A, Rybicki BA. Elevated polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in benign prostate and risk of prostate cancer in African Americans. *Carcinogenesis*. 2013;34(1):113-120. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs326>
27. Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. *Clinical and Translational Medicine*. 2016;5(1):e12. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0088-3>
28. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Титов В.А., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммунологический дисбаланс при раке молочной железы и раке легкого у женщин в постменопаузе. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):927-934. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-927-934>
29. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Магарилл Ю.А., Титов В.А., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммуноанализ антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону в определении индивидуальных рисков возникновения рака лёгкого у мужчин. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(2):35-43. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-35-43>
30. Bouchardy C, Benhamou S, Schaffar R, Verkoijen HM, Fioretta G, Schubert H, Vinh-Hung V, Soria JC, Vlastos G, Rapiti E. Lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens. *Cancer*. 2011;117(6):1288-1295. <https://doi.org/10.1002/cncr.25638>
31. Давыдов М.И., Богуш Т.А., Полоцкий Б.Е., Тюлядин С.А. Эстрогеновые рецепторы β – новая мишень в терапии немелкоклеточного рака легкого. *Вестник ПАМН*. 2012;67(2):16-22. Ссылка активна на 28.10.2022. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17708127_71061684.pdf

References:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. *Zlokhachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevayemost' i smertnost')*. Moscow: MNIOI imeni P.A. Gertsena - filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. (in Russ). <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Imyanitov EN. The role of molecular genetic diagnosis in clinical oncology. *Practical oncology*. 2019;20(4):261-273. (in Russ). <https://doi.org/10.31917/2004261>
4. Sneha S, Baker SC, Green A, Storr S, Aiyappa R, Martin S, Pors K. Intratumoral Cytochrome P450 Expression in Breast Cancer: Impact on Standard of Care Treatment and New Efforts to Develop Tumour-Selective Therapies. *Biomedicines*. 2021;9(3):290. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030290>
5. Farmohammadi A, Arab-Yarmohammadi V, Ramzanpour R. Association analysis of rs1695 and rs113827 2 variations in GSTP1 gene and breast cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(4):1167-1172. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.1167>
6. Almeida M, Soares M, Fonseca-Moutinho J, Ramalhinho AC, Breitenfeld L. Influence of Estrogenic Metabolic Pathway Genes Polymorphisms on Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):94. <https://doi.org/10.3390/ph14020094>
7. Ambrosone CB, Abrams SM, Gorlewska-Roberts K, Kadlubar FF. Hair dye use, meat intake, and tobacco exposure and presence of carcinogen-DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Arch Biochem Biophys*. 2007;464(2):169-175. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.05.018>
8. Sagiv SK, Gaudet MM, Eng SM, Abrahamson PE, Shantakumar S, Teitelbaum SL, Bell P, Thomas JA, Neugut AI, Santella RM, Gammon MD. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and survival among women with breast cancer. *Environ Res*. 2009;109(3):287-291. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.11.005>
9. Yang L, Zahid M, Liao Y, Rogan EG, Cavalieri EL, Davidson NE, Yager JD, Visvanathan K, Groopman JD, Kensler TW. Reduced formation of depurinating estrogen-DNA adducts by sulforaphane or KEAP1 disruption in human mammary epithelial MCF-10A cells. *Carcinogenesis*. 2013;34(11):2587-2592. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt246>
10. Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. *Steroids*. 2015;99(0):56-60. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.006>
11. Cavalieri EL, Rogan EG, Zahid M. Critical depurinating DNA adducts: Estrogen adducts in the etiology and prevention of cancer and dopamine adducts in the etiology and prevention of Parkinson's disease. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1078-1090. <https://doi.org/10.1002/ijc.30728>
12. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(1):44-52. (In Russ). <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
13. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Voronina EN, Kolpinckiy GI. Immunological imbalance, genetic polymorphism of biotransformation enzymes and steroid hormone receptors in tumors in breast cancer patients. *Medical Immunology*. 2022;24(4):765-778. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIG-2493>
14. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev Vet Med*. 2000;45:23-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00115-X)
15. Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Kolpinckiy GI, Glushkov AN. Associations of antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone with estrogen receptors in tumor tissue in breast cancer. *Fundamental and clinical medicine*. 2022;7(1):53-63 (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>
16. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, Wolter K, Thompson JR, Thompson DD, Allred DC, Armstrong R, Cummings SR, Eastell R, Ensrud KE, Goss P, Lee A, Neven P, Reid DM, Curto M, Vukicevic S; PEARL Investigators. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(22):1706-1715. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq415>
17. Vogel VG. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educational Book*. 2014;34:34-40. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34
18. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, Loibl S, Bonanni B, Evans DG, Howell A; IBIS-II investigators. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10218):117-122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32955-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32955-1)
19. Gammon MD, Sagiv SK, Eng SM, Shantakumar S, Gaudet MM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Wang LW, Wang Q, Stellman SD, Beyea J, Hatch M, Kabat GC, Wolff MS, Levin B, Neugut AI, Santella RM. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. *Arch Environ Health*. 2004;59(12):640-649. <https://doi.org/10.1080/00039890409602948>
20. Pruthi S, Yang L, Sandhu NP, Ingle JN, Beseler CL, Suman VJ, Cavalieri EL, Rogan EG. Evaluation of serum estrogen-DNA adducts as potential biomarkers for breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;132(1-2):73-79. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.02.002>
21. Peluso M, Munnia A, Hoek G, Krzyzanowski M, Veglia F, Airolidi L, Autrup H, Dunning A, Garte S, Hainaut P, Malaveille C, Gormally E, Matullo G, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulos D, Kaladidi A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Kumle M, Gonzalez CA, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Berglund G, Jansson L, Jarvholm B, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, Vineis P. DNA adducts and lung cancer risk: a prospective study. *Cancer Res*. 2005;65(17):8042-8048. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3488>
22. Ceppi M, Munnia A, Cellai F, Bruzzzone M, Peluso MEM. Linking the generation of DNA adducts to lung cancer. *Toxicology*. 2017;390:160-166. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.09.011>
23. Al-Saleh I, Arif J, El-Doush I, Al-Sanea N, Jabbar AA, Billedo G, Shinwari N, Mashhour A, Mohamed G. Carcinogen DNA adducts and the risk of colon cancer: case-control study. *Biomarkers*. 2008;13(2):201-216. <https://doi.org/10.1080/13547500701775449>
24. Agudo A, Peluso M, Munnia A, Luján-Barroso L, Sánchez MJ, Molina-Montes E, Sánchez-Cantalejo E, Navarro C, Tormo MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Ardanaz E, Amiano P, Dorronsoro M, Quirós JR, Piro S, Bonet C, Sala N, González CA. Aromatic DNA adducts and risk of gastrointestinal cancers: a case-cohort study within the EPIC-Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(4):685-692. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1205>
25. Rybicki BA, Neslund-Dudas C, Bock CH, Rundle A, Savera AT, Yang JJ, Nock NL, Tang D. Polycyclic aromatic hydrocarbon – DNA adducts in prostate and biochemical recurrence after prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(3):750-757. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0986>
26. Tang D, Kryvenko ON, Wang Y, Jankowski M, Trudeau S, Rundle A, Rybicki BA. Elevated polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in benign prostate and risk of prostate cancer in African Americans. *Carcinogenesis*. 2013;34(1):113-120. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs326>
27. Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. *Clinical and Translational Medicine*. 2016;5(1):e12. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0088-3>
28. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Titov VA, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Immunological imbalance in breast cancer and lung cancer in postmenopausal women. *Medical Immunology*. 2018;20(6):927-934. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-927-934>
29. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Magarill YA, Titov VA, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Immunoassay of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone for determination of personal lung cancer risk in men. *Siberian journal of oncology*. 2019;18(2):35-43. (In Russ). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-35-43>
30. Bouchardy C, Benhamou S, Schaffar R, Verkoijen HM, Fioretta G, Schubert H, Vinh-Hung V, Soria JC, Vlastos G, Rapiti E. Lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens. *Cancer*. 2011;117(6):1288-1295. <https://doi.org/10.1002/cncr.25638>
31. Davidov MI, Bogush TA, Polotskiy BE, Tylyandina SA. Estrogen receptors β - new target in cellular lung cancer treatment. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(2):16-22. (In Russ). https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17708127_71061684.pdf

Сведения об авторах

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).
Вклад в статью: обоснование цели, обсуждение результатов, написание рукописи, заключение.

ORCID: 0000-0002-8560-6719

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).
Вклад в статью: сбор данных, выполнение исследований, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).
Вклад в статью: статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0001-5870-7584

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

Вклад в статью: статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0002-5530-3469

Воронина Елена Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий группой молекулярной генетики ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» (630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8).

Вклад в статью: анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0002-3405-6980

Костянко Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).

Вклад в статью: выполнение исследований, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0003-0053-1752

Антонов Александр Витальевич, заведующий отделением опухолей молочной железы, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Верхбицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0003-3860-825X

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а), главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 53/1).

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Статья поступила: 11.11.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Andrey N. Glushkov, MD, DSc, Professor, Chief Research Fellow, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0002-8560-6719

Dr. Elena G. Polenok, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Immunochimistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Dr. Lyudmila A. Gordeeva, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-5870-7584

Dr. Stella A. Mun, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-5530-3469

Dr. Elena N. Voronina, PhD, Senior Research Fellow, Chief of the Molecular Genetics Group, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (8, Akademika Lavrentieva Prospekt, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).

ORCID: 0000-0002-3405-6980

Contribution: performed the data analysis.

Mr. Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Institute of Basic Sciences, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-0053-1752

Dr. Alexander V. Antonov, MD, Chief of the Breast Cancer Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the clinical data.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Dr. Natalia E. Verzhbitskaya, MD, PhD, Chief of the Department of Pathology, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the clinical data.

ORCID: 0000-0003-3860-825x

Prof. Gleb I. Kolpinskiy, MD, DSc, Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Chief Executive Officer, Kemerovo Clinical Diagnostic Center (53/1, Oktyabr'sky Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the clinical data.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Received: 11.11.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК (616.98+616-002.5)-03:614.1(571.1/.5)
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-63-71>

ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЁЗА НА ОЖИДАЕМУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ В РЕГИОНАХ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

ЛЕВАХИНА Л.И.^{1*}, БЛОХ А.И.^{1,2}, ПАСЕЧНИК О.А.^{1,2}, БУРАШНИКОВА И.П.², АНПИЛОВА Н.Г.²

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, г. Омск, Россия

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

Резюме

Цель. Оценка влияния ВИЧ-инфекции и туберкулеза на ожидаемую продолжительность жизни в субъектах Сибирского федерального округа для повышения эффективности распределения ресурсов здравоохранения.

Материалы и методы. В основу исследования положена оценка ожидаемой продолжительности жизни при рождении (ОПЖ) и потенциального прироста ожидаемой продолжительности жизни (ППОПЖ) по субъектам СФО за период 1991–2020 гг. Материалом для исследования послужили данные о численности и смертности населения по пятилетним возрастным группам по регионам СФО, извлеченные из открытой Российской базы рождаемости и смертности (РосБРС). Рассчитывались показатели общей смертности, смертности от ВИЧ-инфекции и от активного туберкулеза, оценивался вклад смертей от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в снижение ОПЖ. Обработка данных проводилась с помощью R 4.0.3 и Excel 2010.

Результаты. Субъекты Сибирского федерального округа характеризовались значительным уровнем заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. В динамике изменения ОПЖ в регионах СФО за 1991–2020 гг. можно выделить период снижения, который начался в 1991 г. и продолжался до 2006–2008 гг. в разных регионах (Иркутская область, Красноярский край, Республика Хакасия, Томская об-

ласть – до 2006 г.; Новосибирская область, Республика Алтай, Республика Тыва – до 2007 г.; Алтайский край, Кемеровская область – Кузбасс, Омская область – до 2008 г.). В 2020 г. величина средней по СФО ожидаемой продолжительности жизни составила 70,9 лет, при этом минимальная величина (66,25 лет) отмечена в Республике Тыва, а максимальная (71,17 лет) – в Томской области. Вклад ВИЧ-инфекции и туберкулеза в снижение ОПЖ населения регионов СФО на протяжении изученного периода составил 0,51 года, в том числе 0,12 года – за счет ВИЧ-инфекции и 0,40 года – за счет туберкулеза

Заключение. При сохранении существующего объема профилактических мероприятий достичь целевых показателей ОПЖ (78 лет) на территории СФО удастся к 2038 году, тогда как к 2030 году без дополнительных мероприятий эта величина составит не более 75 лет, что следует учитывать при распределении ресурсов и старте индивидуальных программ в области здравоохранения, направленных на снижение возрастных коэффициентов смертности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, ожидаемая продолжительность жизни.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Левахина Л.И., Блох А.И., Пасечник О.А., Бурашникова И.П., Анпилова Н.Г. Влияние ВИЧ-инфекции и туберкулеза на ожидаемую продолжительность жизни в регионах Сибирского федерального округа. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 63–71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-63-71>

*Корреспонденцию адресовать:

Левахина Лидия Игоревна, 644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7. E-mail: lid3846@yandex.ru
© Левахина Л.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

IMPACT OF HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS ON LIFE EXPECTANCY IN SIBERIAN FEDERAL DISTRICT REGIONS

LIDIA I. LEVAKHINA¹ *, ALEXEY I. BLOKH^{1,2}, OKSANA A. PASECHNIK^{1,2}, IRINA P. BURASHNIKOVA²,
NATALIA G. ANPILOVA²

¹Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation

²Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To assess the impact of HIV infection and tuberculosis on life expectancy in Siberian Federal District regions for improving the allocation of health resources.

Materials and Methods. We investigated the data on the number of population and mortality (stratified into 5-year age groups) in Siberian Federal District regions. The data have been extracted from the Russian database of fertility and mortality (RosBRIS). Among the indicators, we calculated total mortality, mortality from HIV infection, and mortality from active tuberculosis. Further, we estimated the contribution of deaths from HIV infection and tuberculosis to the reduction of life expectancy.

Results. Regions within the Siberian Federal District were characterised by an unacceptably high incidence of HIV infection and tuberculosis. Life expectancy showed a downward trend from 1991 to 2006 (Irkutsk Region, Krasnoyarsk Region, Republic of Khakassia, and Tomsk Region), 2007 (Novosibirsk Region, Republic of Altai, Republic of Tyva), or 2008 (Altai Territory, Kemerovo Region, and Omsk region). In 2020, the aver-

age life expectancy in the Siberian Federal District was 70.9 years, with a minimum registered in the Republic of Tyva (66.25 years), and the maximum documented in the Tomsk region (71.17 years). The contribution of HIV infection and tuberculosis to the decrease in the life expectancy in Siberian Federal District during the study period was estimated as 0.52 years, including 0.12 years due to HIV infection and 0.40 years related to tuberculosis.

Conclusion. The existing volume of preventive measures is insufficient to achieve the target life expectancy (78 years) in the Siberian Federal District to 2030, limiting the expected life expectancy to 75 years at that time point. As the target life expectancy is attainable by 2038 at best, additional resources are required to reduce age-related mortality rates.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, life expectancy.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Lidia I. Levakhina, Alexey I. Blokh, Oksana A. Pasechnik, Irina P. Burashnikova, Natalia G. Anpilova. Impact of HIV infection and tuberculosis on life expectancy in Siberian Federal District regions. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 63-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-63-71>

***Corresponding author:**

Dr. Lidia I. Levakhina, 7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation, E-mail: studi1990@mail.ru

©Lidia I. Levakhina, et al.

Введение

На протяжении последних десятилетий в ряде стран мира наблюдалось устойчивое снижение смертности населения, связанное с улучшением социально-экономических и бытовых условий, повышением доступности и качества медицинской помощи и иных факторов [1,2].

Одним из показателей, используемых для оценки общественного здоровья, является показатель ожидаемой продолжительности жизни при рождении (ОПЖ), представляющий собой среднее количество лет жизни, которое осталось прожить новорожденному, если преобладающие структуры смертности во время его

рождения оставались бы такими же на протяжении его жизни [3].

Ожидаемая продолжительность жизни является интегральным показателем, суммирующим по возрасту смертность населения от всех причин, кроме того, в достаточной мере простой расчёт, интуитивно понятная интерпретация и возможность комплексной оценки социально-экономических условий в регионе делают ОПЖ одним из ключевых целевых показателей систем государственного управления [2,4]. Так, в нашей стране в качестве одного из ведущих целевых показателей, характеризующих достижение национальных целей к 2030 году, определено повышение ОПЖ в 78 лет [5].

На величину показателя ОПЖ оказывают влияние смерти, произошедшие в более молодых возрастах, среди экономически активного населения, которое участвует в хозяйственной деятельности страны, региона [1,2]. Использование ОПЖ позволяет провести более глубокий анализ, чем одни лишь показатели смертности населения, в том числе по возрастам и от определённых причин.

В мире наблюдается изменение структуры причин смертности населения, в допандемический период снижалась смертность от инфекционных заболеваний, однако оставалась серьёзной проблемой в странах с низким и средним уровнем дохода [1,6].

Цель исследования

Оценка влияния ВИЧ-инфекции и туберкулеза на ожидаемую продолжительность жизни в субъектах Сибирского федерального округа для повышения эффективности распределения ресурсов здравоохранения.

Материалы и методы

В основу исследования положена оценка таких показателей, как ожидаемая продолжительность жизни при рождении (ОПЖ) и потенциальный прирост ожидаемой продолжительности жизни (ППОПЖ) [1,2,7]. Оценка показателей проводилась по субъектам СФО с 1991 по 2020 гг.

Материалом для исследования послужили данные о численности населения и смертности населения по пятилетним возрастным группам (<1, 1–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80–84, и >85) по регионам Российской Федерации, извлеченные из откры-

той Российской базы рождаемости и смертности (РосБриС) [8]. Для целей настоящего исследования использовалась общая смертность, смертность от ВИЧ-инфекции и от активного туберкулеза.

Для вычисления ОПЖ были построены краткие таблицы дожития для каждого субъекта СФО для каждого года для мужчин, женщин и обоих полов по стандартной методике [9]. Расчёт основан на конструировании теоретической когорты, члены которой будут умирать с той же частотой, которая зарегистрирована в реальной популяции, и последующей оценке длительности жизни в пересчёте на одного члена теоретической когорты.

Теоретическая основа для расчёта потенциального прироста ожидаемой продолжительности жизни строится на предположении, что при исключении какой-либо причины смерти члены популяции будут проживать более долгую жизнь [1,2]. Практически ППОПЖ рассчитывается как разница между наблюдаемой ОПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни, при расчёте которой из общей смертности исключены смерти от определённой причины, вклад которой оценивается. Количественной мерой ППОПЖ являются годы жизни, потерянные в результате смертей, вызванных определённым заболеванием в конкретной возрастной группе населения, т.е. годы, которые человек определённого возраста рассчитывал бы прожить в среднем, если бы была устранена конкретная причина смерти.

Потенциальный прирост ОПЖ принимает более высокие значения при исключении большего количества смертей в более молодом возрасте и не подвержен влиянию возрастной структуры населения, что делает данный показатель удобным и устойчивым для сравнительной характеристики различных причин смерти в неодинаковых популяциях.

Для визуализации переломных точек во временных рядах ОПЖ были построены контрольные графики кумулятивной суммы отклонений от среднего значения (CUSUM, *cumulative sum control chart*). На таких графиках снижение уровня CUSUM соответствует периодам, когда наблюдаемые значения меньше среднего; рост уровня CUSUM – когда наблюдаемые значения выше среднего. Более важно, что изменение направления на графике CUSUM указывает на переломную точку, в которой меняется тенденция.

Затем, используя значения ОПЖ на наиболее актуальном однородном участке, была проведена линейная экстраполяция на ближайшие 20 лет для оценки достижимости к 2030 г. целевого показателя ОПЖ в 78 лет.

Для характеристики вклада смертей от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в снижение ОПЖ был проведен расчет потенциального прироста ожидаемой продолжительности жизни для каждого изученного года, а также за последние три года изученного периода при полном (100%) исключении смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза среди населения субъектов СФО.

Обработка данных проводилась с помощью R 4.0.3 и Excel 2010.

Результаты

Субъекты Российской Федерации характеризовались различным уровнем ожидаемой продолжительности жизни при рождении (**рисунок 1**). По данным Федеральной службы статистики, по состоянию на 2020 г. ожидаемая продолжительность жизни в РФ оставляла 71,54 года, наибольший уровень ОПЖ наблюдался в субъектах Северо-Кавказского федерального округа (74,58 лет), наименьший – в Дальневосточном федеральном округе (69,15 лет).

Субъекты Сибирского федерального округа в значительной мере различаются по ряду социально-демографических параметров: численности и этническому составу населения, экономическим условиям, особенностям расселения и природно-климатическим характеристикам регионов. Кроме того, территория Сибирского федерального округа характеризовалась значи-

тельным уровнем заболеваемости населения такими социально-значимыми заболеваниями, как ВИЧ-инфекция и туберкулез, влияние которых не могло не отразиться на величине ожидаемой продолжительности жизни населения.

Уровень ОПЖ на протяжении изученного периода в регионах СФО был в целом одинаков, медианная величина по СФО составила 65,7 лет, а нижняя граница выскакивающих значений – 61,2 года. Следует отметить, что исключением по уровню ОПЖ являлась Республика Тыва, среднее значение уровня ожидаемой продолжительности жизни в данном регионе составляло 59,3 лет, что было существенно меньше, чем в других субъектах СФО (**рисунок 2А**).

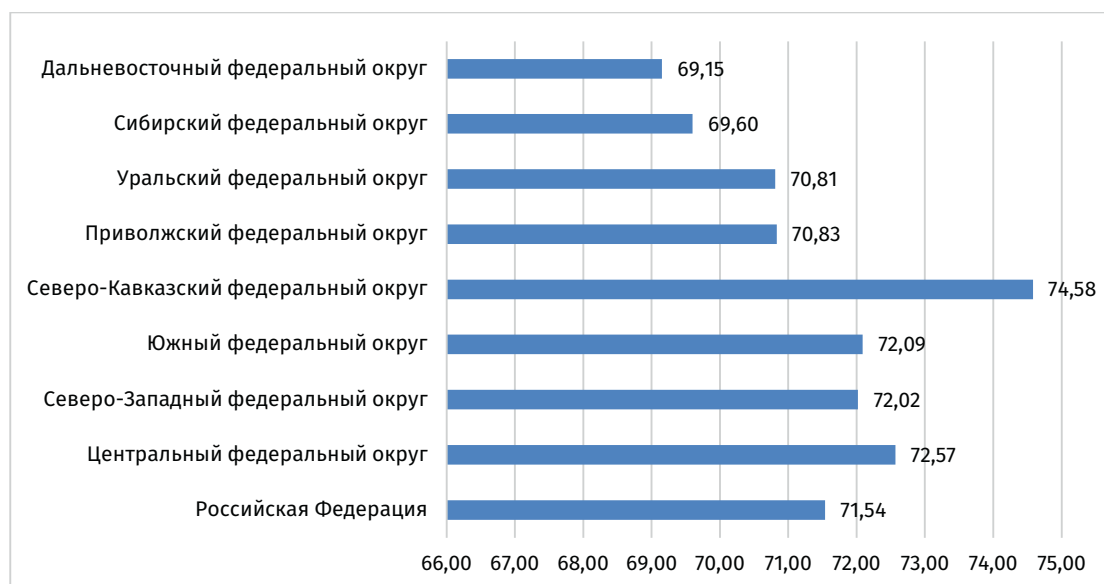
В динамике изменения ОПЖ в регионах СФО в период 1991–2020 гг. можно выделить период снижения, который начался в 1991 г. и продолжался до 2006–2008 гг. в разных регионах (Иркутская область, Красноярский край, Республика Хакасия, Томская область – до 2006 г.; Новосибирская область, Республика Алтай, Республика Тыва – до 2007 г.; Алтайский край, Кемеровская область – Кузбасс, Омская область – до 2008 г.). После периода снижения во всех регионах отмечался стабильный рост ОПЖ, что в целом указывает на улучшение и унификацию условий жизни населения, продолжавшийся до 2020 г., когда в связи с пандемией COVID-19 резко возросла смертность и снизился уровень ожидаемой продолжительности жизни (**рисунок 2В**).

В 2020 г. величина средней по СФО ожидаемой продолжительности жизни составила 70,9 лет, при этом минимальная величина (66,25 лет) отмечена в Республике Тыва, а максималь-

Рисунок 1.

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении по территориям федеральных округов России (2020 г, Росстат <https://rosstat.gov.ru/>).

Figure 1.
Life expectancy at birth by Federal Districts of the Russian Federation (2020, Rosstat <https://rosstat.gov.ru/>).



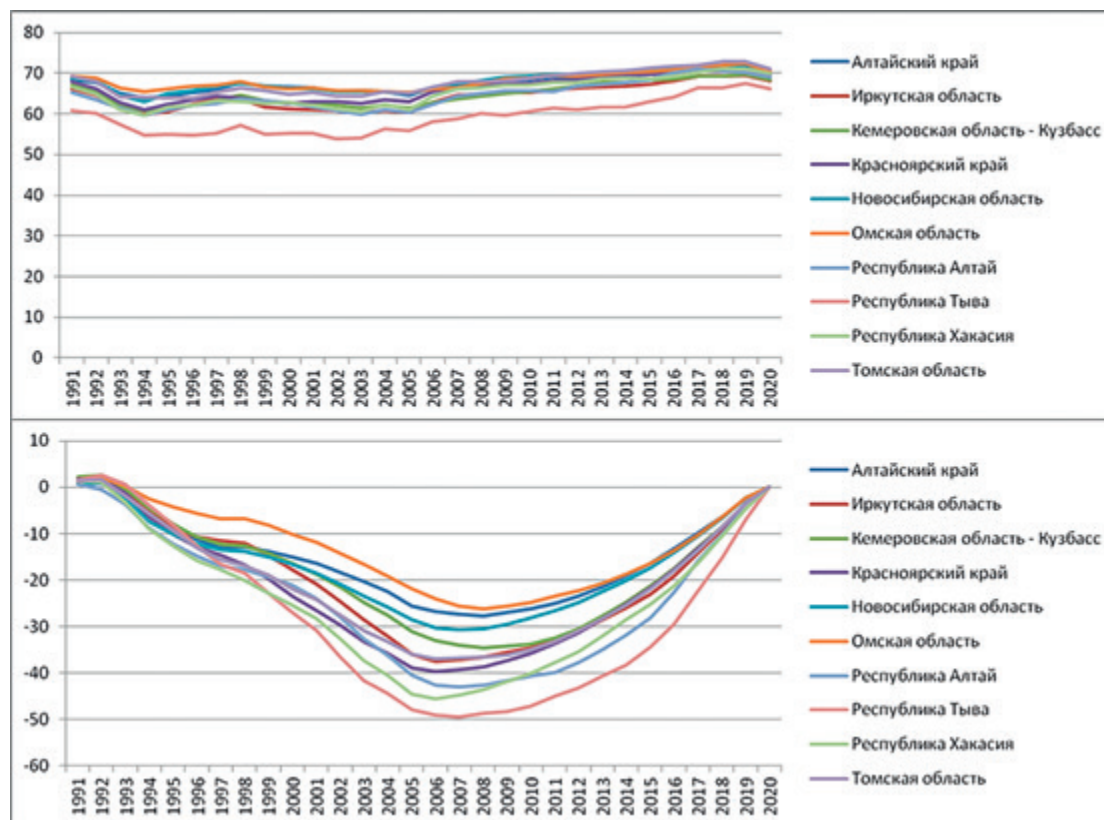


Рисунок 2. Динамика ОПЖ (А) и соответствующие значения CUSUM (В) в регионах Сибирского федерального округа в 1991–2020 гг.

Figure 2. Trends in life expectancy (A) and corresponding cumulative sum control chart (CUSUM) values (B) in the regions of the Siberian Federal District in 1991–2020.

ная (71,17 лет) – в Томской области (таблица 1). За период устойчивого роста ОПЖ в регионах СФО величина этого показателя увеличилась в среднем на 5,4 года: от 3,6 лет в Алтайском крае до 8,6 лет в Республике Тыва. Как правило, более выраженный рост отмечался в

регионах с исходно меньшей величиной ОПЖ, что подтверждается существенным снижением коэффициента вариации с 4,5% до 2,3% и может свидетельствовать об общем улучшении и сближении социально-экономических условий в субъектах СФО.

Регион Region	ОПЖ, лет Life expectancy, year		Прирост Increment		ОПЖ, лет Life expectancy, year	
	Мин.* min	2020	абс. n	T _{пр/сн} * %	2030	2040
Алтайский край Altai Region	66.50	70.19	3.60	0.46	73.95	76.29
Иркутская область Irkutsk Region	62.90	68.25	5.90	0.68	73.80	77.70
Кемеровская область – Кузбасс Kemerovo Region	62.90	68.51	5.10	0.69	73.43	76.77
Красноярский край Krasnoyarsk Region	65.50	69.82	5.10	0.57	74.00	76.78
Новосибирская область Novosibirsk Region	66.40	70.32	3.90	0.46	74.16	76.34
Омская область Omsk Region	66.10	70.32	3.80	0.49	74.76	77.45
Республика Алтай Altai Republic	62.40	69.15	6.60	0.82	76.81	82.04
Республика Тыва Tyva Republic	58.20	66.25	8.60	1.15	75.94	83.64
Республика Хакасия Republic of Khakassia	64.40	70.06	5.80	0.65	75.18	78.96
Томская область Tomsk Region	66.70	71.17	5.70	0.63	76.05	79.16
В среднем по СФО Average for Siberian Federal District	65.50	70.90	5.40	0.66%	74.99	79.09

Таблица 1. Динамические характеристики ожидаемой продолжительности жизни в регионах Сибирского федерального округа в 2011–2020 гг. и ожидаемые величины в 2030 г. и 2040 г.

Table 1. Current (2011–2020) and expected (2030, 2040) life expectancy in the regions of the Siberian Federal District.

* Примечание: ОПЖ в год, когда тенденция к снижению ОПЖ в регионе сменилась тенденцией к росту.

*Life expectancy in the year when the downward trend was replaced by an upward trend.

Таблица 2.

Потенциальный прирост ожидаемой продолжительности жизни в регионах СФО за весь изученный период и в 2018–2020 гг. при полном исключении смертей от ВИЧ-инфекции и туберкулеза, лет.

Table 2.

Potential increase in life expectancy in the regions of the Siberian Federal District for the entire study period and specifically in 2018–2020 if removing deaths from HIV infection and tuberculosis, years.

Регион Region	Среднее значение показателя Average value of the indicator					
	За весь период For the entire period			За 2018–2020 г.		
	ВИЧ HIV	ТБ TB	ВИЧ+ТБ HIV+TB	ВИЧ HIV	ТБ TB	ВИЧ+ТБ HIV+TB
Алтайский край Altai Region	0.16	0.43	0.59	0.25	0.64	0.90
Иркутская область Irkutsk Region	0.23	0.43	0.66	0.19	0.84	1.04
Кемеровская область – Кузбасс Kemerovo Region	0.27	0.42	0.69	0.18	1.27	1.45
Красноярский край Krasnoyarsk Region	0.09	0.30	0.39	0.16	0.40	0.56
Новосибирская область Novosibirsk Region	0.19	0.39	0.58	0.21	0.78	0.99
Омская область Omsk Region	0.09	0.27	0.36	0.11	0.44	0.55
Республика Алтай Altai Republic	0.03	0.27	0.30	0.12	0.10	0.23
Республика Тыва Tyva Republic	0.01	0.95	0.96	0.83	0.02	0.84
Республика Хакасия Republic of Khakassia	0.03	0.31	0.33	0.12	0.15	0.27
Томская область Tomsk Region	0.06	0.19	0.25	0.04	0.37	0.42
В среднем по СФО Average for Siberian Federal District	0.12	0.40	0.51	0.22	0.50	0.72

Экстраполируя отмеченные в период устойчивого роста тенденции изменения ОПЖ в регионах СФО на период до 2040 года, можно отметить, что прогнозный уровень ОПЖ к 2030 г. составит 75,0 лет, а к 2040 г. он достигнет 79,1 лет (таблица 1).

Таким образом, целевой показатель ОПЖ в 78 лет будет достигнут лишь к 2038 г. в случае отсутствия дополнительных мероприятий, направленных на улучшение состояния общественного здоровья и увеличение продолжительности жизни.

Вклад ВИЧ-инфекции и туберкулеза в снижение ОПЖ населения регионов СФО на протяжении изученного периода был незначительным и составил 0,51 года, в том числе 0,12 года за счет ВИЧ-инфекции и 0,40 года за счет туберкулеза (таблица 2).

В последние три года изученного периода эти оценки выше (0,72 года, 0,22 года и 0,5 года соответственно) в связи с сохраняющейся тенденцией в динамике смертности населения от ВИЧ-инфекции с 2010 года [10,11].

В многолетней динамике ожидаемой продолжительности жизни в СФО, начиная с 2005–2006 гг. наблюдалось снижение ОПЖ с

достижением пиковых значений в 2017–2019 гг. Так, в Кемеровской области наибольший потенциальный прирост ОПЖ при исключении смертей от ВИЧ-инфекции достиг 1,41 года в 2018 г., тогда как в Иркутской области аналогичный показатель достиг 0,91 года в 2017–2018 гг. В Новосибирской области максимальный потенциальный прирост ОПЖ при исключении смертей от ВИЧ-инфекции составил 0,85 года в 2018 г., в Алтайском крае – 0,77 года в 2017 г., в Омской области – 0,49 года в 2018 г., в Томской области – 0,44 года в 2019 г., в Красноярском крае – 0,40 в 2018–2019 гг., в Республике Хакасия – 0,18 года в 2019 г., в Республике Алтай – 0,13 года в 2016 г., в Республике Тыва – 0,04 года в 2015 г.

С другой стороны, влияние туберкулеза на ОПЖ характеризовалось тенденцией к снижению в последнее десятилетие: максимальный потенциальный прирост ОПЖ в Республике Тыва составил 1,58 года в 1997 г., в Иркутской области – 0,78 года в 2011 г., в Алтайском крае – 0,71 года в 1998 г., в Кемеровской области – Кузбассе – 0,6 года в 1997 г., в Республике Хакасия – 0,58 года в 2006 г., в Новосибирской области – 0,58 года в 2007 г., в Республике Алтай – 0,56 года в 1998 г.,

в Омской области – 0,44 года в 2008 г., в Красноярском крае – 0,43 года в 2007 г., в Томской области – 0,38 года в 1997 г. Таким образом, на протяжении изученного периода мы наблюдали увеличение вклада ВИЧ-инфекции в снижение ОПЖ, тогда как вклад туберкулеза – снижался.

Обсуждение

Количественная характеристика потенциального прироста ОПЖ при исключении одной или нескольких причин смерти (например, ВИЧ-инфекции и туберкулеза) базируется на гипотетическом предположении о возможности элиминации этих причин смерти.

К концу 2019 года в мире наблюдалась глобальная тенденция к сокращению смертности от инфекционных болезней. Так, ВИЧ-инфекция переместилась с 8-й позиции в списке основных причин смерти в 2000 г. на 19-ю в 2019 г., что является отражением достигнутых за два последних десятилетия успехов в профилактике, диагностике и лечении этой инфекции.

Туберкулез также больше не фигурирует в списке 10 ведущих причин смертности, переместившись с 7-й позиции в 2000 г. на 13-ю в 2019 г. Совокупное сокращение смертности от туберкулеза составило 30%.

Вместе с тем, по данным глобального эпидемиологического надзора, в странах с низким уровнем доходов сохранялась значительная доля инфекционных заболеваний в структуре общей смертности: 6 из 10 ведущих причин смертности в странах – это инфекционные болезни, в том числе туберкулез (восьмое место) и ВИЧ/СПИД (девятое место).

При этом в последние годы в публикуемой Всемирной организацией здравоохранения статистике подчеркивается тревожная тенденция к общему замедлению темпов борьбы с инфекционными заболеваниями, такими как ВИЧ, туберкулез и малярия [12].

Потенциальный прирост ожидаемой продолжительности жизни позволяет объяснить влияние определенного заболевания на продолжительность жизни, отражает потерю ожидаемой продолжительности жизни, вызванную определенным заболеванием, и позволяет количественно охарактеризовать показатель выживаемости, если заболеваемость будет устранена [13].

Ряд исследований наглядно демонстрирует, что в случае полной ликвидации заболеваний системы кровообращения возможно получить максимальный прирост ожидаемой продолжи-

тельности жизни при рождении, который составит 11,1 года у мужчин и 13,1 года у женщин, ликвидация некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний увеличит ОПЖ на 2,2 года у мужчин и 2,1 года у женщин. Устранение новообразований позволит увеличить ОПЖ на 0,9 лет у мужчин и 1,0 год у женщин [14].

На территории Сибирского федерального округа за анализируемый период удалось достичь значимого улучшения ряда показателей, отражающих уровень заболеваемости населения такими социально значимыми заболеваниями, как ВИЧ-инфекция и туберкулез. Так, за период 2018–2020г заболеваемость населения ВИЧ-инфекцией сократилась в 1,5 раза с 122,5 до 78,1 на 100 тысяч населения. Заболеваемость туберкулезом уменьшилась на 37,0% и составила 58,5 случаев на 100 тысяч населения. Смертность от туберкулеза сократилась на 13,2% и составила 9,8 на 100 тысяч населения, что позволило только за один год сохранить жизни 286 больных туберкулезом в СФО [15].

В нашем исследовании установлено, что при сохранении существующего объема профилактических программ и мероприятий достичь целевых показателей ОПЖ на территории Сибирского федерального округа удастся только к 2038 году. Поскольку влияние ВИЧ-инфекции и туберкулезной инфекции на уменьшение ожидаемой продолжительности жизни невелико, необходимо направить усилия общественного здравоохранения в том числе на профилактику актуальных хронических неинфекционных заболеваний.

Таким образом, при сохранении прогнозного фона неизменным достижения среднего показателя ОПЖ 78 лет следует ожидать к 2038 году, тогда как к 2030 году без дополнительных мероприятий эта величина составит не более 75 лет. Вклад смертей от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в снижение ОПЖ населения СФО колебался в разные годы в разных регионах, но в среднем составлял 0,51 года за весь период наблюдения и 0,72 года за 2018–2020 гг.

Эти выводы могут иметь значение для постановки целей в области здравоохранения, распределения ресурсов и запуска индивидуальных программ в области здравоохранения, направленных на снижение возрастных коэффициентов смертности в результате мероприятий по совершенствованию организации медицинской помощи и повышению ее доступности, профилактике социально-значимых болезней.

Литература:

1. Зайцева Н.В., Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Клейн С.В., Кирьянов Д.А., Глухих М.В. Социально-экономические детерминанты и потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации с учетом региональной дифференциации. *Анализ риска здоровью*. 2019;4:14-29. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.02>
2. Liu P, Li C, Wang Y, Zeng W, Wang H, Wu H, Lu J, Sun M, Li X, Chang F, Hao M. The impact of the major causes of death on life expectancy in China: a 60-year longitudinal study. *BMC Public Health*. 2014;14:1193. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1193>
3. Улумбекова Г.Э., Медик В.А., ред. *Общественное здоровье и здравоохранение с основами медицинской информатики*. Национальное руководство. 2-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2022.
4. Hiam L, Minton J, McKee M. What can lifespan variation reveal that life expectancy hides? Comparison of five high-income countries. *J R Soc Med*. 2021;114(8):389-399. doi.org/10.1177/01410768211011742
5. *О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года* : указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 №474. Ссылка активна на 14.05.2022. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726>
6. *Мировая статистика здравоохранения, 2020 г.*: мониторинг показателей здоровья в отношении ЦУР, целей в области устойчивого развития. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Ссылка активна на 14.05.2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332070/9789240011977-rus.pdf?sequence=32&isAllowed=y>
7. Бессонова Л.П., Шемениев М.А. Методические подходы к оценке ожидаемой продолжительности жизни населения. *Медицина: теория и практика*. 2020;5(3):3-14.
8. Центр демографических исследований Российской экономической школы. *Российская база данных по рождаемости и смертности*. Ссылка активна на 14.05.2022. Доступна по: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data_description
9. Chiang CL. On Constructing Current Life Tables. *Journal of the American Statistical Association*. 1972;67(339):538-541.
10. Пасечник О.А., Левахина Л.И., Тюменцев А.Т., Пиценко Н.Д. Динамика и структура смертности больных ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе в 2006-2015 гг. *Журнал инфектологии*. 2017;9(2):86-92. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-86-92>
11. Блох А.И., Пасечник О.А. Бремя болезни и утраченный жизненный потенциал населения вследствие ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017;9(3):91-97.
12. WHO. *The top 10 causes of death*. 9 December 2020. Ссылка активна на 14.05.2022. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
13. Wang HG. Study on the Influence of Main Diseases to Life expectancy of Chinese Residents. *Peking Union Medical College: Master thesis*. 2011.
14. Gulati BK, Sahu D, Kumar A, Rao MV. Potential gain in life expectancy by gender after elimination of a specific cause of death in urban India. *Int J Community Med Public Health*. 2020;7(5):1848. <http://dx.doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20201993>
15. Ревякина О.В., Филиппова О.П., Павленок И.В., Митрофанов Р.А., Нарышкина С. Л. *Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах*: статистические материалы. Новосибирск: ФГБУ ННИИТ Минздрава России, 2020. Ссылка активна на 14.05.2022. http://nsk-niit.ru/files/publications/200520_Сборник_ННИИТ_2019.pdf

References:

1. Zaitseva NV, Onishchenko GG, Popova AYU, Kleyn SV, Kiryanov DA, Glukhikh MV. Social and economic determinants and potential for growth in life expectancy of the population in the Russian Federation taking into account regional differentiation. *Health Risk Analysis*. 2019;4(4):14-29. (In Russ). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.02>
2. Liu P, Li C, Wang Y, Zeng W, Wang H, Wu H, Lu J, Sun M, Li X, Chang F, Hao M. The impact of the major causes of death on life expectancy in China: a 60-year longitudinal study. *BMC Public Health*. 2014;14:1193. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1193>
3. Ulumbekova GE, Medic VA, editors. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoookhranenie s osnovami meditsinskoy informatiki*. National guidelines. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ). <https://doi.org/10.33029/9704-6723-7-PHH-2-2022-1-1144>
4. Hiam L, Minton J, McKee M. What can lifespan variation reveal that life expectancy hides? Comparison of five high-income countries. *J R Soc Med*. 2021;114(8):389-399. doi.org/10.1177/01410768211011742
5. *On the national development goals of the Russian Federation for the period up to 2030*: Decree of the President of the Russian Federation dated July 21, 2020 N474. (In Russ). Available at: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726> Accessed: May 14, 2022.
6. *World health statistics 2020*: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332070/9789240011977-rus.pdf?sequence=32&isAllowed=y> Accessed: May 14, 2022.
7. Bessonova LP, Shemeniev MA. Methodological approaches to assessing the life expectancy of the population. *Medicine: theory and practice*. 2020;5(3):3-14.
8. Tsentr demograficheskikh issledovaniy Rossiyskoy ekonomicheskoy shkoly. *Rossiyskaya baza dannykh po rozhdaemosti i smertnosti*. (In Russ). Available at: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data_description Accessed: May 14, 2022.
9. Chiang CL. On Constructing Current Life Tables. *Journal of the American Statistical Association*. 1972;67(339):538-541.
10. Pasechnik OA, Levakhina LI, Tyumentsev AT, Pitsenko ND. Dynamics and structure of mortality of patients with HIV infection in the Siberian federal district in 2006-2015. *Journal of Infectology*. 2017;9(2):86-92. (In Russ). doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-86-92
11. Bloch AI, Pasechnik OA. The burden of disease and potential lost life due to HIV infection. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2017;9(3):91-97. (In Russ).
12. WHO. *The top 10 causes of death*. 9 December 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Accessed: May 14, 2022.
13. Wang HG. Study on the Influence of Main Diseases to Life expectancy of Chinese Residents. *Peking Union Medical College: Master thesis*. 2011.
14. Gulati BK, Sahu D, Kumar A, Rao MV. Potential gain in life expectancy by gender after elimination of a specific cause of death in urban India. *Int J Community Med Public Health*. 2020;7(5):1848. <http://dx.doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20201993>
15. Revyakina OV, Filippova OP, Pavlenok IV, Mitrofanov RA, Naryshkina SL. *Key indicators of tb control program in the siberian and far eastern federal districts*. Novosibirsk: FGBU NNIIT of the Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: http://nsk-niit.ru/files/publications/200520_Сборник_ННИИТ_2019.pdf Accessed: May 14, 2022.

Сведения об авторах

Левахина Лидия Игоревна, заместитель руководителя, врач-эпидемиолог Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр. Мира, д. 7).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4802-3207

Блох Алексей Игоревич, кандидат медицинских наук, руководитель, врач-эпидемиолог Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД; ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Вклад в статью: анализ данных и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0002-0756-2271

Пасечник Оксана Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: анализ данных и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0003-1144-5243

Бурашникова Ирина Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-6290-3817

Анпилова Наталья Георгиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-2639-5907

Статья поступила: 18.04.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Lidia I. Levakhina, Deputy Chief Executive Officer, Epidemiologist of the Siberian Federal District for the Prevention and Control of AIDS, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4802-3207

Dr. Alexey I. Blokh, MD, PhD, Chief Executive Officer, Epidemiologist of the Siberian Federal District for the Prevention and Control of AIDS, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections Omsk State Medical University (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation); Assistant Professor, Department of Public Health and Healthcare, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-0756-2271

Dr. Oksana A. Pasechnik, MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Public Health and Healthcare, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-1144-5243

Dr. Irina P. Burashnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-6290-3817

Dr. Natalia G. Anpilova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Public Health and Healthcare, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-2639-5907

Received: 18.04.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.718.41-002.4-092.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-72-82>

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ШАБАЛДИН Н.А.^{1*}, СИНЦКАЯ А.В.², БОГДАНОВ Л.А.², ЛОБОВ А.А.³, РЕПКИН Е.А.⁴, ШАБАЛДИН А.В.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово, Россия³ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Изучить молекулярные и клеточные особенности развития асептического некроза головки бедренной кости в эксперименте.

Материалы и методы. Проведена хирургическая индукция асептического некроза головки бедренной кости 8 крысам. Наблюдение за животными проводилось в течение 4 недель. У всех животных, после выведения из эксперимента путем декапитации, была забрана кровь для сравнения системных показателей, а также выполнена экстирпация бедренных костей. Состояние головок выделенных бедренных костей оценивалось визуально, рентгенологически. Затем остеотомом выполнялось разделение головок бедренных костей на две равновеликие части. Первая часть исследовалась гистологически, вторая часть использовалась для определения молекулярной массы белков костной ткани с помощью гель-электрофореза.

Результаты. После выполнения хирургических манипуляций во всех исследуемых случаях наблюдалась картина стадии импрессионного перелома при асептическом некрозе головки бедренной кости, подтвержденная при исследовании макропрепарата и рентгенографии. Гистологическое исследование так же подтвердило развитие остеодеструктивных процессов в проксимальном эпифизе бедра. При иммунологическом исследовании крови после индук-

ции асептического некроза головки бедренной кости отмечалось увеличение концентрации провоспалительных цитокинов по отношению к концентрации нативных крыс. Метод квадрупольно-времяпролетной масс-спектрометрии позволил обнаружить несколько мажорных белков, участвующих в поддержании гомеостаза костной ткани, ими оказались белки, отвечающие за кальций-фосфорный обмен, протеины, способствующие ангиогенезу, кроветворению костного матрикса, молекулы передачи межклеточных сигналов, молекулы-шапероны, белки хрящевого матрикса, синтеза коллагена, белки липидного профиля, а также для конечности после хирургической индукции асептического некроза – протеины, регулирующие воспалительный ответ, белки окислительного стресса. Полученные данные при исследовании гель-электрофореза указывают на то, что развитие аваскулярного остеонекроза сопровождалось гиперэкспрессией белков окислительного стресса, гликолитических процессов, неспецифического воспалительного ответа при снижении молекул ангиогенеза, хондрогенеза, способствующих кальций-фосфорному обмену, синтеза коллагена и хрящевого матрикса.

Заключение. Развитие остеонекроза сопровождается значительной гетерогенностью изменений регуляции костного гомеостаза. При этом важную роль в манифестации костной де-

Для цитирования:

Шабалдин Н.А., Синицкая А.В., Богданов Л.А., Шабалдин А.В. Молекулярные и клеточные особенности развития асептического некроза головки бедренной кости в эксперименте. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 72-82. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-72-82>

*Корреспонденцию адресовать:

Шабалдин Никита Андреевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: shabaldin.nk@yandex.ru
© Шабалдин Н.А. и др.

струкции играют процессы неспецифического воспаления, окислительного стресса, в том числе перекисного окисления липидов, развивающиеся на фоне гипоксии.

Ключевые слова: асептический некроз, патогенез, протеомный профиль, сигнальные пути.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет финансирования гранта «Президента Российской Фе-

дерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук», МК-4132.2022.3. Работы по протеомному профилированию и анализу протеомных данных выполнены в Ресурсном центре «Развитие молекулярных и клеточных технологий» Научного парка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ) в рамках договора № С-111/26 от 02.08.2021 г. между НИИ КПССЗ и СПбГУ.

ORIGINAL RESEARCH

MOLECULAR AND CELLULAR FEATURES OF FEMORAL HEAD AVASCULAR NECROSIS: IN VIVO STUDY

NIKITA A. SHABALDIN^{1*}, ANNA V. SINITSKAYA², LEO A. BOGDANOV², ARSENIY A. LOBOV³, EGOR A. REPKIN⁴, ANDREY V. SHABALDIN²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

³Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the molecular and cellular features of femoral head avascular necrosis in the rat model.

Materials and Methods. Femoral head avascular necrosis was surgically induced in 8 rats with the 4-week follow-up. Then, the animals have been euthanised, and we performed gross, radiological, and histological examination of avascular and intact contralateral femoral heads. Systemic inflammation was assessed using enzyme-linked immunosorbent assay, and pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor α). The proteomic profile of healthy and necrotic femoral heads was interrogated using sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with ion mobility (TimsToF Pro).

Results. Aseptic necrosis of the femoral head was successfully induced in all rats. Serum lev-

els of pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 β and interleukin-6) were higher in rats with femoral head avascular necrosis as compared with healthy rats. Among the major proteins revealed at proteomic profiling were those involved in maintaining bone tissue homeostasis, calcium phosphate metabolism, angiogenesis, hematopoiesis, cell-cell interactions, chaperones, cartilage matrix proteins, collagen synthesis, and lipid metabolism. In bones with avascular necrosis, we have also found proteins regulating the inflammatory response and oxidative stress. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis indicate that the development of avascular osteonecrosis was accompanied by an overexpression of oxidative stress proteins, anaerobic glycolysis, and non-specific inflammatory response along with the downregulation of molecules responsible for angiogenesis, chondrogenesis, calcium phosphate metabolism, collagen synthesis, and cartilage matrix.

Conclusion. Femoral head avascular necrosis is

◀ English

For citation:

Nikita A. Shabaldin, Anna V. Sinitskaya, Leo A. Bogdanov, Andrey V. Shabaldin. Molecular and cellular features of femoral head avascular necrosis: in vivo study. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 72-82. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-72-82>

*Corresponding author:

Dr. Nikita A. Shabaldin, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: shabaldin.nk@yandex.ru

© Nikita A. Shabaldin, et al.

accompanied by non-specific inflammation, oxidative stress, and lipid peroxidation all presumably developed because of hypoxia and together contributing to bone destruction.

Keywords: avascular necrosis, pathogenesis, proteomic profile, signaling pathways.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The research was carried out by funding the grant of the "President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – Candidates of Sciences", MK-4132.2022.3. Proteomics analysis was conducted in the Centre for Molecular and Cell Technologies, St. Petersburg State University Research Park.

Введение

Заболевания с прогрессирующими остеодеструктивными процессами в их патогенезе, такие как остеохондропатии различной локализации, асептический некроз, ювенильный идиопатический артрит и другие, вносят существенный вклад в общую инвалидность от хронических заболеваний. Частота данной патологии не имеет тенденции к снижению, а методы таргетной терапии продолжают разрабатываться [1, 2, 3]. В последнее время, на фоне развития теоретических представлений о процессах регуляции костного гомеостаза и его нарушениях, возрос интерес к изучению патогенеза остеонекроза на молекулярном и клеточном уровне. Такой подход открывает новые диагностические возможности прогнозирования течения костно-некротических процессов, разработку вариантов таргетного медикаментозного воздействия на процессы костной деструкции и ремоделирование при помощи генно-инженерных препаратов. В первую очередь, данные стратегии лечения основаны на коррекции межклеточных, внутриклеточных сигнальных путей активации остеокластогенеза, остеобластогенеза. При этом внедрение новых алгоритмов терапии, диагностики базируется на теоретических представлениях о развитии костно-деструктивных процессов на разных стадиях.

Поддержание костного гомеостаза является динамическим процессом, обеспеченным равновесием в остеогенных и остеолитических процессах. Однако пролонгированное течение артропатий может сопровождаться смещением баланса в сторону усиления биологической активности остеокластов и, как следствие, прогрессирования разрушения костной, хрящевой тканей. При этом процесс развития асептического некроза стадийный, и проходит последовательно стадии от дорентгенологической, импрессионного перелома, фрагментации до репарации с восстановлением костных

балок. На начальной стадии субхондрального перелома наиболее активно изучаются механизмы нарушения молекулярных и клеточных связей, приводящих к усилению остеокластогенеза [4].

Процессы дифференцировки и активации остеокластов и остеобластов осуществляются за счет функционирования ряда межклеточных, внутриклеточных сигнальных путей молекулярного взаимодействия, таких как сигнальные пути с активацией бета-катенина, фермента JAK-киназы, рецептора активатора ядерного фактора каппа-β (RANK-RANKL-OPG, wnt – β катенин, JAK-STAT). Этот сигналинг регулируются разнообразными медиаторами (цитокины, костные морфогенные белки, и ряд других медиаторов) [5]. Цитокины – сигнальные полипептидные молекулы, биологическое действие на клетку-мишень у которых осуществляется за счет высокоаффинных мембранных рецепторов. Изменение концентрации различных групп цитокинов может влиять на костный гомеостаз опосредованно через сигнальный путь RANK-RANKL-OPG [6]. Так, увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 бэты (IL-1b), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкина-6 (IL-6), приводит к усилению выработки лиганда рецептора активатора ядерного транскрипционного фактора (RANKL) на Т-лимфоцитах [7]. Связывание рецептора активатора ядерного транскрипционного фактора (RANK) с его лигандом (RANKL) ведет через серию внутриклеточных сигнальных путей к транскрипции ядерного фактора κβ (NF-κβ) в ядро клетки с последующим индуцированием дифференцировки и активации зрелых остеокластов. Таким образом, биологическое действие провоспалительных цитокинов может способствовать усилению остеокластогенеза. Тем не менее механизмы, приводящие к нарушению регуляции костного гомеостаза, остаются до конца не изученными.

Цель исследования

Изучить молекулярные и клеточные особенности развития асептического некроза головки бедренной кости в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование выполнено согласно «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой Советом Европы (Strasbourg, Франция, 1986) и Директивой Совета 86/609/ ЕЕС от 24.11.1986 «По согласованию законов, правил и административных распоряжений стран участниц в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и научных целях».

Модельный эксперимент выполнен на малых животных (крысы линии Wistar) массой тела 250 г, в возрасте 3 месяцев. Проведена хирургическая индукция асептического некроза головки бедренной кости 8 крысам. Наблюдение за животными проводилось в течение 4 недель. Выведение животных из эксперимента проводилось путем декапитации гильотинным способом. Для подтверждения наличия факта остеонекроза головки бедренной кости проводились клиническое, рентгенологическое, гистологическое, биохимические и иммунологические исследования.

Для индукции асептического некроза головки бедренной кости у крыс под общим ингаляционным наркозом раствором изофлюрана (99,9%) выполнялся хирургический доступ длиной до 3 см в проекции тазобедренного сустава по наружной поверхности одной тазовой конечности. Тупо разводились мягкие ткани в области большого, верхней трети третьего вертела бедренной кости. Распатором производилась круговая отслойка с последующим иссечением надкостницы в проксимальной трети третьего вертела. Визуализировалась шейка бедренной кости, вокруг которой накладывалась плотная лигатура из викрила диаметром 35 мм. В полость тазобедренного сустава под визуальным контролем вводилось 1,5 мл. 2% раствора реополиглюкина, что увеличивало внутрисуставное давление и создавало предпосылки для формирования коллапса головки бедренной кости. Послойно швы на рану.

После выведения животных из эксперимента проводилась экстирпация бедренных костей. Бедренная кость после индукции асептического некроза проксимального эпифиза относи-

лась к основной группе. Интактная бедренная кость с контралатеральной стороны относилась к группе сравнения.

У всех животных после декапитации была забрана кровь. Для сравнения системных показателей в крови декапитированы 4 интактные крысы без хирургической индукции асептического некроза (группа сравнения для системных показателей).

Состояние головок выделенных бедренных костей основной и группы сравнения было оценено визуально, а также выполнено их рентгенологическое исследование. Далее отсекался проксимальный эпифиз бедренной кости и разрезался остеотомом на две равные части (50–70 мг). Первая часть головки бедренной кости фиксировалась в 10% растворе формалина для дальнейшего проведения гистологического анализа, а другая – в аликвоту с предварительно охлажденным (4°C) T-PER буфером (78510, Thermo Fisher Scientific) с коктейлем ингибиторов протеаз и фосфатаз (78444, Thermo Fisher Scientific) для выделения белка.

Первая часть головки бедренной кости использовалась для гистологического исследования. Декальцинация препарата проводилась бескислотным способом. Гистологические препараты окрашивались гематоксилин-эозином и микроскопировались при увеличении x50, x100, x200.

Для определения молекулярной массы белков костной ткани со стороны хирургической индукции асептического некроза головки бедренной кости и с интактной стороны проводили гель-электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE). Одинаковое количество белка и маркер молекулярных масс Novex Sharp Pre-Stained (LC5800, Thermo Fisher Scientific) загружали в коммерческий 1,5 мм гель NuPAGE 4-12% Bis-Tris (NP0009, Thermo Fisher Scientific) Окрашка геля проводилась с помощью Coomassie brilliant blue (Кумасси G-250) (O120, ПанЭко). Интенсивность окрашивания белковых пятен (бендов) анализировалась с использованием программного обеспечения ImageJ. Для полуколичественной оценки использовали процентное отношение к отдельной интенсивности окрашивания к общей суммарной интенсивности окрашивания всех бендов электрофореза.

Для предварительной оценки протеома головки бедренной кости была выполнена ква-

друпольно-времяпролетная масс-спектрометрия образцов, полученных от 1 особи, методом ионизации электрораспылением (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»). Получена информация по моноизотопной массе идентифицированных белков.

Из всех образцов крови, полученных после декапитации, выделялась сыворотка методом центрифугирования свернувшейся крови на 1,5 тысячи оборотов в минуту (LMC-56, Biosan) в течении 10 минут. Определение концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-1b (SEA563Ra, Cloud-clone), TNF-a (SEA133Ra, Cloud-clone), IL-6 (SEA079Ra, Cloud-clone) проводили с использованием коммерческих наборов согласно прилагаемым инструкциям. На биохимическом анализаторе (Architect 4000C, Abbott, USA) определялись концентрации кальция, фосфора и щелочной фосфатазы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows фирмы Stat Soft Inc (США), версия 10.0. Нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании имеют нормальное распределение. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами параметрической статистики. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей (%). Количественные

данные представляли в виде средней и стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнение значений уровней метрических показателей в несвязанных выборках проводили с помощью критерия Стьюдента.

Результаты

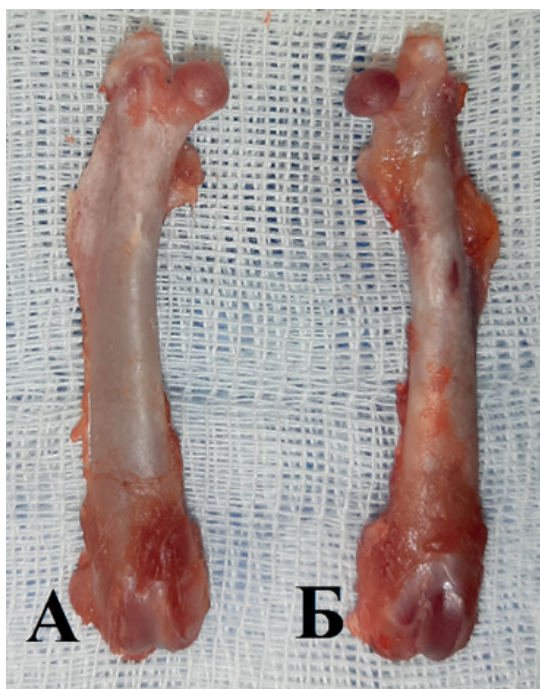
После выполнения представленных хирургических манипуляций во всех исследуемых случаях (100%) наблюдалось развитие асептического некроза головки бедренной кости. При этом при выведении животных из эксперимента на 4-й неделе течения аваскулярного некроза головки бедренной кости соответствовало стадии импрессионного перелома. Так, при макроскопическом исследовании головки бедренной кости со стороны индукции асептического некроза были выявлены: эллипсоидная форма, отчетливо выраженное склерозирование со снижением высоты эпифиза, шейка бедра была истончена и уменьшена в размере, в то время как с контрлатеральной, условно-здоровой, стороны патологических изменений, характерных для аваскулярного некроза, не обнаруживалось ни в одном случае, то есть в 100% головка бедра была интактной (рисунок 1).

При рентгенологическом исследовании бедренных костей основной и группы сравнения были выявлены изменения в основной группе в 100%. Так, в проксимальном отделе бедренной кости отмечались выраженные явления остеопороза. При этом головка бедренной кости была значительно уплощена, что отображалось в уменьшении эпифизарного индекса со стороны хирургического вмешательства по отношению к условно-здоровой контрлатеральной стороне. Так, эпифизарный индекс на стороне индукции асептического некроза составил $38,06 \pm 2,31\%$, на интактной стороне – $47,75 \pm 3,08\%$ ($p < 0,05$). В целом рентгенологическая и макроскопическая картина после хирургической индукции асептического некроза соответствовала стадии импрессионного перелома (рисунок 2).

При проведении гистологического исследования головки здоровой бедренной кости было выявлено, что в диафизе имело место плотное параллельное расположение костных пластинок, ядра остецитов были овоидные нормохромные. В костно-мозговом канале обнаруживался обильный клеточный костный мозг.

Рисунок 1.
Макропрепарат. А – интактная кость, Б – асептический некроз.

Figure 1.
Gross examination. A – intact bone, B – avascular necrosis.



В патологически измененной головке бедренной кости в диафизе прослеживалась волнообразность расположения костных пластинок, а ядра остеоцитов были пикнотичны (уменьшены и гиперхромны), а также отмечалась потеря части остеоцитов. Имелось разрастание плотной неоформленной соединительной ткани на поверхности головки бедренной кости по очаговому и неравномерному типам. Пластинка роста на патологической стороне была с явным дистрофическим изменением в виде разрежения межклеточного вещества и образования в нем полостей с беспорядочным расположением ядер хондроцитов (рисунок 3).



Рисунок 2. Рентгенологическое исследование. А – асептический некроз, Б – интактная кость.

Figure 2. X-ray examination. А – avascular necrosis, В – intact bone.

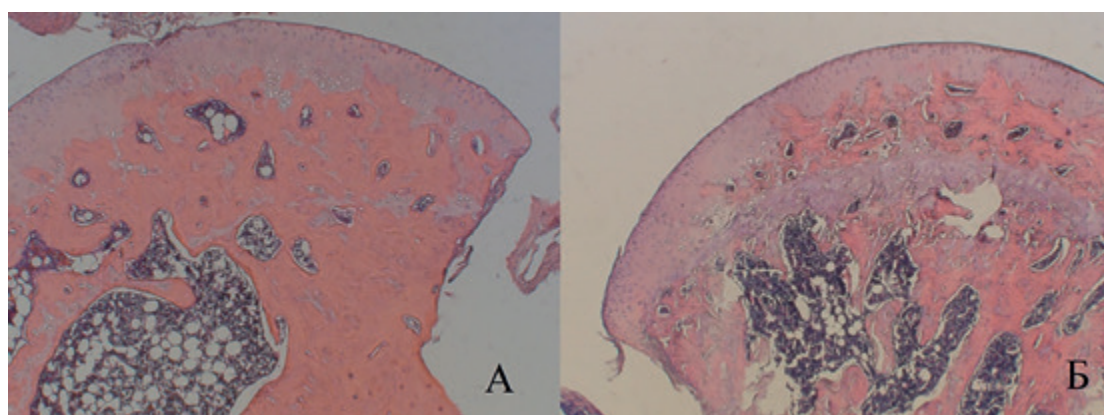


Рисунок 3. Гистологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 50$. А – асептический некроз, Б – интактная кость.

Figure 3. Histological examination. Hematoxylin and eosin staining, $\times 50$ magnification. А – avascular necrosis, В – intact bone.

При исследовании протеинового профиля (по молекулярной массе) головок бедренных костей с помощью гель-электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE) обнаружено распределение белков по молекулярной массе от 20 до 260 кДа. Построение количественных профилей осуществлялись посредством анализа бендов с использованием программного обеспечения ImageJ. Данный подход позволил выявить некоторые особенности экспрессии протеинов в стадии импрессионного перелома головки бедренной кости. Манифестация асептического некроза головки бедренной кости сопровождалась значимым усилением (по отношению к группе сравнения) экспрессии белков с молекулярной массой 27–28 кДа, 33 кДа, 53 кДа. Также со стороны костной деструкции отмечалось снижение, по отношению к группе сравнения, протеинов молекулярной массы 30 кДа, 41–45 кДа, 95 кДа, 260 кДа (рисунок 4).

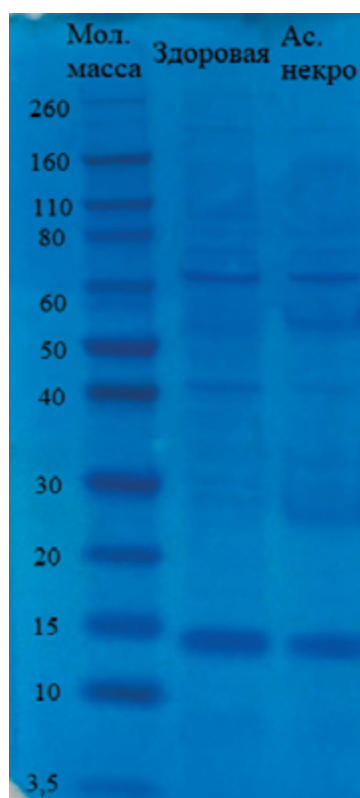


Рисунок 4. Результаты гель электрофореза в денатурирующих условиях (SDS-ПААГ), окраска Coomassie brilliant blue.

Figure 4. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, Coomassie brilliant blue staining.

Метод квадрупольно-времетрающей масс-спектрометрии образцов позволил определить с моноизотопной массой и изоэлектрической точкой протеинов из патологической и здоровой головок бедренных костей. Было выделено несколько мажорных белков: белки, отвечающие за кальций-фосфорный обмен (Anxa1, Calr, S100a8, S100a9), протеины, способствующие ангиогенезу, кроветворению костного матрикса (Ahsg, Mfge8), молекулы трансдукции, транскрипции, передачи межклеточных сигнала

лов (Fn1, Vim, Ppia, Taldo1, Hpx, Eef2), молекулы-шапероны, участвующие в активации экспрессии генов (Hsp90ab1), белки хрящевого матрикса, синтеза коллагена (Col2a1, Fmod, Dcn), белки липидного профиля (Apoa1). Для конечности после хирургической индукции асептического некроза были дополнительно обнаружены протеины, регулирующие воспалительный ответ (Ywhae, Rhoa, Igg-2a, Pdzk1, A1bg), белки окислительного стресса (Pgam1, A1m, Ca1, Ca3). Данные представлены в **таблице 1**.

Таблица 1.
Группы мажорных белков костной ткани.

Table 1.
Major protein groups within the rat femoral heads.

Функция / Function	Наименование / Name	Моноизотопная масса / Monoisotopic mass
Участие в кальций-фосфорном обмене / Calcium phosphate metabolism	Аннексин A1 / Annexin A1 (Anxa1)	157114
	Кальретикулин / Calreticulin (Calr)	114334
	Кальгранулин A8 / Calgranulin A8 (S100a8)	127397
	Кальгранулин A9 / Calgranulin A9 (S100a9)	130587
	Альфа-2-HS-гликопротеин / Alpha-2-HS-glycoprotein (Ahsg)	309231
Ангиогенез, кроветворение костного матрикса / Angiogenesis and hematopoiesis	Лактадгерин / Lactadherin (Mfge8)	65181
Передача межклеточных сигналов, трансдукция, трансляция / Cell-cell interactions, signal transduction, and translation	Виментин / Vimentin (Vim)	166535
	Пептидилпролизомераза A / Peptidylprolyl isomerase A (Ppia)	104124
	Трансальдоза-1 / Transaldolase-1 (Taldo1)	112391
	Гемопексин / Hemopexin (Hpx)	355637
	Эукариотический фактор элонгации 2 / Eukaryotic elongation factor 2 (EEF2)	271845
	Фибронектин / Fibronectin (Fn1)	105574
Молекулярные шапероны / Chaperones	Белок теплового шока 90 / heat shock protein 90 (Hsp90ab1)	82924
Синтез коллагена, образование хрящевого матрикса / Collagen synthesis, cartilage matrix formation	Коллаген II типа класса альфа-1 / Type II collagen of class alpha-1 (Col2a1)	139297
	Фибромодулин / Fibromodulin (Fmod)	152872
	Декорин / Decorin (Dcn)	126350
Регулировка воспалительного ответа / Regulation of the inflammatory response	Белок 14-3-3 эпсилон (ε) / 14-3-3 epsilon (ε) protein (Ywhae)	264003
	ГТФаза / GTPase protein (Rhoa)	116249
	Альфа 1-B гликопротеин / Alpha 1-B Glycoprotein (A1bg)	107667
	Иммуноглобулин G / Immunoglobulin G (Igg-2a)	167788
	Домен, содержащий белок 1 / Domain containing protein 1 (Pdzk1)	136994
Окислительный стресс / Oxidative stress	Фосфоглицерат-мутаза / Phosphoglycerate mutase (Pgam1)	139506
	Альфа-1-Микроглобулин / Alpha-1-Microglobulin (A1m)	112536
	Карбоангидраза 1 / Carbonic Anhydrase 1 (Ca1)	123026
	Карбоангидраза 3 / Carbonic Anhydrase 3 (Ca3)	152496
Белки липидного профиля / Lipid metabolism	Аполипопротеин A1 / Apolipoprotein A1 (Apoa1)	112785

С учетом данных гель электрофореза в денатурирующих условиях (SDS-ПААГ), где оценивалась молекулярная масса протеинов и их полуколичественное содержание, а также результатов масс спектрометрии, где идентифицировались белки и рассчитывалась их моноизотопная масса, провели сравнительный анализ протеиновых профилей в патологических и здоровых головках бедренных костей (таблица 2). Было выявлено, что при развитии асепти-

ческого некроза усиливалась (по отношению к группе сравнения) экспрессия белков с молекулярной массой 27-28 кДа (Apoa1), 33 кДа (Akr1a1, Akr1b1, Pgam1, Krt1, Taldo1), 53 кДа (Cap1, A1bg, Igg2a). В то же время в патологической головке бедренной кости было значительно меньше, чем в здоровой конечности, протеинов с молекулярной массой 30 кДа (Mfge8), 41-45 кДа (Bgn, Fmod, Calr), 95 кДа (Fn1, Ahsg), 260 кДа (Col2a1, Comp) (таблица 2).

Молекулярная масса / Molecular weight	Здоровая головка бедренная, интенсивность окрашивания бэнда, в % (M±m) / Healthy femoral head, band staining intensity, % (M ± m)	Асептический некроз головки бедренная, интенсивность окрашивания бэнда, в % (M ± m) / Femoral head avascular necrosis, band staining intensity, % (M ± m)	Значимое различие, p / Significant differences, p value
260 (Col2a1, Comp)	3,039514 ± 0,017561	0,351865 ± 0,013849	< 0,05*
210	6,079027 ± 0,125739	5,629838 ± 0,359247	
155	4,255319 ± 0,024183	2,111189 ± 0,015396	
95 (Fn1, Ahsg)	3,647416 ± 0,035517	0,70373 ± 0,007347	< 0,01*
80	3,039514 ± 0,017269	2,111189 ± 0,018294	
75	5,775076 ± 0,274396	5,700211 ± 0,329164	
62	12,76596 ± 1,037429	14,0746 ± 3,216438	
53 (Cap1, A1bg, Igg2a)	1,823708 ± 0,002695	10,55595 ± 0,015319	< 0,01*
45 (Fmod, Calr)	3,647416 ± 0,14692	0,70373 ± 0,002175	< 0,05*
41 (Bgn)	8,510638 ± 1,007541	4,926108 ± 0,918372	< 0,05*
33	0,607903 ± 0,001427	5,629838 ± 0,729416	< 0,01*
30 (Mfge8)	5,471125 ± 0,217349	0,70373 ± 0,008431	
27 (Apoa1)	0,303951 ± 0,000948	10,55595 ± 2,416739	< 0,001*
26	1,215805 ± 0,082462	0,351865 ± 0,027413	
21	1,215805 ± 0,053429	0,351865 ± 0,0152287	
14	36,00304 ± 5,613275	34,48276 ± 6,091246	
8,1	2,59878 ± 0,053162	0,351865 ± 0,013392	
Сумма по средним значениям / Average values	100	100	

Примечание: Отмечены * только различия с $p < 0,05$; Название белков и их функция представлены в таблице 3.

* $p < 0.05$. Names and functions of the proteins are presented in Table 3.

В целом полученные результаты указывают на то, что развитие аваскулярного остеонекроза сопровождалось гиперэкспрессией белков окислительного стресса, гликолитических процессов, неспецифического воспалительного ответа, при снижении молекул ангиогенеза, хондрогенеза, способствующих кальций-фосфорному обмену, синтеза коллагена и хрящевого матрикса. Концентрация белков трансдукции сигналов не изменялась.

При биохимическом исследовании крови определялось значимое увеличение концентрации щелочной фосфатазы, что свидетельствует о нарушении костного гомеостаза (таблица 3). Как видно из

таблицы, кальциевый и фосфорный обмены при индукции асептического некроза не изменялись.

При иммунологическом исследовании крови у крыс основной и группы сравнения были отмечены следующие изменения (таблица 4). Так, после индукции асептического некроза головки бедренной кости отмечалось увеличение концентрации провоспалительных цитокинов по отношению к концентрации в крови нативных крыс. Значимо усилился синтез IL-1b и IL-6. Полученные данные в целом соответствуют результатам большинства исследований и подтверждают значимость воспалительного звена в патогенезе остеодеструкции.

Таблица 2. Результаты анализа экспрессии групп белков с помощью программы ImageJ и их идентификации методом масс-спектрометрии.

Table 2. Expression of protein groups in rat femoral heads with and without avascular necrosis (mass spectrometry identification combined with ImageJ densitometry analysis).

Таблица 3.
Результаты
биохимического
исследования крови
у лабораторных
животных.

Table 3.
Results of the
biochemical profiling
in rats with and
without femoral head
avascular necrosis.

Аналиты / Analytes	Асептический некроз, n = 8 / Femoral head avascular necrosis, n = 8	Нативные крысы, n = 4 / Intact rats, n = 4	Значимое различие, p / Significant differences, p value
Щелочная фосфатаза, ед/л / Alkaline phosphatase, IU/L	235,76 ± 28,79	164,5 ± 12,3	p < 0,05*
Кальций, моль/л / Calcium, mol/L	2,17 ± 0,09	2,15 ± 0,09	
Фосфор, моль/л / Phosphate, mol/L	4,32 ± 0,64	2,7 ± 0,54	

Примечание: Отмечены * только различия с p < 0,05

*p < 0.05

Таблица 4.
Результаты
иммунологического
исследования крови
у лабораторных
животных.

Table 4.
Results of cytokine
measurement in rats
with and without
femoral head
avascular necrosis.

Аналиты / Analytes	Асептический некроз, n = 8 / Femoral head avascular necrosis, n = 8	Нативные крысы, n = 4 / Intact rats, n = 4	Значимое различие, p / Significant differences, p value
IL-1β, пг/мл / pg/mL	169,66 ± 34,15	123,06 ± 4,37	p < 0,05*
TNF-α, пг/мл / pg/ mL	50,44 ± 9,37	51,17 ± 2,41	
IL-6, пг/мл / pg/mL	95,72 ± 41,18	60,41 ± 3,38	p < 0,01*

Примечание: Отмечены * только различия с p < 0,05

*p < 0.05

Тем самым проведенное обследование показало индукцию асептического некроза головки бедренной кости малых экспериментальных животных с помощью хирургического метода. При манифестации асептического склероза меняется протеиновый профиль головки бедренной кости и имеют место системные изменения в виде увеличения щелочной фосфатазы и провоспалительных цитокинов (IL-1b и IL-6).

Обсуждение

Выполненная исследовательская работа отобразила гетерогенность процесса развития асептического некроза головки бедренной кости с активацией большого количества медиаторов межклеточных взаимодействий. При этом важная роль принадлежит способу моделирования остеодеструктивных процессов. Предложенный метод хирургической индукции асептического некроза головки бедренной кости способствует формированию очага гипоперфузии как предрасполагающего фактора и увеличению внутрисуставного давления, как производящего фактора в генезе деструктивного коксартроза. В результате выполнения представленных хирургических манипуляций у всех крыс удалось достичь манифестации аваскулярного некроза, который был подтвержден на основании данных рентгенографии, макроскопически и гистологическом исследовании. При этом рентгенологическая картина и макротрепарат соответствовали стадии импрессионного перелома.

Биохимическое исследование подтверждает нарушения метаболизма костной ткани. Известно, что увеличение концентрации ЩФ развивается на фоне заболеваний костной ткани, таких как болезнь Педжета, различные формы остеомалиции, рахит, опухоли костей. Значимо большая концентрация ЩФ у крыс после хирургической индукции асептического некроза по отношению к интактным крысам может свидетельствовать об активной стадии развития остеодеструкции, увеличении активности остеокластов. При этом значимых изменений в концентрации кальция и фосфора отмечено не было.

Цитокиновый статус при остеодеструкции, по данным иммунологического исследования, характерен для развития неспецифического воспаления. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов обуславливает усиление биологического действия последних. Особенности цитокинового коктейля при течении остеонекроза могут приводить к индукции остеокластогенеза, по средствам сигнального пути RANK-RANKL-OPG. Ряд исследований асептического некроза головки бедренной кости также подтверждает усиление экспрессии медиаторов воспаления в патогенезе остеодеструкции [8, 9]. Однако концентрация различных групп провоспалительных цитокинов различалась в зависимости от стадии аваскулярного некроза. Так, требуется дальнейшее изучение механизмов, приводящих к смещению баланса цитокинового статуса в сторону преобладания экспрессии провоспалительных пептидов.

В выполненном исследовании проведен анализ белкового профиля с помощью гель-электрофореза и масс-спектрометрии. Квадрупольно-времяпролетная масс-спектрометрия использована на образцах, полученных от 1 особи. Тем не менее, данное исследование помогло в идентификации белков на гель-электрофорезе, а также позволило выделить ряд мажорных белков, которыми оказались протеомы, способствующие межклеточной передаче сигналов, хондрогенезу, ангиогенезу.

Изучение результатов гель-электрофореза позволило определить некоторые закономерности изменений концентрации отдельных групп белков при развитии остеонекроза. Остеодеструкция сопровождалась снижением пептидов ангиогенеза, кровоснабжения костного матрикса (Mfge8, Ahsg), хондрогенеза (Fmod), синтеза коллагена (Col2a1), хрящевого матрикса (Comp) на фоне роста регуляторов воспаления (Igg2a), окислительного стресса (Apoa1), глюколитических процессов (Taldo1, Pgam1). Исследование транскриптома при развитии асептического некроза головки бедренной кости у крыс, выполненное Adapala NS и Kim HKW, отобразило стадийность экспрессии генов в зависимости от времени, прошедшего с момента хирургической индукции остеонекроза [10]. Так, через 2 недели наиболее активными были гены деминерализации белков, окислительных реакций, ангиогенеза, образование хрящевого матрикса. Через 1 месяц при сохраняющейся активности генов

ишемически-гипоксического повреждения усиливалась экспрессия генов, кодирующих медиаторы воспаления, при этом снижалась концентрации генов остеогенеза. В целом результаты проведенного исследования также подтверждают гетерогенность межклеточных взаимодействий в патогенезе развития остеодеструкции, при котором ишемический фактор играет ключевую роль в развитии нарушения костного гомеостаза с преобладанием анаэробного гликолиза, перекисного окисления липидов и развитием неспецифического воспаления с последующим угнетением ангиогенеза, хондрогенеза.

Заключение

Развитие остеонекроза на стадии импрессионного перелома характеризуется значительной гетерогенностью изменений регуляции костного гомеостаза и сопровождается снижением концентрации белков ангиогенеза, кровоснабжения костного матрикса (Mfge8, Ahsg), хондрогенеза (Fmod), синтеза коллагена (Col2a1), хрящевого матрикса (Comp) на фоне роста регуляторов воспаления (Igg2a), окислительного стресса (Apoa1), глюколитических процессов (Taldo1, Pgam1). Так, важную роль в манифестации костной деструкции играют процессы неспецифического воспаления, окислительного стресса, в том числе перекисного окисления липидов, развивающиеся на фоне гипоксии.

Литература:

1. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Андрияшкина Д.Ю., Ратьев А.П., Чирков А.В., Аветисян Г.Р., Михеева Е.П. Остеонекроз головки бедренной кости, не связанный с травмой: хирургические и консервативные методы лечения (часть 2). *Лечебное дело*. 2021;2:4-16. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12387>
2. Zhao H, Yeersheng R, Xia Y, Kang P, Wang W. Hypoxia Enhanced Bone Regeneration Through the HIF-1 α / β -Catenin Pathway in Femoral Head Osteonecrosis. *Am J Med Sci*. 2021;362(1):78-91. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.03.005>
3. Adapala NS, Yamaguchi R, Phipps M, Aruwajoye O, Kim HKW. Necrotic Bone Stimulates Proinflammatory Responses in Macrophages through the Activation of Toll-Like Receptor 4. *Am J Pathol*. 2016;186(11):2987-2999. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.024>
4. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.М. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(2):100-110. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110>
5. Yamaguchi R, Kamiya N, Adapala NS, Drissi H, Kim HK. HIF-1-Dependent IL-6 Activation in Articular Chondrocytes Initiating Synovitis in Femoral Head Ischemic Osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(13):1122-1131. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01209>
6. Kamiya N, Kim HK. Elevation of Proinflammatory Cytokine HMGB1 in the Synovial Fluid of Patients with Legg-Calvé-Perthes Disease and Correlation With IL-6. *JBMR Plus*. 2020;5(2):e10429. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10429>
7. Chen B, Du Z, Dong X, Li Z, Wang Q, Chen G, Zhang G, Song Y. Association of Variant Interactions in RANK, RANKL, OPG, TRAF6, and NFATC1 Genes with the Development of Osteonecrosis of the Femoral Head. *DNA Cell Biol*. 2019;38(7):734-746. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.4710>
8. Lechner J, Rudi T, von Baehr V. Osteoimmunology of tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and RANTES/CCL5: a review of known and poorly understood inflammatory patterns in osteonecrosis. *Clin Cosmet Investg Dent*. 2018;10:251-262. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S184498>
9. Adapala NS, Yamaguchi R, Phipps M, Aruwajoye O, Kim HKW. Necrotic Bone Stimulates Proinflammatory Responses in Macrophages through the Activation of Toll-Like Receptor 4. *Am J Pathol*. 2016;186(11):2987-2999. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.024>
10. Adapala NS, Kim HKW. Comprehensive Genome-Wide Transcriptomic Analysis of Immature Articular Cartilage following Ischemic Osteonecrosis of the Femoral Head in Piglets. *Plos One*. 2016;11(4):e0153174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153174>

References:

1. Shostak NA, Klimenko AA, Demidova NA, Andriyashkina DYU, Rat'ev AP, Chirkov AV, Avetisyan GR, Miheeva EP. Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: surgical and conservative treatment (part 2). *Lechebnoe delo*. 2021;2:4-16. (In Russ). <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12387>
2. Zhao H, Yeersheng R, Xia Y, Kang P, Wang W. Hypoxia Enhanced Bone Regeneration Through the HIF-1 α / β -Catenin Pathway in Femoral Head Osteonecrosis. *Am J Med Sci*. 2021;362(1):78-91. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.03.005>
3. Adapala NS, Yamaguchi R, Phipps M, Aruwajoye O, Kim HKW. Necrotic

- Bone Stimulates Proinflammatory Responses in Macrophages through the Activation of Toll-Like Receptor 4. *Am J Pathol.* 2016;186(11):2987-2999. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.024>
4. Nurullina GM, Ahmadullina GM. Bone remodeling in norm and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers. *Arkiv' vnutrenney meditsiny.* 2018;8(2):100-110. (In Russ). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110>
 5. Yamaguchi R, Kamiya N, Adapala NS, Drissi H, Kim HK. HIF-1-Dependent IL-6 Activation in Articular Chondrocytes Initiating Synovitis in Femoral Head Ischemic Osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(13):1122-1131. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01209>
 6. Kamiya N, Kim HK. Elevation of Proinflammatory Cytokine HMGB1 in the Synovial Fluid of Patients With Legg-Calvé-Perthes Disease and Correlation With IL-6. *JBM Plus.* 2020;5(2):e10429. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10429>
 7. Chen B, Du Z, Dong X, Li Z, Wang Q, Chen G, Zhang G, Song Y. Association of Variant Interactions in RANK, RANKL, OPG, TRAF6, and NFATC1 Genes with the Development of Osteonecrosis of the Femoral Head. *DNA Cell Biol.* 2019;38(7):734-746. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.4710>
 8. Lechner J, Rudi T, von Baehr V. Osteoimmunology of tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and RANTES/CCL5: a review of known and poorly understood inflammatory patterns in osteonecrosis. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2018;10:251-262. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S184498>
 9. Adapala NS, Yamaguchi R, Phipps M, Aruwajoye O, Kim HKW. Necrotic Bone Stimulates Proinflammatory Responses in Macrophages through the Activation of Toll-Like Receptor 4. *Am J Pathol.* 2016;186(11):2987-2999. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.024>
 10. Adapala NS, Kim HKW. Comprehensive Genome-Wide Transcriptomic Analysis of Immature Articular Cartilage following Ischemic Osteonecrosis of the Femoral Head in Piglets. *Plos One.* 2016;11(4):e0153174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153174>

Сведения об авторах

Шабалдин Никита Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детских хирургических болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: проведение хирургических манипуляций, написание всех разделов статьи.
ORCID: 0000-0001-8628-5649

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).
Вклад в статью: проведение экспериментальной части, обсчет результатов.
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Богданов Лев Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).
Вклад в статью: подготовка гистологических препаратов, анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0003-4124-2316

Лобов Арсений Андреевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины ФГБНУ Институт цитологии Российской академии наук (194064, Россия, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, д. 4).
Вклад в статью: проведение протеомного анализа и биоинформатического анализа протеомных данных.
ORCID: 0000-0002-0930-1171

Репкин Егор Алексеевич, специалист ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий» научного парка ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9).
Вклад в статью: проведение протеомного анализа и биоинформатического анализа протеомных данных.
ORCID: 0000-0002-8599-3173

Шабалдин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).
Вклад в статью: обсчет результатов, статистический анализ данных.
ORCID: 0000-0002-8785-7896

Authors

Dr. Nikita A. Shabaldin, MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study; performed the surgery; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-8628-5649

Dr. Anna V. Sinitskaya, PhD, Junior Research Fellow, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).
Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Mr. Leo A. Bogdanov, MSc, Junior Research Fellow, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).
Contribution: carried out the histological analysis.
ORCID: 0000-0003-4124-2316

Dr. Arseniy A. Lobov, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation (4, Tikhoretskiy Prospekt, St. Petersburg, 194064, Russian Federation).
Contribution: conducted the proteomic analysis.
ORCID: 0000-0002-0930-1171

Mr. Egor A. Repkin, Technician, Resource Centre for Development of Molecular and Cell Technologies, Research Park, St. Petersburg State University (7/9, Universitetskaya Embankment, St. Petersburg, 199034, Russian Federation).
Contribution: conducted the proteomic analysis.
ORCID: 0000-0002-8599-3173

Prof. Andrey V. Shabaldin, MD, DSc, Leading Research Fellow, Laboratory of Congenital Heart Disease, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).
Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-8785-7896

Статья поступила: 04.09.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 04.09.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 614.34-008.87:616.98-056.8-002.5-052
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-83-90>

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ 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 состава и свойств кишечной микробиоты по показателю постоянства у пациентов с туберкулезом легких в зависимости от ВИЧ-статуса.

Материалы и методы. Изучали кишечный культуром у 92 пациентов с туберкулезом легких и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: I группа (n=46) – пациенты с туберкулезом легких, II группа (n=46) – пациенты с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. Исследование кишечного микробиома проводили количественным бактериологическим методом, идентифицировали микроорганизмы по фенотипическим свойствам (морфологическим, культуральным и биохимическим). Постоянство микробных таксонов С (%) определяли по показателю Дажо-Одум. Микроорганизмы относили к постоянным при $C > 50\%$, к добавочным при $25\% < C < 50\%$ и к случайным – при $C < 25\%$. Для обработки результатов использовали непараметрические методы статистики.

Результаты. Постоянными обитателями кишечного биотопа у ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом легких были микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, грибы рода *Candida*, *Staphylococcus*. У ВИЧ-позитивных фтизиатрических пациентов состав постоянных ми-

кросимбионтов был сходный ($\chi^2 = 0,06$, $df=4$, $p=0,98$). Установлено также сходство видовой структуры и распространенности факторов вирулентности у стафилококков и грибов, полученных от пациентов с туберкулезом вне зависимости от наличия ВИЧ-инфекции. Добавочными микроорганизмами были только бактерии рода *Clostridium*. Случайная микробиота была разнообразной, представлена 6 родами (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*) типа (филюма) *Proteobacteria* ($\chi^2 = 3,506$, $df=5$, $p=0,061$).

Заключение. Сходство микробиоты по показателю постоянства у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом легких свидетельствует о единых механизмах формирования микроразнообразия нарушений, что обуславливает у них единые подходы к коррекции нарушений кишечного микробиома.

Ключевые слова: микробиота, показатель постоянства, стафилококки, *Candida*, вирулентность.

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. Кишечный микробиом ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом легких. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 83-90. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-83-90>

*Корреспонденцию адресовать:

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

ORIGINAL RESEARCH

GUT MICROBIOTA OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH
MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

LARISA YU. OTDUSHKINA, YULIA V. ZAKHAROVA *, ARTEM A. KHOLODOV, LYUDMILA A. LEVANOVA, TATIANA V. PYANZOVA, ALINA A. MARKOVSKAYA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the composition and properties of the gut microbiota in HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and Methods. We studied 92 faecal samples from patients with pulmonary tuberculosis ($n = 46$) and patients with combined pulmonary tuberculosis and HIV infection ($n = 46$), with the following examination of the appearance, cultural properties, and biochemical profile of the bacteria. The constancy of microbial taxa was determined using Dazho-Odum indicator. Microorganisms were classified as constant at $C > 50\%$, as complementary at $25\% < C < 50\%$ and as occasional at $C < 25\%$.

Results. Gut microbiota of patients with multidrug-resistant tuberculosis was consistently represented by *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Staphylococcus spp.*, and *Candida* regardless of their

HIV status. Species composition and prevalence of virulence factors in *Staphylococcus spp.* and fungi isolated from patients with multidrug-resistant tuberculosis also did not depend on HIV status. Complementary microorganisms were represented exclusively by *Clostridium spp.*, while random microbiota was represented by 6 genera (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, and *Pseudomonas spp.*) belonging to the *Proteobacteria* phylum.

Conclusion. Similar composition of gut microbiota in HIV-positive and HIV-negative patients with multidrug-resistant tuberculosis indicates common mechanisms of intestinal dysbiosis and a uniform approach for its correction.

Keywords: microbiota, persistence index, staphylococci, *Candida*, virulence.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. There was no funding for this project.

For citation:

Larisa Yu. Otdushkina, Yulia V. Zakharova, Artem A. Kholodov, Lyudmila A. Levanova, Tatiana V. Pyanzova, Alina A. Markovskaya. Gut microbiota of HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 83-90. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-74-83-90>

*Corresponding author:

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

Введение

В настоящее время понятие «микрофлора кишечника» утратило свою актуальность: человек содержит не просто набор микроорганизмов и их генов, а настоящий биом – крупную экологическую систему со сложными взаимосвязями микросимбионтов друг с другом, со средой обитания и макроорганизмом, включающую более 50 родов и около 1200 видов микробов [1,2].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в рамках Международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), продолжается выявление различных

групп микроорганизмов, отражающих диапазон «нормы» у здоровых людей и «индикаторных групп» микробов при патологических состояниях [3,4,5]. Кишечная микробиота очень индивидуальна, как «отпечатки пальцев», поэтому не всегда сравнение качественного и количественного состава отдельных лиц позволяет выявить особенности микробиома всей когорты пациентов. Целесообразно использовать популяционный подход, который используется для описания биоразнообразия микробных систем. Ведь чем более разнообразно микробное сообщество, тем больше вариантов его изменений [6,7]. Биологическое разнообразие кишеч-

ных микросимбионтов, количественное доминирование определенных таксонов и их функциональная активность будут определять не только состояние микробиома, но и состояние макроорганизма, а также характер течения заболеваний и эффективность лечения [8,9].

Изучение кишечного микробиома у пациентов с туберкулезом приобретает все большую значимость в связи с необходимостью предупреждения развития у них гастроинтестинального синдрома при приеме противотуберкулезных препаратов [10]. Данное осложнение имеет несколько отрицательных последствий: ведет к отмене приема противотуберкулезных препаратов, к формированию резистентности возбудителей, снижению комплаентности пациентов [11]. Кроме того, у пациентов с туберкулезом довольно часто регистрируют коморбидность, связанную с наличием ВИЧ-инфекции, что также может сказываться на составе и функциональной активности кишечной микробиоты. Отсутствие данных о составе и биовариантах постоянной, добавочной, случайной микробиоты у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией снижает эффективность мер по профилактике нарушений кишечного микробиома в когорте в целом [12].

Цель исследования

Определение состава и свойств кишечной микробиоты по показателю постоянства у пациентов с туберкулезом легких в зависимости от ВИЧ-статуса.

Материалы и методы

Изучали кишечный культуром у 92 пациентов с туберкулезом легких и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, проходивших лечение на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра имени И. Ф. Копыловой в 2021 году. Пациенты были разделены на две группы: I группа (n=46) – пациенты с туберкулезом легких, II группа (n=46) – пациенты с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. Группы были сходны по возрастно-половым характеристикам. Средний возраст пациентов в первой группе составил $43 \pm 1,73$ года, во второй – $40,6 \pm 1,43$ ($p=0,24$) лет. Мужчин в первой группе было 39 человек (85%), женщин – 7 человек (15%). Вторая группа включала 36 мужчин (78%) и 10 женщин (22%) ($p=0,99$). Пациенты получали противотуберкулезную терапию по

IV и V режиму, согласно клиническим рекомендациям¹. Лица с ВИЧ-статусом дополнительно получали антиретровирусные препараты². Длительность лечения в стационаре составила 115 (30; 130) дней. На проведение исследования получено согласие этического комитета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (протокол №290/к от 14.09.2021). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие, где разъяснялись цели, задачи и методы исследования, методика сбора материала для исследования.

Материал (фекалии) пациенты собирали утром в день исследования в стерильные полимерные контейнеры для биопроб (ООО «Полимерные изделия», Россия) в количестве не менее 1–3 граммов. Доставку в лабораторию кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ осуществляли в течение 2 часов при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в термосумках. Исследование кишечного микробиома проводили количественным бактериологическим методом на селективных и дифференциально-диагностических средах. Для идентификации микроорганизмов по биохимическим свойствам использовали коммерческие тест-системы: АНАЭРО-TEST 23 (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), STAPHYtest 16 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), En-Coccus Test (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), ENTEROtest 24 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), AUXOCOLOR (BioRad, Франция).

По формуле Р. Дажо (1975) в модификации Ю. Одум (1986) определяли постоянство микробных таксонов С (%):

$$C = (p : P) \times 100\%$$

p – количество лиц, у которых обнаружен изучаемый таксон микроорганизмов

P – общее число обследованных лиц

Микроорганизмы считали постоянными при $C > 50\%$, добавочными – при $25\% < C < 50\%$ и случайными – при $C < 25\%$ [13].

Факторы вирулентности микроорганизмов исследовали фенотипически. Плазмокоагуляционную активность стафилококков изучали путем внесения чистых культур бактерий в цитратную плазму кролика (НПО «Микроген», Россия). Результат оценивали по образованию

¹ Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. 2022. Ссылка активна на 26.11.2022. https://gonktb.mznsu.ru/media/cms_page_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022_1.pdf

² ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. 2020. Ссылка активна на 26.11.2022. <https://aids43.ru/doc/KP79%20ВИЧ%20взрослые%202020.pdf>

сгустка через 18 часов культивирования при температуре +37° С. Гемолитическую активность исследовали на 5% кровяном агаре по образованию зон гемолиза. Липазную активность оценивали на Tributyrin Agar Base (HIMEDIA, Индия) по наличию прозрачной зоны вокруг бляшек микроорганизмов.

Для обработки результатов использовали непараметрические методы статистики, так как данные не подчинялись нормальному распределению. Проверку гипотез осуществляли по критерию Колмогорова-Смирнова. Относительные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень ошибки при проверке статистических гипотез принимался равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Постоянная кишечная микробиота у пациентов I и II группы была представлена микроорганизмами, относящихся к 3 типам (филумам) – *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*, а также представителями царства *Fungi*. У пациентов I группы постоянными обитателями кишечного биотопа были микроорганизмы рода *Bifidobacterium* (C=98%), *Lactobacillus* (C=98%), *Enterococcus* (C=94%), *Escherichia* (C=89%), грибы рода *Candida* (C=78%), *Staphylococcus* (C=59%). У пациентов II группы к постоянным симбионтам кишечного микробиома были отнесены *Bifidobacterium* (C=100%), *Lactobacillus* (C=95%), *Enterococcus* (C=93%), *Candida* (C=91%), *Escherichia* (C=87%), *Staphylococcus* (C=63%). Таким образом, состав постоянной микробиоты в сравниваемых группах был сходный ($\chi^2=0,06$, df=4, p=0,98).

Добавочная микробиота в сравниваемых группах была скудной и представлена 1 таксоном типа *Firmicutes*. У ВИЧ-отрицательных больных с туберкулезом (I группа) коэффициент постоянства микроорганизмов рода *Clostridium* составил C=37%, у ВИЧ-положительных (II группа) – C=45,6% (p=0,08).

Случайная микробиота была представлена микроорганизмами типа (филума) *Proteobacteria*. У пациентов I группы к случайным симбионтам были отнесены микроорганизмы рода *Enterobacter* (C=11%), *Salmonella* (C=11%), *Citrobacter* (C=7%), *Pseudomonas* (C=4,4%), *Proteus* (C=2,2%), *Klebsiella* (C=2,2%). У фтизиатрических больных с ВИЧ-статусом (II группа) случайные микросимбионты также являлись представителями типа *Proteobacteria*, родов

Citrobacter (C=18%), *Enterobacter* (C=7%), *Salmonella* (C=6%), *Pseudomonas* (C=4,4%), *Proteus* (C=4,4%), *Klebsiella* (C=2%) ($\chi^2=3$, 506, df=5, p=0,061).

В связи с тем, что грибы рода *Candida* и микроорганизмы рода *Staphylococcus* у пациентов фтизиатрического профиля независимо от наличия у них ВИЧ-статуса были отнесены к постоянной микробиоте, были изучены особенности видового состава этих микросимбионтов и их факторы вирулентности. Стафилококки у пациентов двух групп характеризовались разнообразием и сходством видовой структуры ($\chi^2=3,85$, df=6, p=0,69) (рисунк 1). Биологические свойства стафилококков, выделенных от пациентов фтизиатрического профиля, независимо от наличия ВИЧ-инфекции были также сходными. Плазмокоагулазу продуцировали 24,1% штаммов стафилококков от пациентов I группы, 23% штаммов – от пациентов II группы (p=0,92).

Гемолитическая активность установлена у 43,1% штаммов стафилококков, полученных от фтизиатрических пациентов без ВИЧ-инфекции и у 34,9% стафилококков от пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией (p=0,52). Липазу продуцировали 51,7% и 57,7% стафилококков соответственно (p=0,66).

Грибы были представлены семью видами, доминировали представители рода *Candida* ($\chi^2=0,32$, df=6, p=0,84) (рисунк 2).

Грибы рода *Candida* продуцировали фосфолипазу, т.е. фермент инвазии, позволяющий им распространяться за пределы кишечного биотопа [14]. Распространенность этого признака в сравниваемых группах была сходной и составила 25% для культур, выделенных от фтизиатрических пациентов без ВИЧ-инфекции и 26,2% для штаммов от ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом (p=0,78).

Микробиом пациентов фтизиатрического профиля активно изучается в связи с целесообразностью нивелирования побочных явлений противотуберкулезной химиотерапии и улучшения результатов лечения [10,11,12]. Исследования демонстрируют у пациентов с туберкулезом легких, вызванным возбудителем с МЛУ, снижение количественных уровней бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, типичных эшерихий, но частота обнаружения этих микросимбионтов в когорте остается высокой – более 75% [15], что соотносится с функцией этих бактерий как «филорегуляторного ядра» кишеч-

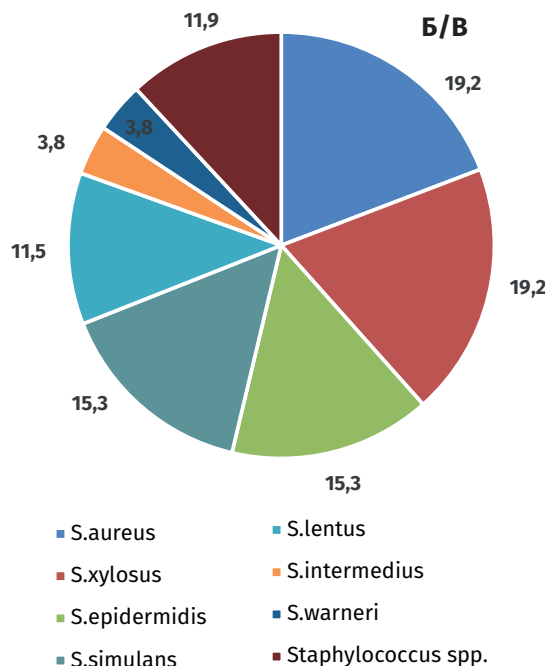
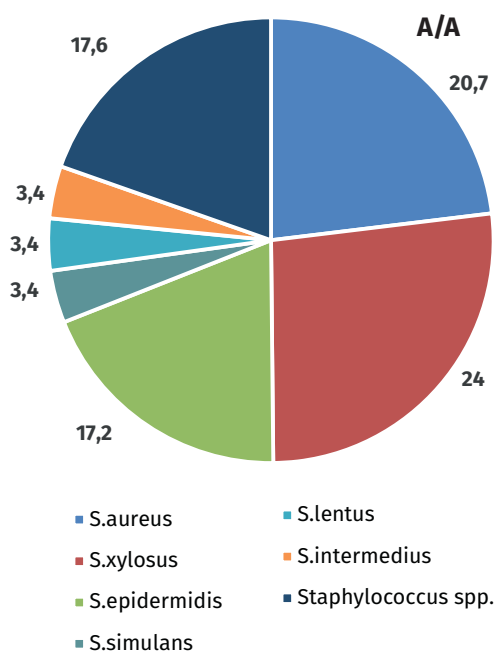


Рисунок 1. Видовая структура стафилококков, выделенных из кишечного микробиома пациентов с туберкулезом легких (А) и пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией (Б), %.

Figure 1. Proportion of different *Staphylococcus* spp. isolated from the faecal samples of patients with HIV-negative (A) and HIV-positive patients with multidrug-resistant tuberculosis (B).

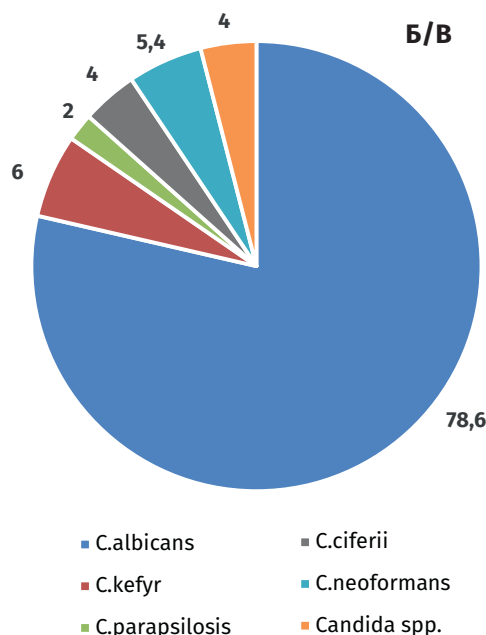
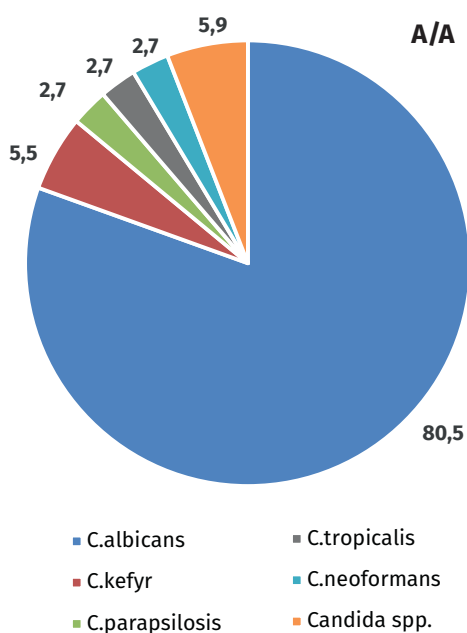


Рисунок 2. Видовая структура грибов, выделенных из кишечного микробиома пациентов с туберкулезом легких (А) и пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией (Б), %.

Figure 2. Proportion of fungal species isolated from the faecal samples of patients with HIV-negative (A) and HIV-positive patients with multidrug-resistant tuberculosis (B).

ного микробиома [1,8]. По коэффициенту Дажо-Одум состав постоянной кишечной микробиоты при туберкулезе с МЛУ возбудителем вне зависимости от наличия ВИЧ-инфекции соответствует литературным данным [11,15]. Однако постоянными в микробиоме, помимо бифидобактерий, лактобацилл и эшерихий, были грибы рода *Candida* и бактерии рода *Staphylococcus* (тип *Fermicutes*), что свидетельствует о высокой распространенности микробиологических нарушений грибковой и стафилококковой этиологии у фтизиатрических пациентов [8,15].

Случайная микробиота была представлена микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* типа *Proteobacteria*, что тоже отражает микробиологический дисбаланс микробиоты. Высокая частота обнаружения условно-патогенных бактерий и грибов, экспрессия факторов вирулентности обуславливает возможность их распространения за пределы кишечного биотопа и высокие риски развития у пациентов вторичных инфекций. Действительно, исследование Ueckertman V. et al у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом легких продемонстрирова-

ло постоянное присутствие в образцах мокроты при пневмониях представителей типа *Proteobacteria* и *Fermicutes*, основным биотопом, которых является кишечник [16].

Заключение

Состав постоянной микробиоты кишечного биотопа у больных с туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-статуса схожий ($p=0,98$) и включает представителей рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, а также *Staphylococcus* и *Candida*. Вне зависимости от наличия ВИЧ-инфекции установлено сходство видовой структуры и распространенности факторов вирулентности у стафилококков и грибов от пациентов с туберкулезом. Постоянное присутствие условно-патогенных, патогенных грибов и стафилококков в кишечном микробиоме делает их индикаторными для когорты ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом и отражает возможность развития у них оппортунистических ин-

фекций бактериальной и грибковой этиологии.

В группу добавочных микросимбионтов входили только представители рода *Clostridium*. Однообразие добавочных микроорганизмов восполнялось случайной микробиотой, представленной 6 родами (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*) типа (филума) *Proteobacteria*. Это отражает выраженные микрoэкологические нарушения в кишечном микробиоме пациентов с туберкулезом, поэтому в микробиоценоз включается большое количество условно-патогенных и патогенных энтеробактерий.

Сходство состава различных групп микроорганизмов по коэффициенту постоянства у пациентов с туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и неинфицированных вирусом иммунодефицита человека фтизиатрических пациентов свидетельствует о единых механизмах развития микрoэкологических нарушений, что позволяет осуществлять единые подходы к коррекции нарушений кишечного микробиома в этих когортах.

Литература:

1. Wang B, Yao M, Ly L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*. 2017;3:71-82. <http://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>
2. Turrone F, Milani Ch, Ventura M, Sinderen D. The human gut microbiota during the initial stages of life: insights from *Bifidobacterium*. *Curr Opin Biotechnol*. 2022;73:81-87. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.07.012>
3. Ding RX, Goh WR, Wu RN, Yue XQ, Luo X, Khine WWT, Wu JR, Lee YK. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal*. 2019;27(3):623-631. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012>
4. Ivleva EA, Grivennikov SI. Microbiota-driven mechanisms at different stages of cancer development. *Neoplasma*. 2022;32:100829. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100829>
5. Захарова Ю.В., Быков А.С., Нуртазина А.Ю., Марковская А.А., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В., Афанасьев М.С. Микробиоценоз кишечника детей на разных стадиях ВИЧ-инфекции. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2020;2:90-95. <https://doi.org/10.14427/jipai.2020.2.90>
6. Комарова М.В., Кройдер А.С. Использование индексов биологического разнообразия для анализа микробиоты человека. *Universum: медицина и фармакология*. 2022;3(86). Ссылка активна на 25.11.2022. <https://7universum.com/ru/med/archive/item/13192>
7. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):42-55. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>
8. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2015;40:12-34.
9. Wozniak D, Cichy W, Przyslawski J, Drzymala-Czuz S. The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Advances in medical sciences*. 2021;66(2):284-292. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.05.003>
10. Холодов А.А., Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю., Галайда Н.М., Пьянцова Т.В. Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с синдромом кишечной диспепсии, возникшим в условиях противотуберкулезной терапии. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2022;1:79-86. <https://doi.org/10.7868/S2587667822010083>
11. Родина О.В., Борисов С.Е., Иванова Д.А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2020;2:44-54.
12. Белова И.В., Барболина С.Ф., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Шпрыков А.С., Иванова Т.П., Жирнов А.В., Шерстнев И.Г., Васильева Н.В., Аникина О.А. Профилактика формирования выраженных нарушений микробиоценоза толстой кишки у больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью. *Медицинский альманах*. 2016;43(3):112-117.
13. Клименко А.И., Мустафин З.С., Чеканцев А.Д., Зудин Р.К., Матушкин Ю.Г., Лапшин С.А. Современные подходы к математическому и компьютерному моделированию в микробиологии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015;19(6):745-752.
14. Erum R, Samad F, Khan A, Kazmi SU. A comparative study on production of extracellular hydrolytic enzymes of *Candida* species isolated from patients with surgical site infection and from healthy individuals and their co-relation with antifungal drug resistance. *BMC Microbiology*. 2020;20(1):368. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02045-6>
15. Соловьева И. В., Белова И. В., Точилина А. Г., Барболина С. Ф., Иванова Т. П., Жирнов В. А. Микробиота толстой кишки больных с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Медицинский академический журнал*. 2017; 17(4): 71-73.
16. Ueckermann V, Lebre P, Geldenhuys J, Hoosien E, Cowan D, Rensburg L.J, Ehlers M. The lung microbiome in HIV-positive patients with active pulmonary tuberculosis. *Scientific Reports*. 2022;12:8975. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12970-3>

References:

1. Wang B, Yao M, Ly L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*. 2017;3:71-82. <http://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>
2. Turrone F, Milani Ch, Ventura M, Sinderen D. The human gut microbiota during the initial stages of life: insights from *Bifidobacteria*. *Curr Opin Biotechnol*. 2022;73:81-87. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.07.012>
3. Ding RX, Goh WR, Wu RN, Yue XQ, Luo X, Khine WWT, Wu JR, Lee YK. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal*. 2019;27(3):623-631. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012>
4. Ivleva EA, Grivennikov SI. Microbiota-driven mechanisms at different stages of cancer development. *Neoplasma*. 2022;32:100829. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100829>
5. Zakharova YuV, Bykov AS, Nurtazina AYU, Markovskaya AA, Afanasyev SS, Nesvizh YuV, Afanasyev MS. Intestinal microbiocenosis at different stages of hiv infection in pediatric patients. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2020;2:90-95. (In Russ). <https://doi.org/10.14427/jipai.2020.2.90>
6. Komarova MV, Kroider AS. The use of biological diversity indices for the analysis of human microbiota. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2022;3(86). (In Russ). Available at: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/13192>. Accessed: 26 November, 2021.
7. Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human microbiome: age-related changes and functions. *Evidence-based gastroenterology*. 2020;9(2):42-55. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>
8. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanah of Clinical Medicine*. 2015;40:12-34. (In Russ).
9. Wozniak D, Cichy W, Przyslawski J, Drzymala-Czuz S. The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Advances in medical sciences*. 2021;66(2):284-292. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.05.003>
10. Kholodov AA, Zakharova YuV, Otdushkina LYu, Galaida NM, Pyanzova TV. Intestinal microbiocenosis in patients with multidrug-resistant pulmonary tb and intestinal dyspepsia syndrome due to tb treatment. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2022;1:79-86. (In Russ). <https://doi.org/10.7868/S2587667822010083>
11. Rodina OV, Borisov SE, Ivanova DA. Adverse events of the new and traditional chemotherapy regimens in the patients with multi drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2020;2:44-54. (In Russ).
12. Belova IV, Barbolina SF, Tochilina AG, Soloveva IV, Shprykov AS, Ivanova TP, Zhirnov AV, Sherstnev IG, Vasilieva NV, Anikina OA. Prophylaxis of forming the expressed disorders of microbiocenosis of a large bowel in the case of patients having tuberculosis, including that with a multiple medicine resistance. *Meditinskiy al'manakh*. 2016;43(3):112-117. (In Russ).
13. Klimenko AI, Mustafin ZS, Chekantsev AD, Zudin RK, Matushkin YuG, Lashin SA. A review of simulation and modeling approaches in microbiology. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2015;19(6):745-752. (in Russ).
14. Erum R, Samad F, Khan A, Kazmi SU. A comparative study on production of extracellular hydrolytic enzymes of *Candida* species isolated from patients with surgical site infection and from healthy individuals and their co-relation with antifungal drug resistance. *BMC Microbiology*. 2020;20(1):368. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02045-6>
15. Solovyova I. V., Belova I. V., Tochilina A. G., Barbolina S. F., Ivanova T. P., Zhirnov V. A. Microbiota of the colon of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Medical Academic Journal*. 2017; 17(4): 71-73.
16. Ueckermann V, Lebre P, Geldenhuys J, Hoosien E, Cowan D, Rensburg L.J, Ehlers M. The lung microbiome in HIV-positive patients with active pulmonary tuberculosis. *Scientific Reports*. 2022;12:8975. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12970-3>

Сведения об авторах

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

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

ORCID: 0000-0002-3475-9125

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

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: carried out the experiments; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

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

Contribution: conceived and designed the study; carried out the experiments.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Dr. Artem A. Kholodov, MD, Clinical Resident, Department of Phthisiology, 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, PhD, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: carried out the experiments; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5977-9149

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

Contribution: conceived and designed the study; managed the project.

ORCID: 0000-00024854-5734

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

ORCID: 0000-0002-5977-9149

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, 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, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

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

ORCID: 0000-0002-5001-7068

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: carried out the experiments; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-5001-7068

Статья поступила: 15.11.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 15.11.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.2/.3:612.11-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-91-99>

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

ВОЛКОВ А.Н.^{1*}, РЫТЕНКОВА О.И.², ЦУРКАН Е.В.², БАБАРЫКИНА Т.А.², СУРЖИКОВА Г.С.³¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия

Резюме

Цель. Анализ некоторых статистических характеристик, описывающих уровень сывороточных маркеров β -ХГЧ и РАРР-А в крови женщин, беременных плодом без хромосомных аномалий и при наличии у плода трисомии по 21-й или 18-й хромосомам.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ биохимических показателей крови 1214 женщин, ранее проходивших обследования в рамках пренатального скрининга 1 триместра беременности. Все случаи были сгруппированы в зависимости от генетического статуса плода: с нормальным кариотипом, с трисомией по 21-й хромосоме, с трисомией по 18-й хромосоме.

Концентрации сывороточных маркеров β -ХГЧ и РАРР-А у обследуемых устанавливались с использованием автоматического анализатора AutoDELFIA. Цитогенетическое исследование проводилось пренатально (в случае высокого риска хромосомной патологии плода) и постнатально (при выявлении признаков хромосомной патологии у новорожденного). В ходе статистического анализа рассчитывались выборочные показатели. Сравнение групп проводилось с использованием непараметрических методов на основе расчета критерия χ^2 по-

сле предварительной группировки данных. Отличия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Силу установленных тенденций оценивали путем расчета величины отношения шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом.

Результаты. У большинства обследованных, имевших плод с трисомией-21, наблюдалось повышение содержания β -ХГЧ относительно нормы. При трисомии плода по 18-й хромосоме концентрация маркера в сыворотке крови беременной снижалась в 95,5% случаев. При хромосомной патологии плода уровень РАРР-А в крови беременных снижался относительно нормы. Так, доля образцов со сниженной вдвое концентрацией РАРР-А составила 52,4% и 88,6% в группах с трисомией-21 и трисомией-18 соответственно.

Заключение. Уровень сывороточных маркеров β -ХГЧ и РАРР-А у беременных является чувствительным индикатором хромосомной патологии плода. При трисомии по 21-й хромосоме наблюдается повышение содержания β -ХГЧ и снижение уровня РАРР-А в крови пациентки. При трисомии плода по хромосоме 18 оба показателя демонстрируют тенденцию к снижению относительно нормы.

Для цитирования:

Волков А.Н., Рытенкова О.И., Цуркан Е.В., Бабарыкина Т.А., Суржикова Г.С. Биохимические показатели крови у беременных женщин в норме и при хромосомной патологии плода. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 91-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-91-99>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: volkov_alex@rambler.ru
© Волков А.Н. и др.

Ключевые слова: пренатальный скрининг, β –ХГЧ, PAPP-A, трисомия, цитогенетический анализ

Источник финансирования
Собственные средства

Конфликт интересов

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

ORIGINAL RESEARCH

SERUM BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH AND WITHOUT FETAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

ALEXEY N. VOLKOV^{1*}, OKSANA I. RYTENKOVA², ELENA V. TSURKAN², TATIANA A. BABARYKINA², GALINA S. SURZHIKOVA³

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation;

²Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

³Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education – Branch Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To analyse the levels of serum beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnant women without fetal chromosomal abnormalities and with fetal trisomy 21 (Down syndrome) or 18 (Edwards syndrome).

Materials and Methods. We performed a retrospective analysis of serum biochemical parameters of 1214 women who had previously undergone karyotyping as a part of prenatal or postnatal screening. Patients were stratified into those with a normal fetal karyotype, those carrying a fetus with trisomy 21, and those carrying a fetus with trisomy 18. Levels of serum β -hCG and PAPP-A were estimated using the AutoDELFIA automatic immunoassay system.

Results. In most of the women carrying a fetus with trisomy 21, serum β -hCG has been increased as compared to the reference range. In contrast, women carrying a fetus with trisomy 18 generally had reduced serum β -hCG. In both cases, the level of serum PAPP-A has been decreased in com-

parison with a reference range. The proportion of women with a 2-fold reduced serum PAPP-A was 52.4% and 88.6% if carrying fetuses with trisomy 21 and trisomy 18, respectively.

Conclusion. Serum β -hCG has been increased as compared to the reference range. In contrast, women carrying a fetus with trisomy 18 generally had reduced serum β -hCG. In both cases, the level of serum PAPP-A has been decreased in comparison with a reference range. The proportion of women with a 2-fold reduced serum PAPP-A was 52.4% and 88.6% if carrying fetuses with trisomy 21 and trisomy 18, respectively.

Conclusion. Serum β -hCG and PAPP-A are sensitive markers of fetal trisomy 21 and trisomy 18 in pregnant women.

Keywords: prenatal screening, β -hCG, PAPP-A, trisomy, cytogenetic analysis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexey N. Volkov, Oksana I. Rytenkova, Elena V. Tsurkan, Tatiana A. Babarykina, Galina S. Surzhikova. Serum biochemical parameters in pregnant women with and without fetal chromosomal abnormalities. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 91-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-91-99>

*Corresponding author:

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

Введение

Снижение частоты врожденной и наследственной патологии у человека является одной из приоритетных задач современной медицины. Профилактика таких заболеваний возможна на различных этапах онтогенеза – от прекоцепционного до постнатального. Многолетняя практика деятельности здравоохранения показывает, что для большинства неизлечимых и инвалидизирующих наследственных заболеваний единственно эффективной может быть профилактика на пренатальном этапе, основанная на выявлении и ранней элиминации плодов с тяжелыми генетическими дефектами [1–3].

Основной задачей пренатального генетического скрининга является выявление хромосомных аномалий у развивающегося плода. В постнатальном периоде многие из аномалий аутосом приводят к скорой гибели ребенка (например, при трисомии по 13-й или 18-й хромосомам) [4,5] или совместимы с жизнью при условии интенсивной терапии и дальнейшего сопровождения ребенка на протяжении длительного периода или всей жизни (как при трисомии по 21-й хромосоме) [5,6]. В последнем случае пациент имеет синдром Дауна, пожизненно остается инвалидом и нуждается в постоянной опеке. Численные аномалии других аутосом обычно приводят к спонтанной внутриутробной гибели плода [7,8]. Таким образом, пренатальный генетический скрининг направлен, в первую очередь, на выявление плодов, имеющих трисомии по 13-й, 18-й и 21-й хромосомам или несбалансированные хромосомные перестройки [1,3].

В России, как и в большинстве развитых стран мира, на протяжении почти полувека выполняются государственные программы пренатального генетического скрининга наследственных и врожденных заболеваний. Они основаны на выявлении маркеров повышенного риска наличия генетических аномалий путем проведения биохимического исследования крови матери и ультразвукового исследования плода. Женщинам, оказавшимся в группе повышенного риска, показана инвазивная генетическая диагностика, основанная на цитогенетическом исследовании плодного материала [1]. Надежность современного комбинированного теста на выявление риска хромосомной патологии плода такова, что позволяет распознать до 93–96% патологических беременностей, при этом доля ошибок в виде ложноположитель-

ных результатов может быть снижена до 2,5% [3,9–11].

Из биохимических маркеров патологии плода наилучшим образом себя зарекомендовали β -субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (РАРР-А), которые обнаруживаются в крови беременной женщины. Исследование концентрации данных веществ в материнской крови в период 11–14 недель беременности позволяет косвенным образом оценить состояние здоровья плода, в том числе в его генетическом аспекте [9–11]. Несмотря на многолетнюю практику изучения β -ХГЧ и РАРР-А у беременных, до сих пор остаются не вполне ясными причины как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов тестов, основанных на биохимическом исследовании. Для решения этих и других вопросов требуется всестороннее изучение показателей в норме и при патологии плода.

Цель исследования

Анализ некоторых статистических характеристик, описывающих уровень сыровороточных маркеров β -ХГЧ и РАРР-А в крови женщин, беременных плодом без хромосомных аномалий и при наличии у плода трисомии по 21-й или 18-й хромосомам.

Материалы и методы

В исследование включены 1214 женщин, проходивших обследование в рамках пренатального скрининга 1 триместра беременности на базе медико-генетической лаборатории ГАУЗ КОКБ в период 2013–2022 гг. Группа сравнения (далее – группа 1) включала 1000 случайно отобранных из базы данных женщин, беременных плодом без хромосомных аномалий. Группа 2 была сформирована из всех женщин с пренатально или постнатально установленной трисомией по хромосоме 21 у плода или новорожденного. Наконец, группа 3 охватывала женщин, имеющих на период обследования плод с трисомией по хромосоме 18 или родивших ребенка с этой аномалией. Надо отметить, что в рамках пренатального генетического скрининга в период проведенного исследования выявлялись и другие числовые и структурные аномалии хромосом плода. Однако доля таких случаев относительно низка, что не позволило сформировать соответствующие выборки, по объему достаточные для надежного статистического анализа.

Возраст обследованных находился в пределах 18,4 – 45,9 лет (**таблица 1**). Срок беременности обследованных варьировал от 73 до 99 дней. Срок беременности устанавливался врачами УЗ-диагностики на основании измерения величины копчико-теменного размера плода. Всем женщинам проводилось биохимическое исследование сыворотки крови для установления концентрации маркеров беременности β -ХГЧ и РАРР-А. Инструментальные исследования выполнялись на автоматическом анализаторе AutoDELFIА согласно протоколам разработчиков биохимических тест-систем. Концентрация биохимических маркеров крови выражалась в международных единицах на литр (МЕ/л).

В ходе цитогенетического исследования готовили препараты ворсин хориона, клеток амниотической жидкости или лимфоцитов пуповинной крови (при кариотипировании плода) или препараты периферической крови (в случае постнатального кариотипирования). Распознавание и отбор метафазных пластин выполнялись с использованием автоматического аппаратно-программного комплекса Axio Imager/Metafer, а кариотипирование – с помощью исследовательских микроскопов Axio Scope и графического программного обеспечения Ikaros.

Для статистического анализа и графического представления данных использовали программные приложения STATISTICA v.7. и Excel. Ис-

ходные значения концентраций биохимических показателей пересчитывались в относительные величины МоМ (multiple of the median) путем их деления на величину нормальной медианы. При описании групп обследованных рассчитывались выборочные показатели. Сравнение групп проводилось с использованием непараметрических методов на основе расчета критерия χ^2 после предварительной группировки данных. Отличия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Силу установленных тенденций оценивали путем расчета величины отношения шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение

Концентрация хорионического гонадотропина- β в сыворотке крови женщин, беременных нормальным плодом, находилась в пределах 0,28-262 МЕ/л (**таблица 2**). Такой широкий диапазон варьирования показателя определяется многочисленными физиологическими факторами и патологическими причинами, иногда сопутствующими беременности [12,13]. При этом распределение индивидуальных значений отличалось от нормального. Более 75% обследованных имели концентрацию маркера в пределах 20-80 МЕ/л. У 11,4% обследованных значение показателя было менее 20 МЕ/л. Доля лиц с превышающим 80 МЕ/л уровнем β -ХГЧ составила 12,9%. В такой ситуации среднее значе-

Таблица 1.
Характеристика групп обследованных.

Table 1.
Characteristics of the studied groups.

	Группа 1 <i>Women without fetal chromosomal abnormalities</i> (n = 1000)	Группа 2 <i>Women carrying a fetus with trisomy 21</i> (n = 170)	Группа 3 <i>Women carrying a fetus with trisomy 18</i> (n = 44)
Возраст, лет <i>Age, years</i>			
Минимальный <i>Minimum value</i>	19,9	18,4	21,0
Максимальный <i>Maximum value</i>	45,5	44,4	45,9
Средний $\pm$ стандартная ошибка <i>Mean $\pm$ standard error</i>	31,7 $\pm$ 0,13	34,1 $\pm$ 0,49	34,7 $\pm$ 0,85
Срок беременности, дней <i>Pregnancy, days</i>			
Минимальный <i>Minimum value</i>	77	73	76
Максимальный <i>Maximum value</i>	99	99	98
Средний $\pm$ стандартная ошибка <i>Mean $\pm$ standard error</i>	89,4 $\pm$ 0,14	89,0 $\pm$ 0,38	85,8 $\pm$ 0,64

	Группа 1 <i>Women without fetal chromosomal abnormalities</i> (n = 1000)	Группа 2 <i>Women carrying a fetus with trisomy 21</i> (n = 170)	Группа 3 <i>Women carrying a fetus with trisomy 18</i> (n = 44)
Концентрация б-ХГЧ, МЕ/л serum b-hCG, IU/L			
Минимальный Minimum value	0,28	16,7	1,8
Максимальный Maximum value	262	360,4	95
Средний ± стандартная ошибка Mean ± standard error	47,8 ± 0,99	94,5 ± 4,39	14,9 ± 2,35
Медиана Median	39,3	76,5	10,7
Концентрация PAPP-A, МЕ/л Serum PAPP-A, IU/L			
Минимальный Minimum value	0,26	0,19	0,12
Максимальный Maximum value	14,8	10,2	4,2
Средний ± стандартная ошибка Mean ± standard error	3,1 ± 0,07	1,8 ± 0,13	0,7 ± 0,11
Медиана Median	2,61	1,27	0,49

Таблица 2.
Биохимические
показатели
сыворотки
крови в группах
обследованных.

Table 2.
Serum β -hCG and
serum PAPP-A in the
studied groups.

ние концентрации вещества не является показательной характеристикой для выборки в целом, вместо нее обычно используют величину медианы, которая в данной выборке составила 39,3 МЕ/л. Это значение следует принять за эталон для оценивания степени отклонения показателя от нормы и установления риска патологии беременности в каждом случае.

У женщин из группы 2 распределение концентрации β -ХГЧ в образцах сыворотки крови в целом смещено в сторону повышения. При этом 47% образцов имели величину маркера более 80 МЕ/л и лишь 1,18% менее 20 МЕ/л. Медианное значение концентрации вещества в данной группе составило 76,5 МЕ/л, что почти вдвое превышает нормальную величину. Противоположная тенденция наблюдалась в группе 3. Снижение концентрации β -ХГЧ до 20 МЕ/л и менее наблюдалось в 81,8% образцов крови. Медиана составила 10,7 МЕ/л. Очевидно, наличие хромосомной аномалии является существенным фактором, влияющим на концентрацию β -ХГЧ в сыворотке крови беременной. Трисомия по хромосоме 21 обычно приводит к повышению концентрации вещества, а при наличии плода с трисомией-18 наблюдается стойкое снижение показателя. Учитывая полученные данные, маркер можно признать информативным при установлении риска хромосомной

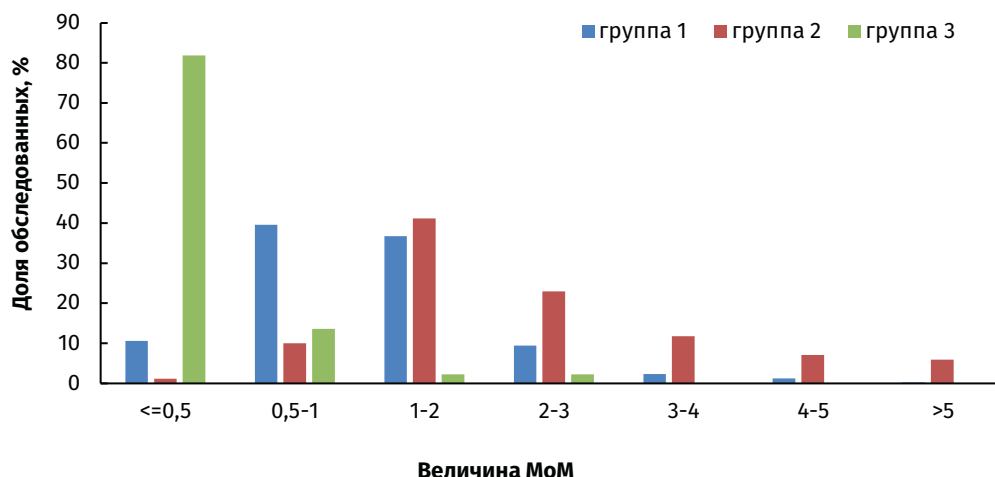
аномалии плода и типа аномалии. При этом в каждом отдельном случае рекомендуется рассчитывать величину MoM (multiples of median), которая характеризует степень превышения (или снижения) индивидуальной концентрации маркера по отношению к нормальной медиане.

На следующем этапе исследования были рассчитаны значения MoM концентрации β -ХГЧ (далее – MoM β -ХГЧ) для всех обследованных (**рисунок 1**). Поскольку группа 1 являлась эталоном при расчете нормальной медианы, большинство обследованных женщин с нормальным плодом (76,3%) имели значение MoM в пределах 0,5–2. При этом настороженность могут вызвать очень высокие значения показателя у некоторых беременных. В данной выборке максимальное значение MoM β -ХГЧ составило 6,74, что дает повод для внесения данного случая в группу риска по хромосомной патологии плода. В дальнейшем таким пациенткам показана инвазивная пренатальная диагностика с цитогенетическим исследованием плодного материала. Только в этом случае удастся установить, связано ли повышение концентрации сывороточного маркера с хромосомной аномалией или вызвано иными причинами.

Распределение сгруппированных значений MoM β -ХГЧ при хромосомной патологии плода достоверно отличалось от распределения в

Рисунок 1.
Величина МоМ
концентрации β -ХГЧ
в обследованных
группах.

Figure 1.
Multiple of the
median of serum
 β -hCG in the studied
groups.



контрольной группе ($p < 0,05$ для групп 2 и 3 по сравнению с группой 1). Анализ распределения МоМ β -ХГЧ у женщин, несущих плод с трисомией по 21-й хромосоме, показал, что значительное количество обследованных (41,2%) демонстрировали невысокое значение показателя – в пределах 1–2, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [11]. Такие значения могут привести к ложному заключению о благополучии протекающей беременности и при отсутствии анализа других маркеров хромосомной патологии и последующего цитогенетического исследования привести к рождению ребенка с трисомией. Тем не менее, 47,6% обследованных из группы 2 имели значение МоМ более 2, тогда как в контрольной группе доля таких женщин составила лишь 13,1%. Величина отношения шансов наличия трисомии-21 у плода при величине МоМ β -ХГЧ более 2 составила 6,0 (ДИ: 4,2–8,6).

Еще более чувствительным данный маркер оказался при выявлении трисомии по 18-й хромосоме у плода. Однако в этом случае у 95,5% обследованных из группы 3 установлены значения МоМ β -ХГЧ менее 1 с очень высокой долей образцов со снижением МоМ менее 0,5. Медиана значения МоМ в данной группе составила 0,27, что практически совпадает с ранее опубликованными данными [11]. Отношение шансов выявления трисомии по 18-й хромосоме при величине МоМ менее 0,5 достигает 38,0 (ДИ: 17,2–83,8). Тем не менее, небольшая часть обследованных с аномальным плодом имела нормальное значение МоМ, что указывает на необходимость использования дополнительных маркеров патологии беременности при анализе индивидуальной ситуации.

Концентрация протеина, ассоциированного с беременностью, у женщин группы 1 находи-

лась в пределах 0,26 – 14,8 МЕ/л (таблица 2). Как и в случае с β -ХГЧ, распределение индивидуальных значений отличалось от нормального, что обосновывает сложившуюся практику использования медианы как основной выборочной характеристики показателя. Медиана показателя в контрольной группе составила 2,61 МЕ/л. Ожидаемо, почти половина обследованных имели концентрацию РАРР-А в диапазоне 1–3 МЕ/л включительно. Менее 10% образцов характеризовались сниженным (менее 1 МЕ/л) значением показателя. С другой стороны, медиана концентрации РАРР-А в обеих группах с патологией плода заметно снижалась, в группе 2 ее значение составило 1,27, а в группе 3 – 0,49. Очевидно, рассмотренные трисомии у плода приводят к существенному снижению выработки белка относительно нормы. Так, сниженное менее 1 МЕ/л значение РАРР-А наблюдалось у 41,2% беременных при трисомии-21 и у 79,5%(!) беременных при трисомии-18.

Распределение сгруппированных значений МоМ концентрации РАРР-А (далее – МоМ РАРР-А) при хромосомной патологии плода достоверно отличалось от распределения в контрольной группе ($p < 0,05$ для групп 2 и 3 по сравнению с группой 1). Анализ распределения значения МоМ РАРР-А показал, что при беременности нормальным плодом более 70% обследованных женщин демонстрируют величину индекса в пределах 0,5–2 (рисунок 2). Обращает на себя внимание значительная доля образцов с величиной МоМ менее 0,5 (16,6%). Кроме того, 11,7% обследованных из группы 1 имели повышенное более 2 значение МоМ РАРР-А. По имеющимся к настоящему времени данным сниженное содержание РАРР-А в сыворотке крови ассоциировано у некоторых пациенток

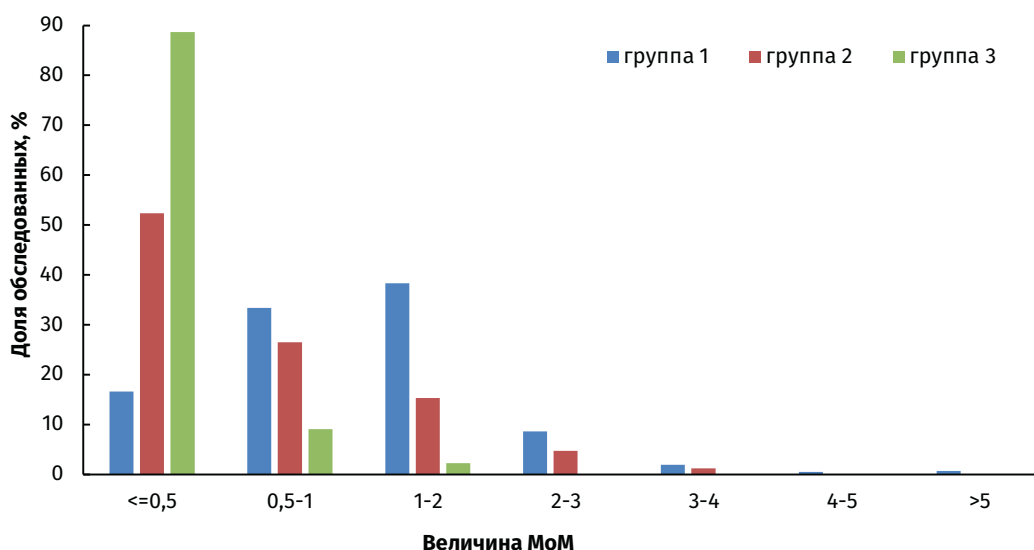


Рисунок 2.
Величина МоМ
концентрации
РАРР-А у беременных
из обследованных
групп.

Figure 2.
Multiple of the
median of serum
PAPP-A in the studied
groups.

с некоторыми отклонениями протекания беременности – от внутриутробной задержки роста плода вплоть до угрозы прерывания вследствие различных причин [12–15]. Можно заключить, что в силу естественных особенностей синтеза и распределения в тканях РАРР-А при беременности эуплоидным плодом в большинстве случаев можно ожидать нормальное или несколько сниженное значение индекса МоМ. Это требует привлечения к анализу ситуации дополнительных показателей развития плода (как биохимических, так и ультразвуковых), позволяющих установить причину выявленного отклонения.

Медианные значения МоМ РАРР-А в группах 2 и 3 были снижены и составили 0,48 и 0,19 соответственно. Ранее проведенные исследования также продемонстрировали снижение медиан в соответствующих группах до 0,5 и 0,2 [11]. Это позволяет сделать вывод о стойкости выявленной тенденции в двух патологических группах вне зависимости от прочих особенностей изучаемых выборок. Показательно увеличение доли образцов со сниженным менее 0,5 уровнем МоМ РАРР-А. Так, при наличии у плода трисомии-21 в эту категорию попадает 52,4% образцов, а при трисомии-18 – 88,6%(!). Отношение шансов выявления хромосомной трисомии при величине МоМ менее 0,5 для двух групп составило соответственно 5,5 (ДИ: 3,9–7,8) и 39,2 (ДИ: 15,2–100,9).

При этом в обеих группах с патологией плода выявлялись образцы с нормальным значением МоМ. Доля образцов с величиной МоМ от 0,5 до 2 в группе 2 составила 41,8%, а в группе 3 – 11,4%. Этот факт указывает на необхо-

димость комплексного подхода при анализе генетического статуса плода. Использование единичных индикаторов может привести как к ложноположительному, так и ложноотрицательному заключению при установлении риска наличия у плода хромосомной трисомии и в целом снижает чувствительность диагностической процедуры.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что биохимические показатели крови β-ХГЧ и РАРР-А у беременных являются чувствительными индикаторами хромосомной патологии плода. При трисомии по 21-й хромосоме часто наблюдается повышение содержания β-ХГЧ и снижение уровня РАРР-А в крови пациентки. При трисомии плода по хромосоме 18 оба показателя демонстрируют тенденцию к существенному снижению относительно нормы. При этом следует учитывать, что как при эуплоидии плода, так и при хромосомных аномалиях могут устанавливаться атипичные значения индикаторов, что требует привлечения к анализу дополнительных маркеров. В любом случае биохимический анализ лишь позволяет установить вероятность наличия патологии плода и отнести беременность к группе риска. Окончательное заключение о наличии или отсутствии хромосомной патологии может дать только цитогенетическое исследование плодного материала.

Литература:

1. Филиппов О.С., Андреева Е.Н., Голошубов П.А., Калашникова Е.А., Одегова Н.О., Жученко Л.А. Современный пренатальный скрининг на врожденные пороки развития и хромосомные аномалии в Российской Федерации. Результаты Аудита-2017. *Медицинская генетика*. 2017;16(11):7-10.
2. Шавалиев Р.Ф., Яфарова С. Ш., Волгина С. Я. Профилактика редких болезней: современные аспекты и новые вызовы. *Российский педиатрический журнал*. 2017;20(4):226-232. [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(4\)-226-232](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(4)-226-232)
3. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):7-15. <https://doi.org/10.1002/pd.2637>
4. Goel N, Morris JK, Tucker D, de Walle HEK, Bakker MK. Trisomy 13 and 18 – prevalence and mortality – a multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2382-2392. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61365>
5. Волков А.Н., Рытенкова О.И. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. ЧАСТЬ III: числовые аномалии кариотипа человека. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(3):85-96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96>
6. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020; 382(24):2344-2352. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1706537>
7. Волков А.Н., Рытенкова О.И., Бабарыкина Т.А., Лысенко Д.И. Цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(9):553-556.
8. Волков А.Н., Начева Л.В. Случай гипертриплоидии у абортуса при неразвивающейся беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1):99-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>
9. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014;35(2):118-126. doi:10.1159/000357430
10. Wald NJ, Bestwick JP, Huttly WJ. Improvements in antenatal screening for Down's syndrome *J Med Screen*. 2013;20(1):7-14 <http://doi.org/10.1177/0969141313476496>
11. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(4):825-835. <http://doi.org/10.1007/s00404-022-06477-5>
12. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0201319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201319>
13. Huang T, Bedford HM, Rashid S, Rasasakaram E, Priston M, Mak-Tam E, Gibbons C, Meschino WS, Cuckle H, Mei-Dan E. Modified multiple marker aneuploidy screening as a primary screening test for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04514-4>
14. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M. Association of low maternal pregnancy-associated plasma protein A with adverse perinatal outcome. *Cureus*. 2019;11(6):e4912. <https://doi.org/10.7759/cureus.4912>
15. Luewan S, Teja-intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J*. 2018;59(1):55-59. doi: 10.11622/smedj.2017034

References:

1. Filippov OS, Andreeva EN, Goloshubov PA, Kalashnikova EA, Odegova NO, Zhuchenko LA. Modern prenatal screening for congenital malformations and chromosomal abnormalities in the Russian Federation. Results of the Audit-2017. *Medical Genetics*. 2017;16(11): 7-10. (In Russ).
2. Shavaliyev RF, Yafarova SSh, Volgina SYa. Prevention of orphan diseases: contemporary aspects and new challenges. *Russian Pediatric Journal*. 2017;20(4):226-232. (In Russ). [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(4\)-226-232](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(4)-226-232)
3. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):7-15. <https://doi.org/10.1002/pd.2637>
4. Goel N, Morris JK, Tucker D, de Walle HEK, Bakker MK. Trisomy 13 and 18 – prevalence and mortality – a multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2382-2392. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61365>
5. Volkov AN, Rytenkova OI. Cytogenetic techniques in current biomedical research. PART III: numerical alterations of human karyotype. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(3):85-96. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96>
6. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020; 382(24):2344-2352. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1706537>
7. Volkov AN, Rytenkova OI, Babarykina TA, Lysenko DI. The cytogenetic diagnostic of chromosome anomalies under non-developing pregnancy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(9):553-556. (In Russ).
8. Volkov AN, Nacheva LV. Hypertriploidy as a cause of early embryonic arrest. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(1):99-102. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>
9. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014;35(2):118-126. doi:10.1159/000357430
10. Wald NJ, Bestwick JP, Huttly WJ. Improvements in antenatal screening for Down's syndrome *J Med Screen*. 2013;20(1):7-14 <http://doi.org/10.1177/0969141313476496>
11. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(4):825-835. <http://doi.org/10.1007/s00404-022-06477-5>
12. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0201319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201319>
13. Huang T, Bedford HM, Rashid S, Rasasakaram E, Priston M, Mak-Tam E, Gibbons C, Meschino WS, Cuckle H, Mei-Dan E. Modified multiple marker aneuploidy screening as a primary screening test for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04514-4>
14. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M. Association of low maternal pregnancy-associated plasma protein A with adverse perinatal outcome. *Cureus*. 2019;11(6):e4912. <https://doi.org/10.7759/cureus.4912>
15. Luewan S, Teja-intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J*. 2018;59(1):55-59. doi: 10.11622/smedj.2017034

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: цитогенетические исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Рытенкова Оксана Ивановна, врач-лабораторный генетик медико-генетической лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22).

Вклад в статью: биохимические исследования, цитогенетические исследования, научное консультирование.

ORCID: 0000-0003-2171-702X

Цуркан Елена Владимировна, биолог медико-генетической лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22).

Вклад в статью: биохимические исследования.

ORCID: 0000-0002-6268-6242

Бабарыкина Татьяна Андреевна, фельдшер-лаборант медико-генетической лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22).

Вклад в статью: постановка клеточных культур, приготовление цитогенетических препаратов.

ORCID: 0000-0001-6411-5112

Суржикова Галина Северьевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

Вклад в статью: научное консультирование, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4116-5121

Статья поступила: 23.10.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

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

Contribution: performed the cytogenetic analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Mrs. Oksana I. Rytenkova, Geneticist, Medical Genetics Laboratory, Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: conducted the biochemical analysis, performed the cytogenetic analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2171-702X

Mrs. Elena V. Tsurkan, Biologist, Medical Genetics Laboratory, Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: conducted the biochemical analysis.

ORCID: 0000-0002-6268-6242

Mrs. Tatiana A. Babarykina, Technician, Medical Genetics Laboratory, Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: prepared the cell cultures; performed the cytogenetic analysis.

ORCID: 0000-0001-6411-5112

Dr. Galina S. Surzhikova, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education – Branch Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russian Federation (5, Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4116-5121

Received: 23.10.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.13-089:616-77-092.9

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-100-109>

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ IN VITRO КЛЕТОЧНОЗАСЕЛЕННЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ

ХАНОВА М.Ю. *, АНТОНОВА Л.В.

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

Резюме

Традиционная сосудистая хирургия основывается на реконструкции окклюзированных сосудов с использованием аутологических трансплантатов. Отсутствие донорских сосудов у определенной когорты пациентов делает разработку тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра весьма перспективным направлением. Решением может стать разработка сосудистых протезов из биodeградируемых полимеров с заданной скоростью деградации и, как следствие, возможностью запрограммированного адаптивного роста протеза. Такой полимерный каркас выполняет функцию направляющей матрицы для организации новообразованных тканей пациента с постепенным полным ремоделированием протеза. Его замещение новообразованной сосудистой тканью позволит рассчитывать на то, что оперативное вмешательство будет выполнено единой с последующим полным восстановлением структуры собственного органа. Вместе с тем эффективная эндотелиализация является важным аспектом проходимости сосудистых протезов диаметром менее 5 мм в условиях низкой скорости кровотока в протезируемом сосуде. В данном обзоре описаны два подхода к стимулированию эндотелизации: первый основан на биофункционализации поверхности различными молекулами клеточной адгезии и использовании внутренней среды организма в качестве биореактора. Такой подход может эффективно ускорить селективное привлечение эндотелиальных клеток. В основу второго подхода легла идея создания сосудистого протеза с готовой к

моменту имплантации эндотелиальной выстилкой, сформированной in vitro. Разработка клеточнозаселенных сосудистых протезов базируется на трех основных этапах: выборе полимера для изготовления 3D матрикса, получении культуры эндотелиальных клеток, модулировании механических стимулов. Помимо заселения внутренней поверхности протезов клетками необходимо адаптировать их к потоку, что сможет предотвратить частичное смывание эндотелиальных клеток после имплантации. Как правило, для оптимизации адгезии проводят модификацию поверхности белками внеклеточного матрикса. Эффективная адгезия также достигается посредством адаптации клеток к внешнему локальному стрессу посредством имитации условий естественного кровотока. Поэтому при моделировании биомеханических стимулов часто используются показатели нижней границы физиологической нормы напряжения сдвига. Устойчивые механические стимулы адаптируют эндотелиальные клетки к потоку, а в случае использования прогениторных клеток – способствуют дифференцировке к зрелому фенотипу.

Ключевые слова: тканевая сосудистая инженерия; эндотелизация; эндотелиальные клетки; механические стимулы; напряжение сдвига.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных ис-

Для цитирования:

Ханова М.Ю., Антонова Л.В. Основные аспекты создания in vitro клеточнозаселенных сосудистых протезов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 100-109. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-100-109>

*Корреспонденцию адресовать:

Ханова Марьям Юрисовна, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: khanovam@gmail.com

© Ханова М.Ю., Антонова Л.В.

следований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лече-

ния заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

REVIEW ARTICLES

DEVELOPMENT OF PRE-SEEDED TISSUE-ENGINEERED VASCULAR GRAFTS IN VITRO

MARIAM YU. KHANOVA *, LARISA V. ANTONOVA

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

Abstract

Current vascular surgery employs reconstruction of occluded blood vessels using autologous grafts. As a considerable proportion of patients lack healthy autologous vessels to be used as the grafts, the development of tissue-engineered, small-diameter vascular grafts has significant clinical relevance. Biodegradable vascular grafts, which have a defined degradation rate upon the implantation, provide an opportunity for the controlled vascular regeneration. Such polymer framework acts as a guiding matrix for organising the patient's newly formed tissues to ensure consistent and complete vessel remodeling. The crucial aspect of tissue-engineered vascular graft regeneration is endothelialisation, as non-endothelialised blood vessels suffer from the thrombosis if having < 5 mm diameter because of low blood flow. This review describes two approaches to stimulate endothelialization. The first is the biofunctionalization of the luminal surface with the bioactive peptides with the following *in situ* implantation. Using the body as a bioreactor, this approach relies on the selective recruitment of endothelial cells. The second approach includes *in vitro* pre-seeding of a luminal surface with an endothelial cell monolayer. The development of such pre-seeded vascular grafts requires the choice of an appropriate polymer for the manufacture of a 3D matrix, isolation of endothelial cell culture, and tuning of mechanical stimuli to con-

trol the cell specification during the pre-seeding. In addition to the pre-seeding of endothelial cells on the luminal surface, it is necessary to adapt them to the flow to prevent shedding or incorrect orientation. Cell adhesion can be enhanced by the attachment of extracellular matrix proteins to the luminal surface or by mimicking natural blood flow conditions. Sustained mechanical stimuli facilitate the adaptation of endothelial cells to the flow and contribute to the maturation of endothelial progenitor cells.

Keywords: vascular tissue engineering, endothelialization; mechanotransduction; endothelial cells; shear stress.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This research was funded by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0419-2022-0001 «Discovering molecular, cellular and biomechanical mechanisms of cardiovascular diseases to develop novel approaches for their treatment, including personalized pharmacotherapy, minimally invasive surgery, composite biomaterials, and tissue-engineered cardiovascular implants».

◀ English

For citation:

Mariam Yu. Khanova, Larisa V. Antonova. Development of pre-seeded tissue-engineered vascular grafts *in vitro*. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 100-109. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-100-109>

*Corresponding author:

Ms. Mariam Yu. Khanova, 6 Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: khanovam@gmail.com
©Mariam Yu. Khanova and Larisa V. Antonova

Введение

Клинически одобренным трансплантатом для протезирования сосудов малого диаметра является использование аутологичного сосуда (внутренней грудной артерии, большой подкожной вены, лучевой артерии и желудочно-сальниковой артерии), однако 30 % пациентов не обладают подходящими для замены сосудами [1, 2].

Использование синтетических протезов, изготовленных из стабильных полимеров, таких как полиэтилентерефталат (PET, Dacron) и политетрафторэтилен (ePTFE, Teflon), при реконструкции сосудов малого диаметра не увенчалось успехом. Их использование характеризовалось развитием гиперплазии неоинтимы и тромбозом зоны реконструкции, что требовало репротезирования [3]. Эндотелизация сосудистых протезов малого диаметра является решающим фактором как для краткосрочной, так и для долгосрочной проходимости сосудистых протезов [4]. Функционально активный эндотелий синтезирует большое количество биологически активных молекул, которые обеспечивают физиологический контроль вазорегуляции и модуляции проницаемости сосудов, участвует в регуляции гемостаза и воспаления [5].

Основной идеей тканевой сосудистой инженерии является развитие живой функциональной структуры в месте имплантации, которая может синхронизироваться в своём адаптивном росте [6,7]. При создании функционального сосудистого протеза необходимо иметь представление о строении нативной сосудистой стенки. Стенка сосуда состоит из трех основных слоев клеток с несколькими слоями внеклеточного матрикса (ВКМ): интима, медиа, адвентиция. Интима состоит из моно слоя эндотелиальных клеток (ЭК), лежащих на базальной мембране. Средний слой состоит преимущественно из гладкомышечных клеток, коллагеновых и эластиновых волокон, которые поддерживают механическую прочность, эластичность и вазоактивный ответ. Самый внешний слой, адвентиция, состоит из фибробластов, которые отвечают за предотвращение расширения кровеносных сосудов [8].

Современная сосудистая тканевая инженерия основывается на использовании трех компонентов: высокопористой матрицы из биологически совместимого материала, клеток (предварительно засеянных или рекрутированных из кровотока) и биофункциональных молекул.

Создание матрицы

Матрица для клеточнозаселенных протезов представляет собой носитель, задачей которого является создание микроокружения для клеток и снабжение их питательными веществами. Регулирующее действие на функции клеток оказывается посредством трансдукции механических свойств внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как жесткость, топологические свойства. Для создания матриц часто используют синтетические и биологические полимеры, к которым предъявляется ряд требований: физико-механические свойства, соответствующие нативным сосудам; биосовместимость материала и продуктов его деградации; возможность регулирования скорости биodeградации, соответствующей скорости образования новой ткани. Среди важных физических свойств, которые модулируют поведение клеток на матриксе, можно отметить добавление пор, бороздок и ямок на поверхности матриксов [9].

Электроспиннинг – это высокотехнологичный метод, позволяющий работать как с полимерами, сополимерами, так и с белками внеклеточного матрикса. Он позволяет создавать трехмерные 3D-каркасы из полимерных волокон с контролируемыми параметрами (диаметр волокон и пористость материала). Матрицы имитируют структуру ВКМ, обеспечивая миметическую среду, способствующую эффективной адгезии к поверхности, миграции клеток вовнутрь каркаса [10].

Также часто используемым методом является децеллюляризация нативных кровеносных сосудов для получения ВКМ. В основе этого метода лежит удаление клеток и генетического материала из ткани с сохранением биологических свойств и специфической нативной структуры кровеносных сосудов. Таким образом, децеллюляризованные трансплантаты способны стимулировать рекрутирование, пролиферацию и дифференцировку клеток. Однако процесс децеллюляризации также может повредить внеклеточный матрикс, что отрицательно влияет на целостность и механические свойства сосудистого протеза [11].

Также инновационным методом является 3D-биопечать (биопринтинг), который основан на печати биогелей с равномерным распределением клеток с высокой плотностью [2].

Полимеры

Цель создания биodeградируемых каркасов – способствовать прорастанию нативной ткани

в месте имплантации, в то время как материал каркаса разрушается в течение длительного периода времени, необходимого для адекватного восстановления и роста сосудов.

Среди биodeградируемых полимеров по происхождению выделяют синтетические и природные. К синтетическим полимерам относят полигликолевую кислоту (PGA), полимолочную кислоту (PLA), поли-ε-капролактон (PCL), полиглицерин себакат (PGS) и др. [12]. Среди природных полимеров могут быть выделены полисахариды (хитозан, целлюлоза, альгинат, гиалуроновая кислота и др.) и белки (фибрин, коллаген, эластин, желатин, кератин, шелк, актин и миозин) [13].

Полигликолевая кислота (PGA) представляет собой биоразлагаемый полиэфир, который обладает высоким уровнем гибкости и отсутствием воспалительной реакции *in vivo* [14]. Однако PGA следует использовать в сочетании с другими полимерами из-за короткого времени разложения (6-8 недель), которое слишком быстро для клинических применений [2].

С другой стороны, PLCL представляет собой сополимер молочной кислоты и капролактона, обладающий хорошей биосовместимостью и медленной деградацией [15,16]. Авторы использовали комбинацию PGA с PLCL для увеличения времени деградации сосудистого протеза [16].

Полимолочная кислота (PLA) представляет собой полимер со структурой и механическими свойствами, очень похожими на PGA, но с более длительным временем разложения [17]. Однако PLA обладает гидрофобной структурой, которая препятствует адгезии и пролиферации клеток [2]. PLLA представляет собой изомерную форму PLA и является наиболее изученным полимером для применения в тканевой инженерии сердечно-сосудистой системы [17], результаты исследования показали улучшение жизнеспособности клеток [18].

Поликапролактон (PCL) является наиболее часто используемым полимером в тканевой сосудистой инженерии благодаря механическим свойствам, превышающим свойства естественных сосудов, такими как максимальное напряжение или прочность на растяжение. Кроме того, PCL обладает хорошей биосовместимостью, медленной биodeградацией и высокой стабильностью при обработке и хранении [19,20]. Однако его применение ограничивается гидрофобными характеристиками, которые

могут препятствовать адгезии и пролиферации клеток, агрегацию тромбоцитов и гиперплазию интимы каркасов, что приводит к отторжению сосудистых протезов [21].

В области инженерии сосудистой ткани активно изучается фиброин шелка тутового шелкопряда *Bombyx mori*, являющегося перспективным биополимером для создания матриц методом полива или электроспиннинга. Фиброин шелка обладает хорошей биосовместимостью, медленной биоразлагаемостью и отличными механическими свойствами, что делает его потенциально пригодным материалом. Фиброин шелка применяется в сочетании с другими полимерами, такими как PLA и PCL [22]. Также для изготовления тканеинженерных сосудистых протезов исследуется индийский эндемичный не тутовый шелк *Antheraea assama*, который наследует от природы превосходные механические и биологические свойства (например, мотивы RGD) по сравнению с шелком *Bombyx mori* [23].

Самым перспективным подходом является создание композитного материала посредством сочетания синтетических и природных полимеров, при котором достигаются желаемые свойства и характеристики, а нежелательные нивелируются [24].

Биофункционализация поверхности сосудистых протезов

Широкое распространение получил подход, основанный на модифицировании поверхности сосудистых протезов с помощью различных биоактивных молекул, которые передают адгезивные сигналы. Как правило, это адгезивные пептиды, факторы роста, хемокины, стимулирующие процессы адгезии, миграции и дифференцировки клеток. Данные биомолекулы могут быть химически или физически конъюгированы с каркасом с целью стимулирования миграции клеток к зоне локализации каркаса.

Одним из наиболее популярных методов повышения адгезии эндотелиальных клеток является иммобилизация пептидных лигандов на внутренней поверхности сосудистых протезов. Используют пептидные последовательности, такие как RGD, GRGDSP и DGEA, поскольку они напрямую взаимодействуют с рецепторами эндотелиальных клеток и усиливают их прикрепление [25]. Например, аминокислотная последовательность RGD, (Arg-Gly-Asp) избирательно распознается клеточными трансмембранными рецепторами [26]. В работе Ardila и

др., 2019, продемонстрировали, что каркас, изготовленный из смеси синтетических и природных полимеров, включая поликапролактон, желатин и фибриноген, с последующим термоформованием и покрытием смесью коллагена IV и фибронектина, улучшает рост эндотелиальных клеток, полученных из пуповинной крови человека (hCB-EC). Этот уникальный гибридный биоматериал содержит пептид RGD из желатина, фибриногена и фибронектина; пептид GRGDSP из фибронектина; пептид DGEA из желатина; и FYFDLR из коллагена IV. Все это важные пептиды, распознаваемые интегринами в мембране эндотелиальных клеток [27].

Также исследовалась хемоаттрактантная молекула стромального производного фактор-1 α (SDF-1 α), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и белки, обеспечивающие адгезию, – коллаген, фибронектин, фибрин, желатин [27,28,36].

Инкорпорированные факторы роста пролонгированно высвобождаются по мере деградации каркаса. Хемокин SDF-1 α связывается с рекрутируемыми стволовыми клетками через рецептор CXCR4. Кинетика высвобождения хемокина SDF-1 α зависит от свойств полимера и его скорости деградации, в то же время миграция стромальных клеток костного мозга (BMSC) напрямую зависит от уровня высвобождения SDF-1 α [29].

Широко признано, что эндотелизация имеет решающее значение для изделий, контактирующих с кровью. Эндотелий является границей раздела кровь-ткань. Наличие эндотелиальной выстилки в сосудистом протезе определяет его тромбогенные свойства, поскольку каскад свертывания крови запускается моментально с момента взаимодействия крови с инородным материалом. Таким образом, ранняя эндотелизация обуславливает ограничение тромбоза и предотвращение окклюзии просвета сосуда. Среди механизмов естественной эндотелизации сосудистых протезов после имплантации выделяют трансанастомозную, которая основана на миграции эндотелиоцитов через анастомоз из окружающего эндотелия. Трансанастомозная эндотелизация охватывает только непосредственную перианастомозную область и является недостаточной для формирования монослоя на всей поверхности сосудистого протеза [30].

Эндотелизация (*in situ*) основана на формировании эндотелиальной выстилки путем миграции и захвата циркулирующих эндотели-

альных клеток-предшественников (ЭПК) непосредственно из кровотока. При этом, покрывая небольшую поверхность, он требует многоступенчатого процесса: рекрутирования ЭПК, хемоаттракции, адгезии, пролиферации и дифференцировки в зрелые ЭК [31]. Подобная эндотелизация возможна при предшествующей модификации внутренней поверхности сосудистых протезов проангиогенными ростовыми факторами, хемоаттрактантными молекулами и интегрин-связывающими пептидами.

Методы и подходы эндотелизации тканеинженерных сосудистых протезов в условиях *in vitro*

Эндотелизация *in vitro* предполагает заселение сосудистых каркасов эндотелиальными клетками перед имплантацией. Несмотря на то, что эндотелизация *in vitro* – непростая технология, взаимодействие сосудистого протеза с готовым к моменту имплантации эндотелиальным слоем с кровью может значительно сократить риск тромбообразования.

Эндотелиальные клетки представляют собой гетерогенную популяцию клеток мезенхимального происхождения с последующей дифференцировкой по зрелым артериальным, венозным, капиллярным и лимфатическим фенотипам. Важным критерием перспективности клеточной культуры является доступность источников получения. Достаточно условно можно источники разделить на категории доступные (1): кровь периферическая, пуповинная кровь, жировая ткань; и на категорию ограниченного доступа (2), которая требует дополнительного обширного хирургического вмешательства: эмбриональные стволовые клетки, костный мозг, сосудистая стенка. Доступность источника также определяет возможность развития персонализированного подхода. Несмотря на то, что применение первичных эндотелиальных клеток (ЭК) из разных источников в целом доступно, количество и качество клеток с точки зрения функциональности и стабильности кариотипа ограничено [32]. Наиболее популярно получение и использование эндотелиальных клеток-предшественников, и передифференцировка мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в эндотелиальные.

К примеру, для получения ЭПК возможно проведение аспирации костного мозга или забора периферической крови с предварительной мобилизацией костномозговых клеток посредством G-CSF-стимуляции [33].

Эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) относятся к унипотентным клеткам костномозгового происхождения, путем дифференцировки созревают в ЭК. Однако ЭПК не являются гомогенной популяцией, и представлены «ранними» и «поздними» ЭПК. Обе популяции, циркулирующие в кровотоке, вносят вклад в ангиогенез, регулируют поддержание эндотелиального монослоя и репарацию сосудистых повреждений. «Ранние» ЭПК оказывают ангиогенный эффект не напрямую, а паракринно, активно синтезируя проангиогенные факторы VEGF, CXCL1, CXCL12, G-CSF и IL8, что усиливает миграцию, индуцирует пролиферацию и дифференцировку [33]. «Поздние» ЭПК способны непосредственно встраиваться в сосудистую стенку [34]. Содержание ЭПК в периферической крови в зависимости от способа идентификации (посредством проточной цитометрии) крайне низкое, практически единичное – менее 0,01 % в мононуклеарной фракции (МНФ), содержание поздних в 10 раз меньше, чем ранних. По ряду характеристик именно поздние ЭПК являются перспективными кандидатами для регенеративной медицины.

Изоляция предшественников сложна из-за их низкого содержания и отсутствия единообразия идентификации. Однако получение культур ЭК основано на культивировании МНФ периферической и пуповинной крови в селективных средах, содержащих факторы роста.

Получение фенотипически зрелой культуры колониеформирующих эндотелиальных клеток (КФЭК) основано на культивировании МНФ периферической крови в питательных средах, содержащих ростовые факторы. Культура КФЭК соответствует по морфологии, фенотипу и геному зрелым эндотелиальным клеткам, но, несмотря на зрелый фенотип, имеет высокий пролиферативный потенциал [35].

Эндотелиальные клетки (hCB-ECs) были получены при культивировании МНФ на коллагеновой подложке в полной питательной культуральной среде EGM-2 plus. Полученная культура hCB-ECs дифференцированная в ЭК, характеризуется фенотипом CD31+CD105+CD45–, высокой пролиферативной активностью и рассматривается как неаутологичный источник клеток [27].

Мезенхимальные стволовые клетки могут быть получены из различных источников, таких как жировая ткань, костный мозг и пуповинная кровь [36]. МСК, получаемые из кост-

ного мозга, представляют собой стандарт в области биологии взрослых стволовых клеток. Однако стволовые клетки, выделяемые из жировой ткани, являются лучшей альтернативой как в силу доступности биологического источника, так и возможности получения большего количества клеток [37].

Дифференцировка МСК в ЭК *in vitro* осуществляется применением индуцирующей среды, содержащей фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF), аскорбиновую кислоту и гепарин. Этот подход обеспечивает эффективную дифференцировку МСК в ЭК *in vitro* для потенциального применения в лечении заболеваний периферических артерий [38].

Синергия биохимической стимуляции и механической в физиологическом диапазоне способны увеличить экспрессию маркеров ЭК (VEGF, VEGFR2 и CD31) и функциональность ЭК, что предположительно способствует дифференцировке МСК в сосудистые ЭК [39]. Культивирование МСК на трубчатых каркасах при сдвиговом напряжении 2,5 дин/см² и циклическое растяжение привели к увеличению уровней мРНК маркеров ЭК (vWF, CD31, VE-кадгерин и E-селектин) [40].

В исследовании Cheng, 2014, продемонстрировано усиление дифференцировки ЭПК, полученных из пуповинной крови человека, в направлении ЭК и ингибирование дифференцировки гладкомышечных клеток под воздействием ламинарного потока с напряжением сдвига 12 дин/см². Более того, была показана взаимосвязь эндотелиальной дифференцировки, основанной на увеличении экспрессии vWF и CD31, с цитоскелетными перестройками посредством механочувствительных молекул, включая integrin β 1, Ras, ERK1/2, paxillin и FAK [41].

Таким образом, показано влияние напряжения сдвига на дифференцировку ЭПК в зрелые ЭК. Ремоделирование структуры цитоскелета ЭК является следствием адаптации к устойчивым механическим стимулам, чтобы минимизировать изменения во внутриклеточном стрессе.

Также в физиологических условиях характеристики кровотока оказывают атеропротективный или атерогенный эффект на ЭК. В прямой части сосуда одностороннее напряжение сдвига и циклическое растяжение способ-

ствуют поддержанию гомеостаза и оказывают атеропротекторный эффект. В сосудистой сети сложной геометрии возникают не однонаправленные механические стимулы, которые инициируют риск атерогенеза этих областях [42]. Различия в характере кровотока обуславливают различие фенотипов ЭК в сосудистом русле [43]. Гемодинамическое напряжение сдвига на ЭК важно для опосредования фенотипа, ориентации, метаболической активности и гомеостаза эндотелия сосудов [44].

Для создания функционального клеточно-заселенного сосудистого протеза необходимо воссоздать физиологические механические стимулы, обусловленные пульсирующим током крови и сердечными сокращениями [45]. Пульсирующая циркуляция представляет собой модель кровообращения человека, обуславливая необходимое прекондиционирование скаффолда и стимуляцию дифференциации и пролиферации клеток [45,46]. Подход прекондиционирования ЭК напряжением сдвига основывается на формировании устойчивого к сдвигу конфлюэнтного эндотелиального монослоя перед имплантацией, а также стимуляции клеток к синтезу ВКМ [47].

Среди физиологических механических стимулов можно выделить напряжение сдвига, окружное напряжение, циклическое растяжение и остаточное напряжение [48]. Комплекс

механических стимулов оказывал большее влияние на экспрессию эндотелиальных генов эндотелиальных клеток пуповинной вены человека (HUVEC), чем применение одного вида механического воздействия [49].

Также различные типы биореакторов повышают эффективность заселения клеток, облегчают их фиксацию и инфильтрацию, тем самым улучшая эндотелизацию сосудистого протеза. Существуют различные способы заселения клетками поверхности тканеинженерных сосудистых протезов, такие как статические, динамические, электростатические и магнитные методы. Наиболее распространенный метод посева клеток – динамический посев клеток, который обеспечивает однородность и проникновение в каркас за счет использования ротационного посева, вакуумного посева и напряжения сдвига жидкости [50].

Закключение

Современная тканевая сосудистая инженерия включает в себя совокупность знаний из материаловедения и технологий тканевой инженерии. Исследования последнего десятилетия показывают, что для создания функционального клеточнозаселенного сосудистого протеза необходимо формировать физиологические биохимические условия и воспроизводить механическую нагрузку.

Литература:

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
2. Leal BBJ, Wakabayashi N, Oyama K, Kamiya H, Braghirolli DI, Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:592361. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.592361>
3. Pashneh-Tala S, MacNeil S, Claeysens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev*. 2016;22(1):68-100. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2015.0100>
4. Jana S. Endothelialization of cardiovascular devices. *Acta Biomater*. 2019;99:53-71. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.042>
5. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-1295. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>
6. Gökçinar-Yagci B, Yersal N, Korkusuz P, Çelebi-Saltık B. Generation of human umbilical cord vein CD146+ perivascular cell originated three-dimensional vascular construct. *Microvasc Res*. 2018;118:101-112. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.03.005>
7. Mironov V, Kasyanov V, McAllister K, Oliver S, Sistino J, Markwald R. Perfusion bioreactor for vascular tissue engineering with capacities for longitudinal stretch. *J Craniofac Surg*. 2003;14(3):340-347. <https://doi.org/10.1097/00001665-200305000-00012>
8. Jia W, Li M, Weng H, Gu G, Chen Z. Design and comprehensive assessment of a biomimetic tri-layer tubular scaffold via biodegradable polymers for vascular tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;110:110717. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110717>
9. Lord MS, Cheng B, McCarthy SJ, Jung M, Whitelock JM. The modulation of platelet adhesion and activation by chitosan through plasma and extracellular matrix proteins. *Biomaterials*. 2011;32(28): <https://doi.org/6655-6662>. 10.1016/j.biomaterials.2011.05.062
10. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019;4:271-292. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
11. Bai H, Dardik A, Xing Y. Decellularized Carotid Artery Functions as an Arteriovenous Graft. *J Surg Res*. 2019;234:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.08.008>
12. Matsuzaki Y, John K, Shoji T, Shinoka T. The Evolution of Tissue Engineered Vascular Graft Technologies: From Preclinical Trials to Advancing Patient Care. *Appl Sci (Basel)*. 2019;9(7):1274. <https://doi.org/10.3390/app9071274>
13. Litowczenko J, Woźniak-Budych MJ, Staszak K, Wieszczycka K, Jurga S, Tylkowski B. Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioact Mater*. 2021;6(8):2412-2438. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007>

14. Tysoe OC, Justin AW, Brevini T, Chen SE, Mahbubani KT, Frank AK, Zedira H, Melum E, Saeb-Parsy K, Markaki AE, Vallier L, Sampaziotis F. Isolation and propagation of primary human cholangiocyte organoids for the generation of bioengineered biliary tissue. *Nat Protoc*. 2019;14(6):1884-1925. <https://doi.org/10.1038/s41596-019-0168-0>
15. Hu Y-T, Pan X-D, Zheng J, Ma W-G, Sun L.-Z. In Vitro and In Vivo Evaluation of a Small-Caliber Coaxial Electrospun Vascular Graft Loaded with Heparin and VEGF. *Int J Surg*. 2007;44:244-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.06.077>
16. Pepper VK, Clark ES, Best CA, Onwuka EA, Sugiura T, Heuer ED, Moko LE, Miyamoto S, Miyachi H, Berman DP, Cheatham SL, Chisolm JL, Shinoka T, Breuer CK, Cheatham JP. Intravascular Ultrasound Characterization of a Tissue-Engineered Vascular Graft in an Ovine Model. *J Cardiovasc Trans Res*. 2007;10(2):128-138. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9725-x>
17. Ong CS, Zhou X, Huang CY, Fukunishi T, Zhang H, Hibino N. Tissue engineered vascular grafts: current state of the field. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(5):383-392. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1324293>
18. Sugiura T, Matsumura, G, Miyamoto S, Miyachi H, Breuer CK, Shinoka T. Tissue-Engineered Vascular Grafts in Children with Congenital Heart Disease: Intermediate Term Follow-Up. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;30(2):175-179. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.02.002>
19. Fukunishi T, Best CA, Sugiura T, Shoji T, Yi T, Udelsman B, Ohst D, Ong CS, Zhang H, Shinoka T, Breuer CK, Johnson J, Hibino N. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158555>
20. Shafiq M, Zhang Q, Zhi D, Wang K, Kong D, Kim DH, Kim SH. In Situ Blood Vessel Regeneration Using SP (Substance P) and SDF (Stromal Cell-Derived Factor)-1 α Peptide Eluting Vascular Grafts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(7):e117-e134. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310934>
21. Mohan T, Nagaraj C, Nagy BM, Bračić M, Maver U, Olschewski A, Stana Kleinschek K, Kargl R. Nano- and Micropatterned Polycaprolactone Cellulose Composite Surfaces with Tunable Protein Adsorption, Fibrin Clot Formation, and Endothelial Cellular Response. *Biomacromolecules*. 2019;20(6):2327-2337. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00304>
22. Govorčin Bajsić E, Zdraveva E, Holjevac Grgurić T, Slivac I, Tominaš Trinč M, Mrkonjić N, Kuzmić S, Dolenc T, Vrgoč Zimić I, Mijović B. Preparation and Characterization of Electrospun PCL/Silk Fibroin Scaffolds. *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*. 2021;35(1):31-42. <https://doi.org/10.15255/CABEQ.2020.1834>
23. Gupta P, Lorentz KL, Haskett DG, Cunnane EM, Ramaswamy AK, Weinbaum JS, Vorp DA, Mandal BB. Bioresorbable silk grafts for small diameter vascular tissue engineering applications: In vitro and in vivo functional analysis. *Acta Biomater*. 2020;105:146-158. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.020>
24. Litowczenko J, Woźniak-Budych MJ, Staszak K, Wieszczycka K, Jurga S, Tyłkowski B. Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioact Mater*. 2021;6(8):2412-2438. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007>
25. Antonova LV, Sevostyanova VV, Mironov AV, Krivkina EO, Velikanova EA, Matveeva VG, Glushkova TV, Elgudin YL, Barbarash LS. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):25-36. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>
26. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019;4:271-292. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
27. Ardila DC, Liou JJ, Maestas D, Slepian MJ, Badowski M, Wagner WR, Harris D, Vande Geest JP. Surface Modification of Electrospun Scaffolds for Endothelialization of Tissue-Engineered Vascular Grafts Using Human Cord Blood-Derived Endothelial Cells. *J Clin Med*. 2019;8(2):185. <https://doi.org/10.3390/jcm8020185>
28. Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Глушкова Т.В., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Влияние способа модифицирования трубчатого полимерного матрикса биомолекулами bfgf, sdf-1 α и vegf на процессы формирования in vivo тканеинженерного кровеносного сосуда малого диаметра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(1):96-109. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-96-109>
29. Pacelli S, Basu S, Whitlow J, Chakravarti A, Acosta F, Varshney A, Modaresi S, Berkland C, Paul A. Strategies to develop endogenous stem cell-recruiting bioactive materials for tissue repair and regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;120:50-70. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.011>
30. Zilla P, Bezuidenhout D, Human P. Prosthetic vascular grafts: wrong models, wrong questions and no healing. *Biomaterials*. 2007;28(34):5009-5027. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.017>
31. Motwani MS, Rafiei Y, Tzifa A, Seifalian AM. In situ endothelialization of intravascular stents from progenitor stem cells coated with nanocomposite and functionalized biomolecules. *Biotechnol Appl Biochem*. 2011;58(1):2-13. <https://doi.org/10.1002/bab.10>
32. Buttery LDK, Bishop AE. Introduction to tissue engineering. In: *Bio-mater Artif Organs Tissue Eng*. Elsevier Inc: 2005;193-200. <https://doi.org/10.1533/9781845690861.4.193>
33. Лыков А.П., Повещенко О.В., Бондаренко Н.А., Суровцева М.А., Ким И.И. Усиление адгезии стволовых прогениторных клеток к синтетическим материалам внеклеточным матриксом. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(5):336-345. <https://doi.org/10.15690/vramn882>
34. Barclay GR, Tura O, Samuel K, Hadoke PW, Mills NL, Newby DE, Turner ML. Systematic assessment in an animal model of the angiogenic potential of different human cell sources for therapeutic revascularization. *Stem Cell Res Ther*. 2012;3(4):23. <https://doi.org/10.1186/scrt114>
35. Matveeva V, Khanova M, Sardin E, Antonova L, Barbarash O. Endovascular Interventions Permit Isolation of Endothelial Colony-Forming Cells from Peripheral Blood. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3453. <https://doi.org/10.3390/ijms19113453>
36. Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J, Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(15):e1701461. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701461>
37. Shojaei S, Tafazzoli-Shadpour M, Shokrgozar MA, Haghighipour N, Jahromi FH. Stress phase angle regulates differentiation of human adipose-derived stem cells toward endothelial phenotype. *Prog Biomater*. 2018;7(2):121-131. <https://doi.org/10.1007/s40204-018-0090-5>
38. Wang C, Li Y, Yang M, Zou Y, Liu H, Liang Z, Yin Y, Niu G, Yan Z, Zhang B. Efficient Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Endothelial Cells in Vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(2):257-265. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.10.012>
39. Hasanzadeh E, Amoabediny G, Haghighipour N, Gholami N, Mohammadnejad J, Shojaei S, Salehi-Nik N. The stability evaluation of mesenchymal stem cells differentiation toward endothelial cells by chemical and mechanical stimulation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2017;53(9):818-826. <https://doi.org/10.1007/s11626-017-0165-y>
40. Kim DH, Heo SJ, Kang YG, Shin JW, Park SH, Shin JW. Shear stress and circumferential stretch by pulsatile flow direct vascular endothelial lineage commitment of mesenchymal stem cells in engineered blood vessels. *J Mater Sci Mater Med*. 2016;27(3):60. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5670-0>
41. Cheng BB, Qu MJ, Wu LL, Shen Y, Yan ZQ, Zhang P, Qi YX, Jiang ZL. MicroRNA-34a targets Forkhead box j2 to modulate differentiation of endothelial progenitor cells in response to shear stress. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;74:4-12. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.04.016>
42. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(3):H1209-1224. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01047.2006>
43. Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thromb J*. 2020;18:28. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00240-z>
44. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):16-26. <https://doi.org/10.1038/npcardio1397>
45. Devillard CD, Marquette CA. Vascular Tissue Engineering: Challenges and Requirements for an Ideal Large Scale Blood Vessel. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:721843. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.721843>
46. Plein A, Fantin A, Denti L, Pollard JW, Ruhrberg C. Erythro-myeloid progenitors contribute endothelial cells to blood vessels. *Nature*. 2018;562(7726):223-228. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0552-x>

47. Liu H, Gong X, Jing X, Ding X, Yao Y, Huang Y, Fan Y. Shear stress with appropriate time-step and amplification enhances endothelial cell retention on vascular grafts. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(11):2965-2978. <https://doi.org/10.1002/term.2196>
48. Севостьянова В.В., Великанова Е.А. Биомеханические стимулы в регуляции формирования сосудистой ткани *in vitro*. *Цитология*. 2018;60(6):417-429. <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.06.02>
49. Shaojei S, Tafazzoli-Shahdpoor M, Shokrgozar MA, Haghighipour N. Alteration of human umbilical vein endothelial cell gene expression in different biomechanical environments. *Cell Biol Int*. 2014;38(5):577-581. <https://doi.org/10.1002/cbin.10237>
50. Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J, Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv. Healthc. Mater*. 2018;7(15):e1701461. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701461>

References:

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
2. Leal BBJ, Wakabayashi N, Oyama K, Kamiya H, Braghiroli DI, Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:592361. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.592361>
3. Pashneh-Tala S, MacNeil S, Claeysens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev*. 2016;22(1):68-100. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2015.0100>
4. Jana S. Endothelialization of cardiovascular devices. *Acta Biomater*. 2019;99:53-71. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.042>
5. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-1295. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>
6. Gökçinar-Yagci B, Yersal N, Korkusuz P, Çelebi-Saltık B. Generation of human umbilical cord vein CD146+ perivascular cell originated three-dimensional vascular construct. *Microvasc Res*. 2018;118:101-112. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.03.005>
7. Mironov V, Kasyanov V, McAllister K, Oliver S, Sistino J, Markwald R. Perfusion bioreactor for vascular tissue engineering with capacities for longitudinal stretch. *J Craniofac Surg*. 2003;14(3):340-347. <https://doi.org/10.1097/00001665-200305000-00012>
8. Jia W, Li M, Weng H, Gu G, Chen Z. Design and comprehensive assessment of a biomimetic tri-layer tubular scaffold via biodegradable polymers for vascular tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;110:110717. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110717>
9. Lord MS, Cheng B, McCarthy SJ, Jung M, Whitelock JM. The modulation of platelet adhesion and activation by chitosan through plasma and extracellular matrix proteins. *Biomaterials*. 2011;32(28): <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.062>
10. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019;4:271-292. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
11. Bai H, Dardik A, Xing Y. Decellularized Carotid Artery Functions as an Arteriovenous Graft. *J Surg Res*. 2019;234:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.08.008>
12. Matsuzaki Y, John K, Shoji T, Shinoka T. The Evolution of Tissue Engineered Vascular Graft Technologies: From Preclinical Trials to Advancing Patient Care. *Appl Sci (Basel)*. 2019;9(7):1274. <https://doi.org/10.3390/app9071274>
13. Litowczenko J, Woźniak-Budych MJ, Staszak K, Wieszczycka K, Jurga S, Tylkowski B. Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioact Mater*. 2021;6(8):2412-2438. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007>
14. Tysoe OC, Justin AW, Brevini T, Chen SE, Mahbubani KT, Frank AK, Zedira H, Melum E, Saeb-Parsy K, Markaki AE, Vallier L, Sampaziotis F. Isolation and propagation of primary human cholangiocyte organoids for the generation of bioengineered biliary tissue. *Nat Protoc*. 2019;14(6):1884-1925. <https://doi.org/10.1038/s41596-019-0168-0>
15. Hu Y-T, Pan X-D, Zheng J, Ma W-G, Sun L.-Z. In Vitro and In Vivo Evaluation of a Small-Caliber Coaxial Electrospun Vascular Graft Loaded with Heparin and VEGF. *Int J Surg*. 2007;44:244-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.06.077>
16. Pepper VK, Clark ES, Best CA, Onwuka EA, Sugiura T, Heuer ED, Moko LE, Miyamoto S, Miyachi H, Berman DP, Cheatham SL, Chisolm JL, Shinoka T, Breuer CK, Cheatham JP. Intravascular Ultrasound Characterization of a Tissue-Engineered Vascular Graft in an Ovine Model. *J Cardiovasc Trans Res*. 2007;10(2):128-138. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9725-x>
17. Ong CS, Zhou X, Huang CY, Fukunishi T, Zhang H, Hibino N. Tissue engineered vascular grafts: current state of the field. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(5):383-392. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1324293>
18. Sugiura T, Matsumura G, Miyamoto S, Miyachi H, Breuer CK, Shinoka T. Tissue-Engineered Vascular Grafts in Children with Congenital Heart Disease: Intermediate Term Follow-Up. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;30(2):175-179. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.02.002>
19. Fukunishi T, Best CA, Sugiura T, Shoji T, Yi T, Udelman B, Ohst D, Ong CS, Zhang H, Shinoka T, Breuer CK, Johnson J, Hibino N. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158555>
20. Shafiq M, Zhang Q, Zhi D, Wang K, Kong D, Kim DH, Kim SH. In Situ Blood Vessel Regeneration Using SP (Substance P) and SDF (Stromal Cell-Derived Factor)-1α Peptide Eluting Vascular Grafts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(7):e117-e134. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310934>
21. Mohan T, Nagaraj C, Nagy BM, Bračić M, Maver U, Olschewski A, Stana Kleinschek K, Kargl R. Nano- and Micropatterned Polycaprolactone Cellulose Composite Surfaces with Tunable Protein Adsorption, Fibrin Clot Formation, and Endothelial Cellular Response. *Biomacromolecules*. 2019;20(6):2327-2337. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00304>
22. Govorčin Bajsić E, Zdraveva E, Holjevac Grgurić T, Slivac I, Tomić Trcin M, Mrkonjić N, Kuzmić S, Dolenc T, Vrgoč Zimić I, Mijović B. Preparation and Characterization of Electrospun PCL/Silk Fibrin Scaffolds. *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*. 2021;35(1):31-42. <https://doi.org/10.15255/CABEQ.2020.1834>
23. Gupta P, Lorentz KL, Haskett DG, Cunnane EM, Ramaswamy AK, Weinbaum JS, Vorp DA, Mandal BB. Bioresorbable silk grafts for small diameter vascular tissue engineering applications: In vitro and in vivo functional analysis. *Acta Biomater*. 2020;105:146-158. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.020>
24. Litowczenko J, Woźniak-Budych MJ, Staszak K, Wieszczycka K, Jurga S, Tylkowski B. Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioact Mater*. 2021;6(8):2412-2438. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007>
25. Antonova LV, Sevostyanova VV, Mironov AV, Krivkina EO, Velikanova EA, Matveeva VG, Glushkova TV, Elgudin YL, Barbarash LS. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*. 2018;7(2):25-36. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>
26. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019;4:271-292. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
27. Ardila DC, Liou JJ, Maestas D, Slepian MJ, Badowski M, Wagner WR, Harris D, Vande Geest JP. Surface Modification of Electrospun Scaffolds for Endothelialization of Tissue-Engineered Vascular Grafts Using Human Cord Blood-Derived Endothelial Cells. *J Clin Med*. 2019;8(2):185. <https://doi.org/10.3390/jcm8020185>

28. Antonova LV, Sevostyanova VV, Kutikhin AG, Velikanova EA, Matveeva VG, Glushkova TV, Mironov AV, Krivkina EO, Barbarash OL, Barbarash LS. Influence of bFGF, SDF-1 α , or VEGF incorporated into tubular polymer scaffolds on the formation of small-diameter tissue-engineered blood vessel in vivo. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018;20(1):96-109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-96-109>
29. Pacelli S, Basu S, Whitlow J, Chakravarti A, Acosta F, Varshney A, Modaresi S, Berkland C, Paul A. Strategies to develop endogenous stem cell-recruiting bioactive materials for tissue repair and regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;120:50-70. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.011>
30. Zilla P, Bezuidenhout D, Human P. Prosthetic vascular grafts: wrong models, wrong questions and no healing. *Biomaterials*. 2007;28(34):5009-5027. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.017>
31. Motwani MS, Rafiei Y, Tzifa A, Seifalian AM. In situ endothelialization of intravascular stents from progenitor stem cells coated with nanocomposite and functionalized biomolecules. *Biotechnol Appl Biochem*. 2011;58(1):2-13. <https://doi.org/10.1002/bab.10>
32. Buttery LDK, Bishop AE. Introduction to tissue engineering. In: *Biomater Artif Organs Tissue Eng*. Elsevier Inc: 2005;193-200. <https://doi.org/10.1533/9781845690861.4.193>
33. Lykov AP, Poveshchenko OV, Bondarenko AN, Surovtseva MA, Kim II. Stem/Progenitor Cells Adhesion Strengthening to Synthetic Material Using Extracellular Matrix. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(5):336-345. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn882>
34. Barclay GR, Tura O, Samuel K, Hadoke PW, Mills NL, Newby DE, Turner ML. Systematic assessment in an animal model of the angiogenic potential of different human cell sources for therapeutic revascularization. *Stem Cell Res Ther*. 2012;3(4):23. <https://doi.org/10.1186/scrt114>
35. Matveeva V, Khanova M, Sardin E, Antonova L, Barbarash O. Endovascular Interventions Permit Isolation of Endothelial Colony-Forming Cells from Peripheral Blood. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3453. <https://doi.org/10.3390/ijms19113453>
36. Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J, Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(15):e1701461. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701461>
37. Shojaei S, Tafazzoli-Shadpour M, Shokrgozar MA, Haghighipour N, Jahromi FH. Stress phase angle regulates differentiation of human adipose-derived stem cells toward endothelial phenotype. *Prog Biomater*. 2018;7(2):121-131. <https://doi.org/10.1007/s40204-018-0090-5>
38. Wang C, Li Y, Yang M, Zou Y, Liu H, Liang Z, Yin Y, Niu G, Yan Z, Zhang B. Efficient Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Endothelial Cells in Vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(2):257-265. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.10.012>
39. Hasanzadeh E, Amoabediny G, Haghighipour N, Gholami N, Mohammadnejad J, Shojaei S, Salehi-Nik N. The stability evaluation of mesenchymal stem cells differentiation toward endothelial cells by chemical and mechanical stimulation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2017;53(9):818-826. <https://doi.org/10.1007/s11626-017-0165-y>
40. Kim DH, Heo SJ, Kang YG, Shin JW, Park SH, Shin JW. Shear stress and circumferential stretch by pulsatile flow direct vascular endothelial lineage commitment of mesenchymal stem cells in engineered blood vessels. *J Mater Sci Mater Med*. 2016;27(3):60. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5670-0>
41. Cheng BB, Qu MJ, Wu LL, Shen Y, Yan ZQ, Zhang P, Qi YX, Jiang ZL. MicroRNA-34a targets Forkhead box j2 to modulate differentiation of endothelial progenitor cells in response to shear stress. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;74:4-12. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.04.016>
42. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(3):H1209-1224. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01047.2006>
43. Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thromb J*. 2020;18:28. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00240-z>
44. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):16-26. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1397>
45. Devillard CD, Marquette CA. Vascular Tissue Engineering: Challenges and Requirements for an Ideal Large Scale Blood Vessel. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:721843. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.721843>
46. Plein A, Fantin A, Denti L, Pollard JW, Ruhrberg C. Erythro-myeloid progenitors contribute endothelial cells to blood vessels. *Nature*. 2018;562(7726):223-228. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0552-x>
47. Liu H, Gong X, Jing X, Ding X, Yao Y, Huang Y, Fan Y. Shear stress with appropriate time-step and amplification enhances endothelial cell retention on vascular grafts. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(11):2965-2978. <https://doi.org/10.1002/term.2196>
48. Sevostyanova VV, Velikanova EA. The biomechanical stimuli for regulation of vascular tissue formation in vitro. *Cell and Tissue Biology*. 2018;60(6):417-429. (In Russ.) <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.06.02>
49. Shojaei S, Tafazzoli-Shadpour M, Shokrgozar MA, Haghighipour N. Alteration of human umbilical vein endothelial cell gene expression in different biomechanical environments. *Cell Biol Int*. 2014;38(5):577-581. <https://doi.org/10.1002/cbin.10237>
50. Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J, Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv. Healthc. Mater*. 2018;7(15):e1701461. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701461>

Сведения об авторах

Ханова Марьям Юрисовна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8826-9244

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: существенный вклад в дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Статья поступила: 16.05.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Ms. Mariam Yu. Khanova, MSc, Junior Researcher, Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, 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: 0000-0002-8826-9244

Dr. Larisa V. Antonova, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Received: 16.05.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.15-007.23-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-110-121>

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИЕЙ С ПОЗИЦИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

ДМИТРИЕНКО К.В. *, ЯВОРСКАЯ С.Д., НЕМЦЕВА Г.В.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Резюме

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) является одним из мочеполовых симптомов, вызванных дефицитом эстрогенов, приводящим к недостаточному созреванию эпителия влагалища, к дефициту гликогена, снижению количества и элиминации лактобацилл, смещению pH влагалища в щелочную сторону и формированию почвы для присоединения вторичной инфекции влагалища и мочевыводящих путей. Наиболее характерными симптомами являются появление сухости, жжения, зуда в области гениталий и возникновение диспареунии. Диагностика основана в основном на фиксации жалоб пациентки и клинических проявлений патологии. Для лечения могут быть использованы эстрогенсодержащие препараты для местного применения в разных формах и негормональные средства. Низкодозированные вагинальные эстрогены можно использовать как в виде монотерапии, когда вульвовагинальная атрофия является единственным симптомом дефицита эстрогенов, так и добавлять к системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В случае монотерапии нет необходимости в добавлении препаратов прогестерона для защиты эндометрия. Исследования последних лет по-

казали отсутствие повышенного риска онкопатологии, сердечно-сосудистых заболеваний и венозной тромбоэмболии на фоне приема локальных форм эстрогенов. Альтернативным методом лечения считается применение вагинальных лубрикантов и увлажняющих средств у пациенток с гормонофобией или перенесших рак различной локализации. Гели с добавлением лактата у пациенток, перенесших рак молочной железы, при длительности применения 12 недель снизили вагинальный pH и увеличили индекс вагинального здоровья. Однако вагинальная терапия эстрогенами превосходит негормональные методы лечения. Данный вид терапии не приводит к снижению частоты и выраженности симптомов недержания мочи или предотвращению инфекции мочевыводящих путей.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, диагностика, негормональная и гормональная терапия, местные эстрогенсодержащие препараты.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Дмитриенко К. В., Яворская С. Д., Немцева Г.В. Вопросы диагностики и тактики ведения пациенток с вульвовагинальной атрофией с позиции международных клинических рекомендаций. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 110-121. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-7-4-110-121>.

*Корреспонденцию адресовать:

Дмитриенко Ксения Владимировна, 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. E-mail: tishovakseni@mail.ru
© Дмитриенко К. В. и др.

REVIEW ARTICLE

DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF VULVOVAGINAL ATROPHY ACCORDING TO THE INTERNATIONAL GUIDELINES

KSENIA V. DMITRIENKO *, SVETLANA D. YAVORSKAYA, GALINA V. NEMTSEVA

Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Abstract

Vulvovaginal atrophy is one of the genitourinary symptoms caused by estrogen deficiency which leads to the development of immature vaginal epithelium, glycogen deficiency, reduction or even elimination of lactobacilli, and secondary genitourinary tract infection. Among the main symptoms were dryness, burning, itching, and dyspareunia. Diagnosis is typically based on the patient's complaints, signs, and symptoms. Management of vulvovaginal atrophy includes various forms of topical estrogens and non-hormonal drugs. Low-dose vaginal estrogens can be used as monotherapy or as a supplement to hormone replacement therapy (HRT). In the case of monotherapy, there is no need to add progesterone for the endometrial protection. According to the recent studies, local vaginal estrogen therapy does not increase the risk of

cancer, cardiovascular disease, and venous thromboembolism. On patients with hormonophobia, an alternative method of treatment is the use of vaginal lubricants and moisturizers or who have had cancers of various localization. For instance, usage of lactic acid vaginal gels in breast cancer survivors has improved vaginal dryness and dyspareunia as compared with the placebo. Yet, vaginal estrogen therapy has better clinical effects than non-hormonal drugs.

Keywords: vulvovaginal atrophy, diagnostics, non-hormonal therapy; hormonal therapy, topical estrogens.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Ksenia V. Dmitrienko, Svetlana D. Yavorskaya, Galina V. Nemtseva. Diagnostics and management of vulvovaginal atrophy according to the international guidelines. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 110-121. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-7-4-110-121>.

*Corresponding author:

Dr. Ksenia V. Dmitrienko, 40 Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation, E-mail: tishovakseni@mail.ru
© Ksenia V. Dmitrienko, et al.

Вульвагинальная атрофия (ВВА) – результат дефицита эстрогенов, характеризующаяся такими симптомами, как сухость, жжение, зуд в области гениталий, диспареуния (половые симптомы); учащенное мочеиспускание и императивное недержание мочи, рецидивирующие инфекции мочевыделительных путей (мочевые симптомы). В России вульвовагинальная атрофия, как правило, рассматривается в рамках генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) [1]. Однако публикации зарубежных исследований показывают, что данная патология может быть и у молодых, сексуально активных пациенток [2,3]. В любом возрасте вульвовагинальная атрофия значительно снижает качество жизни пациенток [4,5].

Несмотря на высокую распространенность вульвовагинальной атрофии в популяции, часто она остается недиагностированной [6], отсутствует единый подход к ведению таких пациенток в зависимости от возраста и клинических проявлений атрофии.

Цель

Обобщить данные международных руководств (Guidelines) по диагностике и тактике ведения пациенток с вульвовагинальной атрофией, включая женщин с гинекологической онкопатологией в анамнезе.

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) наиболее часто имеет место у пациенток старшей возрастной группы. Более 50% женщин старше 60

лет испытывают один или несколько симптомов вагинальной атрофии [4]. Локальные симптомы ВВА могут быть и у пациенток периода перименопаузы, и репродуктивного возраста, например, в период лактации, при гиперпролактинемии, или онкопациенток, получающих лучевую и/или химиотерапию, адъювантную эндокринную терапию (тамоксифен или ингибиторы ароматаз) [7].

Вульвовагинальная атрофия негативно сказывается на общем и психическом здоровье женщин, значительно ухудшает их качество жизни, приводит к дисгармонии интимных отношений [3].

Патогенез

В патогенезе вагинальной атрофии ведущую роль играет гипоестрогения: истинная, обусловленная снижением стероидогенеза яичников, или ложная – из-за нарушения рецепции тканей репродуктивного тракта женщины к гормонам яичников [7,8].

При естественном старении женского организма уровень эстрадиола начинает снижаться уже за год до менопаузы, а у части пациенток (25%) – ранее [8]. По мере изменения концентрации и соотношения половых стероидов изменяется метаболизм и рецепция тканей вульвы и влагалища, появляются симптомы атрофии. В период постменопаузы синтез эстрогенов происходит за счет периферической ароматизации андростендиона, изменяя соотношение андрогены/эстрогены: уровень тестостерона снижается плавно, а падение эстрадиола происходит быстро. В постменопаузе концентрация в крови эстрадиола, эстрона, андростендиона и тестостерона существенно не меняется, тогда как дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) и дегидроэпиандростерон (ДГЭА) продолжают снижаться [8].

Дефицит эстрогенов приводит к неполному созреванию эпителия влагалища, дефициту гликогена, снижению количества и элиминации лактобацилл, смещению pH влагалищной среды в щелочную сторону, формированию дисбиоза и развитию инфекции в мочеполовых органах. На фоне местной гипоестрогении изменяется метаболизм коллагена I и III типов и эластина, снижается их качество, влагалище утрачивает свою складчатость, уменьшается глубина и просвет вагинального канала, развивается опущение стенок влагалища [8,9].

Диагностика

Диагностика вульвовагинальной атрофии часто затруднена. Женщины воспринимают сим-

птомы вульвовагинальной атрофии как естественное неизбежное состояние и в 77% случаев считают неудобным обсуждать эту проблему с врачом [7].

Как правило, диагностика основана на жалобах пациентки и клинических проявлениях. Наиболее часто беспокоят водянистые бели, диспареуния, кровянистые выделения после коитуса. При выраженной атрофии болевые ощущения появляются даже от соприкосновения с нижним бельем. При гинекологическом осмотре необходимо использовать лубриканты во избежание боли и травм слизистой влагалища, зеркала, соответствующие размеру влагалища [9,10]. При осмотре определяется бледность, сухость, рыхлость слизистой оболочки влагалища, наличие петехий. Для определения степени выраженности вульвовагинальной атрофии предлагается использовать индекс вагинального здоровья (vaginal health index, vaginal maturation index score) [8,11].

Применение кольпоскопии на фоне гипоестрогении малоинформативно. Характерно наличие третьего типа зоны трансформации, из-за истончения слизистая шейки матки становится более прозрачной, просвечиваются кровеносные сосуды. При проведении пробы с 3%-ной уксусной кислотой атрофический многослойный плоский эпителий (МПЭ) в норме практически не меняется, при окраске раствором Люголя из-за низкого содержания гликогена происходит неравномерное прокрашивание. Визуально это проявляется в виде отдельных пятен с размытыми нечеткими контурами [8].

Дифференциальный диагноз проводится с инфекционными заболеваниями вульвы и влагалища, склероатрофическим лихеном и онкопатологией [9, 10].

Терапия

В 2012 г. впервые Европейское общество по менопаузе и андропause (European Menopause and Andropause Society (EMAS)) опубликовало клинические рекомендации по ведению пациенток с вульвовагинальной атрофией, подчеркнуло актуальность применения низкодозированных вагинальных форм эстрогенов. В новых (2021) рекомендациях EMAS исключены: местное применение андрогенов, оспемифена, окситоцина, лазеротерапия, применение комбинированных и альтернативных лекарственных препаратов [12]. Однако в каждой стране зарегистрированные препараты существенно

различаются, а главным юридическим документом является инструкция к лекарственному препарату, указанные в ней показания и противопоказания. Вульвовагинальная атрофия – хронический процесс, длительность и метод терапии определяются индивидуально, с информированием пациентки о том, что симптомы вновь появятся или даже усугубятся после прекращения терапии. Решение о продолжении и / или прекращении терапии должно приниматься совместно с пациенткой. Рассмотрим некоторые варианты медикаментозной терапии вульвовагинальной атрофии, представленные в обновленных рекомендациях EMAS (2021).

Препараты эстрогенов для местного применения

Препаратами для местного применения могут быть эстрадиолсодержащие таблетки, кольца или капсулы, пессарии с эстриолом, кремы и гели, овулы, препараты конъюгированных эстрогенов [13]. В России зарегистрированы только эстриол в форме вагинального крема и суппозиторий [1]. Доказано, что при применении местных эстрогенов нет необходимости добавления препаратов прогестерона для защиты эндометрия или проведения контроля за эндометрием. При старте терапии назначается минимальная терапевтическая доза, которая в последующем корректируется [13]. Наиболее распространенной схемой лечения является ежедневный двухнедельный прием, затем оценка эффекта терапии. Исключением является использование вагинального кольца со сменной один раз в три месяца (не зарегистрирован в России).

Низкодозированные вагинальные эстрогены можно использовать как в виде монотерапии, когда вульвовагинальная атрофия является единственным симптомом дефицита эстрогенов, так и в сочетании с системной менопаузальной гормональной терапией (МГТ), если симптомы атрофии не купируются при приеме МГТ [13]. Клинически положительный эффект можно оценить по индексу вагинального здоровья, уменьшению уровня вагинального pH, увеличению роста субэпителиальных капилляров, утолщению эпителия, повышению уровня вагинального секрета, снижению плотности вегетативной и сенсорной вагинальной иннервации [14]. Есть данные, что при применении местных эстрогенов купируются симптомы недержания мочи, снижается частота рецидивов инфекций мочевыводящих путей [15,16,17]. Од-

нако данных, доказывающих эффективность местных эстрогенов при лечении стрессового недержания мочи в менопаузе, недостаточно. Большинство исследований свидетельствуют об эффективности местных эстрогенов в терапии гиперактивного мочевого пузыря в постменопаузе, подчеркивая их безопасность [16].

Известно, что эффективность любой терапии зависит от разных факторов. В эксперименте доказано, что препараты, содержащие эстрадиол, оказывают более сильное действие, чем препараты содержащие эстриол [18]. В то же время Кокрановский систематический обзор 30 рандомизированных контролируемых исследований показал, что нет различий в эффективности применения разных интравагинальных эстрогенов [19]. Противоположные данные представлены в 12-недельном контролируемом исследовании, где выявлено, что ни таблетка вагинального эстрадиола (10 мг), ни увлажняющий влагалищный крем не обладают дополнительными преимуществами по сравнению с вагинальными таблетками и гелем плацебо в снижении постменопаузальных вульвовагинальных симптомов [20]. Однако это исследование имеет небольшой размер выборки, короткий период наблюдения, использование незарегистрированных плацебо-гелей [21]. Самыми низкодозированными препаратами с доказанной эффективностью являются эстриол 30 мкг [22] и эстрадиол 4 мкг [23], применяемые два раза в неделю.

Нет единого мнения и в отношении длительности терапии. В 2020 году Агентство по Европейским лекарственным препаратам (European Medicines Agency) ограничило использование кремов с содержанием 100 мкг/грамм (или 200 мкг на дозу) эстрадиола периодом до 4 недель [24]. Доза эстрогена в большинстве лицензированных вагинальных препаратов крайне низка, системная абсорбция эстрогенов минимальна и при определении уровня циркулирующих в крови эстрогенов остается в реверсных значениях для постменопаузы. Общая терапевтическая доза вагинальных эстрогенов в год соответствует однократной дневной дозе при системной терапии и составляет 1 мг [12,25].

Немаловажным является вопрос безопасности длительного местного применения эстрогенов, когда происходит быстрый контакт лекарственного вещества и ткани-мишени, минимизируются процессы системной абсорбции, за счет чего снижаются частота и выраженность

возможных побочных явлений. В начале терапии может наблюдаться минимальная и преходящая активация системной абсорбции, о чем, по данным ряда исследователей, свидетельствует небольшое увеличение уровня эстрогенов в сыворотке крови в начале терапии [26,27]. В начальном периоде возможно появление таких побочных эффектов, как мастодиния и масталгия, усиление выделений из влагалища, крайне редко встречаются вагинальные кровотечения и кандидозный вульвовагинит [25,28].

Исследование Nurses' Health Study (Здоровье медсестер), продолжающееся 18 лет, показало отсутствие различий по возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии и перелома шейки бедра у пациенток, применявших ($n = 896$) и не применявших ($n = 52901$) вагинальные формы эстрогенов [29]. Другие крупные обсервационные исследования и метаанализы (подробно описанные ниже) продемонстрировали отсутствие повышенного риска онкопатологии, сердечно-сосудистых заболеваний и венозной тромбоземболии.

Негормональные лубриканты и увлажнители

Систематический обзор проведенных клинических и проспективных обсервационных (наблюдательных) исследований показал, что вагинальная терапия эстрогенами превосходит по своей эффективности негормональные методы лечения ВВА [30], однако некоторые пациентки не могут использовать местные эстрогены, например, получающие адъювантную терапию гормонозависимого рака, или психологически не готовы к использованию эстрогенов из-за канцерофобии. Именно для таких пациенток разработаны негормональные вагинальные кремы и увлажняющие гели, которые незначительно купируют симптомы сухости влагалища и диспареунии при легкой и умеренной степени атрофии [31]. Однако на сегодняшний день нет очевидных доказательств, что данный вид терапии приводит к снижению частоты и выраженности симптомов недержания мочи, предотвращает развитие инфекции мочевыводящих путей.

Лубриканты, как правило, используются эпизодически для коррекции дискомфорта при сексуальной жизни. Для увлажнения и снижения сухости предлагаются простая вода, средства на основе силикона или гиалуроновой кислоты, препараты, содержащие растительные

масла, алоэ вера и 18 β -глицирретиновую кислоту [32]. Рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное Y.K. Lee et al., показало, что использование лубрикантов ассоциировано с более высокими оценками сексуального удовлетворения в сравнении с группой плацебо, препараты на водной основе ассоциировались с меньшим количеством неблагоприятных генитальных симптомов в сравнении с мазями на силиконовой основе [33].

В отличие от лубрикантов, увлажняющие средства и гели обычно используются на регулярной основе. Они могут содержать биоадгезивный полимер на основе поликарбофила, который прикрепляется к муцину и эпителиальным клеткам стенок влагалища, сохраняет и притягивает молекулы воды. В одном из рандомизированных контролируемых исследований представлены результаты тестирования геля, содержащего лактат (для поддержания вагинального pH около 4), у пациенток, перенесших рак молочной железы. На фоне 12 недель терапии произошло не только снижение вагинального pH, но и увеличение индекса вагинального здоровья. Негативными последствиями явилось появление в ряде случаев симптомов легкого раздражения вульвовагинальной области и чувства жжения [34]. В другом нерандомизированном исследовании ($n=40$) оценивались эффективность и безопасность применения вагинальных пессариев с гиалуроновой кислотой в течение 12 недель с целью купирования симптомов вагинальной атрофии в постменопаузе. На фоне терапии зафиксировано снижение частоты и выраженности симптомов при отсутствии серьезных побочных эффектов [35].

В ряде краткосрочных рандомизированных контролируемых исследований сравнивали препараты на основе гиалуроновой кислоты и содержащие эстроген. В одном из таких исследований проведена сравнительная оценка эффективности вагинальных таблеток с гиалуроновой кислотой и вагинальных таблеток с эстрадиолом (25 мкг на дозу). Курс терапии составил 8 недель. Эффективность препаратов с гиалуроновой кислотой выше, чем плацебо, но значительно ниже, чем препаратов с эстрадиолом [46]. В то же время результаты открытого рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности вагинального геля гиалуроновой кислоты и крема с эстриолом (0,5 мг эстриола на дозу) у женщин в постменопаузе показало одинаковую эффективность тестируемых препара-

тов по устранению сухости влагалища (84,44% и 89,42%; $p > 0,05$) [34].

В настоящее время нет доказанных противопоказаний к использованию лубрикантов и увлажняющих средств женщинами, принимающими как системные, так и местные эстрогены [13]. Однако следует помнить, что в ряде случаев может быть негативный эффект от взаимодействия различных средств, предназначенных для интимной гигиены [25,31]. Смазочные материалы на нефтяной основе или с детским маслом могут нарушать целостность презервативов. Это важно, когда презерватив используют для контрацепции и/или для защиты от инфекций, передающихся половым путем [36]. Необходимо проведение больших долгосрочных наблюдений и/или рандомизированных исследований в этой области.

Побочные эффекты и риски при использовании препаратов для лечения вульвовагинальной атрофии

Риск рака эндометрия

Недавние систематические обзоры, основанные на анализе данных рандомизированных контролируемых и обсервационных исследований, подтверждают безопасность для эндометрия местного применения вагинальных форм низкодозированного эстрадиола длительностью до 52 недель [37,38]. Систематические обзоры по применению вагинальных форм эстриола с длительностью до 52 недель (0,5–1 миллиграммов на дозу) [39] и 30 недель с ультранизкими дозами эстриола вагинально в форме геля (30 мкг на дозу) [40] также не выявили серьезных нежелательных явлений со стороны эндометрия. Исследование Women's Health Initiative Observational Study, включавшем 45 663 женщины, с медианой наблюдения 7,2 года подтвердили безопасность использования вагинальных форм эстрогенов как в отношении развития гиперпластических процессов, так и рака эндометрия [41]. Такие же результаты показало исследование Nurses' Health Study с 18-летним сроком наблюдения [29]. Однако при возникновении вагинальных кровянистых выделений из половых путей в постменопаузе пациентки должны быть немедленно дообследованы [13].

Риск рака молочной железы

Несколько крупных исследований не установили корреляционной связи между развитием рака молочных желез и применением местных эстрогенов. Исследования Nurses' Health Study и the Women's Health Initiative Observational

Study не зафиксировали повышения риска развития рака молочных желез у женщин, использовавших местные эстрогены по сравнению с женщинами, не применяющими подобную терапию [29,41]. Мета-анализ, проведенный Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019) на основании 58 исследований с участием 568 814 женщин, не обнаружил повышения риска рака молочной железы при использовании вагинальных эстрогенов [42].

Риск венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистых заболеваний

При анализе данных Кохрейновского обзора 2016 г. [19], включавшего крупномасштабные исследования Nurses' Health Study, Women's Health Initiative [29,41], базы клинических данных Великобритании [39] и прочих систематических обзоров [38] установлено, что местное применение эстрогенов не связано с повышенным риском венозной тромбоэмболии или повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Nurses' Health Study показано, что пациентки, использовавшие местные низкодозированные эстрогены и не использующие их, имели аналогичные риски для всех основных сердечно-сосудистых исходов [29]. Клинических исследований по изучению влияния препаратов эстрогенов, предназначенных для вагинального применения, на реализацию сердечно-сосудистых событий в международной научной базе не обнаружено.

Топическая терапия вагинальной атрофии у женщин, перенесших рак молочных желез и гениталий

Рак молочной железы

Сухость влагалища и другие симптомы вульвовагинальной атрофии часто имеют женщины, получающие адъювантную терапию и/или химиотерапию по поводу рака молочной железы, от выраженных симптомов вульвовагинальной атрофии страдают до 50–75% таких пациенток [44]. Ингибиторы ароматазы связаны с более тяжелыми симптомами вульвовагинальной атрофии, чем тамоксифен [44]. Стандартная продолжительность лечения ингибиторами ароматазы — пять лет, однако возможно продление лечения до 10 лет в связи с увеличением выживаемости пациентов по сравнению с плацебо [45].

Негормональные лубриканты и увлажняющие средства следует рассматривать как препараты первой линии терапии у таких пациенток [46,47]. Однако метаанализ 11 исследований

показал, что вагинальное введение эстрогенов у женщин в постменопаузе с раком молочной железы в анамнезе не связано с системной абсорбцией половых гормонов после 8 недель лечения [48]. Препараты, рассмотренные в метаанализе, содержали эстрадиол, эстриол или тестостерон. Кроме того, в исследовании Blissafe женщины, принимавшие ингибиторы ароматазы, были разделены на группы, получающие вагинальный эстриол (0,005% эстриола, 50 мкг/нанесение) или плацебо в течение 12 недель: при выраженном снижении частоты и выраженности симптомов вагинальной атрофии было зафиксировано отсутствие значительного влияния на уровни гонадотропинов, эстрадиола или эстрогена. У женщин, получавших вагинальный гель с 0,005% эстриола, уровень эстриола слегка повышался на 1-й и 3-й неделе лечения с последующим снижением до нормальных показателей к 12-й неделе; эстрадиол и эстрон оставались ниже предела количественного определения почти во всех образцах [44,50]. Исследование «случай-контроль» с использованием Базы данных исследований общей практики Соединенного Королевства (United Kingdom General Practice Research Database) показало, что после 3,5 лет наблюдения местное лечение эстрогенами не было связано с увеличением рецидивов рака молочной железы среди женщин, принимающих ингибиторы ароматазы или тамоксифен [51]. В когорту вошли 13 479 женщин с раком молочной железы, получивших хотя бы один рецепт на ароматазу (2673) или тамоксифен (10806) в период с 1998 г. по 2008 г.

Рак эндометрия и саркома матки

В большинстве случаев рак эндометрия диагностируется после наступления менопаузы, но он может возникать и у молодых женщин с синдромом Линча, поликистозных яичников, с ожирением. В большинстве случаев диагностируется на ранней стадии (в соответствии с классификацией FIGO, стадии I–II) и имеет хороший общий прогноз с 5-летней выживаемостью более 85% [52]. Лечение, как правило, включает гистерэктомию и двустороннюю овариэктомию и/или лучевую терапию, что может существенно менять сексуальную жизнь [53]. Данные исследований ограничены, однако в имеющихся не получено доказательств повышенного риска рецидива рака эндометрия при местном применении эстрогенов [52,54]. Саркомы матки могут быть гормонозависимы-

ми, но нет клинических исследований, которые могли бы информировать практикующих врачей о том, как выбрать женщин с негативной к стероидным рецепторам опухолью [52].

Рак яичников, фаллопиевых труб, брюшины

Применение эстрогенов, по-видимому, не связано с вредом и не снижает общую или безрецидивную выживаемость у женщин при несерозном эпителиальном раке яичников и герминовых опухолях, хотя доказательств этого факта крайне мало [52]. У пациенток с серозными и гранулезоклеточными опухолями требуется осторожность при назначении препаратов эстрогенов из-за их гормональной зависимости [55].

Рак шейки матки, влагалища и вульвы

Ни один из этих видов рака не считается гормонозависимым, нет никаких доказанных данных к наличию противопоказаний к применению местного эстрогена [56,57]. Рецепторы эстрогена часто (39%) экспрессируются в аденокарциномах шейки матки, хотя их экспрессия не коррелирует с клинико-патологическими параметрами и не влияет на общую, безрецидивную, выживаемость [58,59]. В доступных ограниченных исследованиях не установлено существенной разницы по частоте рецидивов или выживаемости [52] при применении или не применении местных эстрогенов у пациенток после лечения плоскоклеточного рака шейки матки.

Заключение

Пациентки гинеколога разных возрастных групп требуют внимания с целью ранней диагностики симптомов вульвовагинальной атрофии. Для коррекции симптомов вульвовагинальной атрофии доступны препараты с низкими дозами местных эстрогенов и негормональные препараты. Негормональные препараты являются терапией первой линии у женщин, получающих адъювантную эндокринную терапию рака, считающегося гормонозависимым. У пациенток с онкопатологией репродуктивных органов решение о терапии должно приниматься совместно с онкологом, с учетом приоритетов женщины, расчетом «польза-риск». Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия является хроническим заболеванием, симптомы которого повторяются при прекращении терапии. Женщинам не следует отказываться в длительном применении местных эстрогенов. Накопленный опыт применения данной терапии свидетельствует об её эффективности и безопасности.

Литература:

1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021. Ссылка активна на 28.08.2022. <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr117.pdf>
2. Тазина Т.В., Князева А.В., Бебнева Т.В. Современное решение проблемы вагинальной сухости. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):250-253. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-250-253>
3. Nappi RE, Mattsson LÅ, Lachowsky M, Maamari R, Giraldi A. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas*. 2013;75(4):373-379. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.003>
4. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286-291. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
5. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485-491. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001260>
6. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *J Sex Med*. 2017;14(3):425-433. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>
7. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):256-262. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603581>
8. Аполухина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. *Медицинский совет*. 2014;9:110-117.
9. Bleibel B, Nguyen H. *Vaginal Atrophy*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559297/>. Accessed: June 27, 2022.
10. Nucci M, Parra-Herrera C, editors. *Gynecologic Pathology*. 2nd ed. Elsevier Hardcover; 2020.
11. Cagnacci A, Venier M, Xholli A, Paglietti C, Caruso S; ANGEL Study. Female sexuality and vaginal health across the menopausal age. *Menopause*. 2020;27(1):14-19. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001427>
12. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lopes P, Pines A, van Trotsenburg M, Lambrinoudaki I, Rees M. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
13. National Institute for Health and Care Excellence. *Menopause: diagnosis and management*. NICE guideline [NG23]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG23>. Accessed: August 27, 2022.
14. Galhardo CL, Soares JM Jr, Simões RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(2):85-98.
15. Russo E, Caretto M, Giannini A, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lambrinoudaki I, Hirschberg AL, Lopes P, Pines A, Rees M, van Trotsenburg M, Simoncini T. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;143:223-230. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.09.005>
16. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):CD001405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001405.pub3>
17. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43-46. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>
18. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3-63. <https://doi.org/10.1080/13697130500148875>
19. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>
20. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, LaCroix AZ, Caan B, Guthrie KA. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):681-690. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0116>
21. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Not time to abandon use of local vaginal hormone therapies. *Menopause*. 2018;25(8):855-858. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001142>
22. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, Fielder K, Suesskind M. Low dose estril pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estril. *Maturitas*. 2012;71(4):360-368. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.022>
23. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, Graham S, Mirkin S; REJOICE Study Group. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-516. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>
24. Estradiol-containing (0.01% w/w) medicinal products for topical use. *European Medicines Agency*. 16 January 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use>. Accessed: August 27, 2022.
25. Vagifem 10 micrograms vaginal tablets. *Emc*. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5719/smpc>. Accessed: August 27, 2022.
26. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, Graham S, Mirkin S; REJOICE Study Group. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-516. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>
27. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361-370. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
28. Kroll R, Archer DF, Lin Y, Sniukiene V, Liu JH. A randomized, multi-center, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. *Menopause*. 2018;25(2):133-138. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000985>
29. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL, Manson JE. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26(6):603-610. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
30. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1147-1156. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000526>
31. Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric*. 2021;24(1):19-24. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1820478>
32. De Seta F, Caruso S, Di Lorenzo G, Romano F, Mirandola M, Nappi RE. Efficacy and safety of a new vaginal gel for the treatment of symptoms associated with vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Maturitas*. 2021;147:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.03.002>
33. Herbenick D, Reece M, Hensel D, Sanders S, Jozkowski K, Fortenberry JD. Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective

- daily diary study. *J Sex Med.* 2011;8(1):202-12. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x>
34. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):922-927. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182118790>
 35. Nappi RE, Kotek M, Brešt'anský A, Giordan N, Tramentozzi E. Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric.* 2020;23(5):519-524. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1754386>
 36. Wilkinson EM, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM, Brotman RM. Personal and Clinical Vaginal Lubricants: Impact on Local Vaginal Microenvironment and Implications for Epithelial Cell Host Response and Barrier Function. *J Infect Dis.* 2019;220(12):2009-2018. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz412>
 37. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet.* 1999;353(9167):1824-1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10233-7)
 38. Crandall CJ, Diamant A, Santoro N. Safety of vaginal estrogens: a systematic review. *Menopause.* 2020;27(3):339-360. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001468>
 39. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric.* 2017;20(4):321-330. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
 40. Villa P, Tagliaferri V, Amar ID, Cipolla C, Ingravalle F, Scambia G, Ricciardi W, Lanzzone A. Local ultra-low-dose estriol gel treatment of vulvo-vaginal atrophy: efficacy and safety of long-term treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):535-539. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1702016>
 41. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA, Manson JE. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2018;25(1):11-20. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>
 42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159-1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
 43. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019;364:k4810. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
 44. Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, Vencill JA, Batur P. Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):103-113. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.043>
 45. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturtz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Beck JT, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>
 46. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause.* 2020;27(3):361-370. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
 47. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol.* 2006;17(4):584-587. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj127>
 48. Pavlović RT, Janković SM, Milovanović JR, Stefanović SM, Folić MM, Milovanović OZ, Mamillapalli C, Milosavljević MN. The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(6):e731-e740. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.007>
 49. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, Suárez-Almaraz J, Nieto-Magro C. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2020;27(5):526-534. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001497>
 50. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist.* 2020;25(12):e1846-1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
 51. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(2):603-609. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2198-y>
 52. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas.* 2020;134:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>
 53. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Poppe W, Vergote I, Amant F. Sexual functioning in women after surgical treatment for endometrial cancer: a prospective controlled study. *J Sex Med.* 2015;12(1):198-209. <https://doi.org/10.1111/jsm.12764>
 54. Chambers LM, Herrmann A, Michener CM, Ferrando CA, Ricci S. Vaginal estrogen use for genitourinary symptoms in women with a history of uterine, cervical, or ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(4):515-524. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001034>
 55. Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, Daraï E, Chabbert-Buffet N, Pautier P, Trémollières F, Guyon F, Rouzier R, Laurence V, Chopin N, Faure-Conter C, Bentivegna E, Vacher-Lavenu MC, Lhomme C, Floquet A, Treilleux I, Lecuru F, Gouy S, Kalbacher E, Genestie C, Thibault MR, Ferron G, Devouassoux M, Kurtz JE, Provansal M, Namer M, Joly F, Pujade-Lauraine E, Grynberg M, Querleu D, Morice P, Gompel A, Ray-Coquard I. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. *Eur J Cancer.* 2019;116:35-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.018>
 56. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Poppe W, Vergote I, Amant F. Long-term sexual functioning in women after surgical treatment of cervical cancer stages IA to IB: a prospective controlled study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(8):1527-1534. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000236>
 57. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Vergote I, Amant F. Psychologic, relational, and sexual functioning in women after surgical treatment of vulvar malignancy: a prospective controlled study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(2):372-380. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000035>
 58. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, Czerwenka K, Zeillinger R, Bodner-Adler B. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters. *Anticancer Res.* 2010;30(4):1341-1345.
 59. Martin JD, Hähnel R, McCartney AJ, De Klerk N. The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1986;23(3):329-335. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(86\)90134-4](https://doi.org/10.1016/0090-8258(86)90134-4)

References

1. *Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny*. Clinical guidelines. 2021. (In Russ). Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr117.pdf>. Accessed: August 28, 2022.
2. Tazina TV, Knyazeva AV, Bebeva TV. Current management of vaginal dryness. *RMJ - Russian Medical Journal*. 2021;4(3):250-253. (In Russ). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-250-253>
3. Nappi RE, Mattsson LÅ, Lachowsky M, Maamari R, Giraldo A. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas*. 2013;75(4):373-379. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.003>
4. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286-291. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
5. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485-491. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001260>
6. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *J Sex Med*. 2017;14(3):425-433. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>
7. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):256-262. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603581>
8. Apolikhina IA, Gorbunova EA. Clinical and morphological aspects of vulvovaginal atrophy. *Medical council*. 2014;9:110-117. (In Russ).
9. Bleibel B, Nguyen H. *Vaginal Atrophy*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559297/>. Accessed: June 27, 2022.
10. Nucci M, Parra-Herna C, editors. *Gynecologic Pathology*. 2nd ed. Elsevier Hardcover; 2020.
11. Cagnacci A, Venier M, Xholli A, Paglietti C, Caruso S; ANGEL Study. Female sexuality and vaginal health across the menopausal age. *Menopause*. 2020;27(1):14-19. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001427>
12. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lopes P, Pines A, van Trotsenburg M, Lambrinoudaki I, Rees M. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
13. National Institute for Health and Care Excellence. *Menopause: diagnosis and management*. NICE guideline [NG23]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG23>. Accessed: August 27, 2022.
14. Galhardo CL, Soares JM Jr, Simões RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(2):85-98.
15. Russo E, Caretto M, Giannini A, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lambrinoudaki I, Hirschberg AL, Lopes P, Pines A, Rees M, van Trotsenburg M, Simoncini T. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;143:223-230. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.09.005>
16. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):CD001405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001405.pub3>
17. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43-46. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>
18. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3-63. <https://doi.org/10.1080/13697130500148875>
19. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>
20. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, LaCroix AZ, Caan B, Guthrie KA. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):681-690. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0116>
21. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Not time to abandon use of local vaginal hormone therapies. *Menopause*. 2018;25(8):855-858. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001142>
22. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, Fielder K, Suesskind M. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas*. 2012;71(4):360-368. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.022>
23. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, Graham S, Mirkin S; REJOICE Study Group. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-516. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>
24. Estradiol-containing (0.01% w/w) medicinal products for topical use. *European Medicines Agency*. 16 January 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use>. Accessed: August 27, 2022.
25. Vagifem 10 micrograms vaginal tablets. *Emc*. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5719/smpc>. Accessed: August 27, 2022.
26. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, Graham S, Mirkin S; REJOICE Study Group. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-516. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>
27. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361-370. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
28. Kroll R, Archer DF, Lin Y, Sniukiene V, Liu JH. A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. *Menopause*. 2018;25(2):133-138. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000985>
29. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL, Manson JE. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26(6):603-610. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
30. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1147-1156. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000526>
31. Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric*. 2021;24(1):19-24. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1820478>
32. De Seta F, Caruso S, Di Lorenzo G, Romano F, Mirandola M, Nappi RE. Efficacy and safety of a new vaginal gel for the treatment of symptoms associated with vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Maturitas*. 2021;147:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.03.002>
33. Herbenick D, Reece M, Hensel D, Sanders S, Jozkowski K, Fortenberry JD. Association of lubricant use with women's sexual

- pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study. *J Sex Med.* 2011;8(1):202-12. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x>
34. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):922-927. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182118790>
35. Nappi RE, Kotek M, Brešťanský A, Giordan N, Tramentozzi E. Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric.* 2020;23(5):519-524. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1754386>
36. Wilkinson EM, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM, Brotman RM. Personal and Clinical Vaginal Lubricants: Impact on Local Vaginal Microenvironment and Implications for Epithelial Cell Host Response and Barrier Function. *J Infect Dis.* 2019;220(12):2009-2018. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz412>
37. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet.* 1999;353(9167):1824-1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10233-7)
38. Crandall CJ, Diamant A, Santoro N. Safety of vaginal estrogens: a systematic review. *Menopause.* 2020;27(3):339-360. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001468>
39. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric.* 2017;20(4):321-330. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
40. Villa P, Tagliaferri V, Amar ID, Cipolla C, Ingravalle F, Scambia G, Ricciardi W, Lanzzone A. Local ultra-low-dose estriol gel treatment of vulvo-vaginal atrophy: efficacy and safety of long-term treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):535-539. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1702016>
41. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA, Manson JE. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2018;25(1):11-20. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>
42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159-1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
43. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019;364:k4810. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
44. Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, Vencill JA, Batur P. Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):103-113. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.043>
45. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturtz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Beck JT, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>
46. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause.* 2020;27(3):361-370. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
47. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol.* 2006;17(4):584-587. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj127>
48. Pavlović RT, Janković SM, Milovanović JR, Stefanović SM, Folić MM, Milovanović OZ, Mamillapalli C, Milosavljević MN. The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(6):e731-e740. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.007>
49. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, Suárez-Almaraz J, Nieto-Magro C. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2020;27(5):526-534. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001497>
50. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist.* 2020;25(12):e1846-1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
51. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(2):603-609. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2198-y>
52. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas.* 2020;134:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>
53. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Poppe W, Vergote I, Amant F. Sexual functioning in women after surgical treatment for endometrial cancer: a prospective controlled study. *J Sex Med.* 2015;12(1):198-209. <https://doi.org/10.1111/jsm.12764>
54. Chambers LM, Herrmann A, Michener CM, Ferrando CA, Ricci S. Vaginal estrogen use for genitourinary symptoms in women with a history of uterine, cervical, or ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(4):515-524. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001034>
55. Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, Daraï E, Chabbert-Buffet N, Pautier P, Trémollières F, Guyon F, Rouzier R, Laurence V, Chopin N, Faure-Conter C, Bentivegna E, Vacher-Lavenu MC, Lhomme C, Floquet A, Treilleux I, Lecuru F, Gouy S, Kalbacher E, Genestie C, Thibault MR, Ferron G, Devouassoux M, Kurtz JE, Provansal M, Namer M, Joly F, Pujade-Lauraine E, Grynberg M, Querleu D, Morice P, Gompel A, Ray-Coquard I. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. *Eur J Cancer.* 2019;116:35-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.018>
56. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Poppe W, Vergote I, Amant F. Long-term sexual functioning in women after surgical treatment of cervical cancer stages IA to IB: a prospective controlled study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(8):1527-1534. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000236>
57. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Vergote I, Amant F. Psychologic, relational, and sexual functioning in women after surgical treatment of vulvar malignancy: a prospective controlled study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(2):372-380. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000035>
58. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, Czerwenka K, Zeillinger R, Bodner-Adler B. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters. *Anticancer Res.* 2010;30(4):1341-1345.
59. Martin JD, Hähnel R, McCartney AJ, De Klerk N. The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1986;23(3):329-335. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(86\)90134-4](https://doi.org/10.1016/0090-8258(86)90134-4)

Сведения об авторах

Дмитриенко Ксения Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-0886-4471

Яворская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: дизайн статьи, написание статьи
ORCID: 0000-0001-6362-5700

Немцева Галина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: написание статьи
ORCID: 0000-0001-8509-6600

Статья поступила: 26.07.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Ksenia V. Dmitrienko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altay State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-0886-4471

Prof. Svetlana D. Yavorskaya, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altay State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-6362-5700.

Dr. Galina V. Nemtseva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altay State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8509-6600

Received: 26.07.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 612.461.17-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-122-135>

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ

ПАВЛОВА В. Ю. *, ДЕНИСЕНКО В. Е.², ЧЕСНОКОВА Л.Д.¹, АНЕШИНА И.И.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Исследование общего анализа мочи относится к одним из самых часто используемых методов обследования пациента и верификации диагноза. Данная методика проста в использовании и дает большие диагностические возможности для выявления патологии на ранних этапах. Общий анализ мочи позволяет выявить патологические состояния различных органов и систем, а не только патологию мочевыводящей системы, например, сахарный диабет, микробную болезнь, патологию гипоталамо-гипофизарной области. В данной лекции рассматриваются ключевые вопросы клинического значения общего анализа мочи, в частности основные правила подготовки пациента, транспортировки биологического материала и ин-

терпретация полученных результатов, включая причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Изложены основные критерии диагностического поиска в зависимости от полученного результата исследования. Лекция ориентирована на специалистов любого профиля и студентов всех факультетов.

Ключевые слова: общий анализ мочи, лейкоцитурия, эритроцитурия, протеинурия, альбуминурия.

Конфликт интересов.

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Павлова В. Ю., Денисенко В. Е., Чеснокова Л.Д., Анешина И.И. Диагностические возможности исследования мочи (лекция). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 122-135. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-122-135>

*Корреспонденцию адресовать:

Павлова Вера Юрьевна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: vera.4447.kem@mail.ru
© Павлова В. Ю. и др.

LECTURE

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF URINALYSIS

VERA YU. PAVLOVA¹*, VSEVOLOD E. DENISENKO², LYUDMILA D. CHESNOKOVA¹, INNA I. ANESHINA²¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

For citation:

Vera Yu. Pavlova, Vsevolod E. Denisenko, Lyudmila D. Chesnokova, Inna I. Aneshina. Diagnostic possibilities of urinalysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 122-135. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-122-135>

*Corresponding author:

Dr. Vera Yu. Pavlova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: vera.4447.kem@mail.ru
© Vera Yu Pavlova, et al.

Abstract

Urinalysis is one of the most frequent methods of patient examination. This technique combines ease of routine use and high diagnostic capabilities for detecting early pathology. This technique permits identification of both localised and systemic diseases not limited to the chronic or acute kidney disease, among which are diabetes mellitus, multiple myeloma, hypothalamic disease, and pituitary disorders. This lecture discusses the clinical significance of general urinalysis, the aspects of patient preparation, sample

transportation, and interpretation of the results, including the causes of false-positive and false-negative results. In addition, we draw a particular attention to the differential diagnosis with regards to the results obtained. The lecture is aimed at all medical specialists and also at medical students.

Keywords: urinalysis, leukocyturia, hematuria, proteinuria, albuminuria.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

Общеклинические исследования имеют большое значение в практической деятельности специалистов любого профиля. Одним из таких исследований является клинический, или, как его ещё называют, общий анализ мочи (ОАМ). Моча здорового человека состоит из следующих компонентов: 96% – вода, 2,5% – различные продукты обмена, 1,5% – соли, небольшое количество красящих веществ [1].

Изменения, происходящие в ОАМ, чаще всего неспецифичны, но в то же время отражают изменения, происходящие в целом в организме.

При оценке показателей ОАМ в динамике, как и любого другого показателя, важное значение имеет тот фактор, что оно должно проводиться в одной и той же лаборатории.

Преаналитический этап имеет ведущее значение при любом лабораторном исследовании. В среднем до 60% случаев неадекватных результатов исследования связано именно с преаналитическим этапом, а не с работой лаборатории. Неправильный сбор, хранение и транспортировка образцов мочи может обесценить все результаты лабораторного исследования, независимо от того, насколько квалифицированно и качественно будут выполнены исследования в самой лаборатории [2].

Ряд параметров имеет ключевые значения для получения истинных показателей, в частности:

- сама методика забора образцов мочи; использование только специальных емкостей для сбора образца;
- правильное хранение и транспортировка образца;
- правильная маркировка с указанием всей требуемой информации;
- проведение исследования как можно быстрее, в соответствии с принятыми протоколами [2].

Общие требования к подготовке пациента перед сбором и правила сбора образца мочи для любых исследований.

Накануне исследования рекомендуется получить специальный лабораторный контейнер для мочи.

За 10–12 часов до исследования не рекомендуется употреблять алкоголь, острую и соленую пищу, а также пищевые продукты, изменяющие цвет мочи (свекла, морковь).

По мере возможности исключить прием мочегонных препаратов.

После проведения цистоскопии анализ мочи можно назначать не ранее, чем через 5–7 дней.

Женщинам не рекомендуется сдавать анализ мочи во время менструации.

Сбор мочи пациент проводит самостоятельно (исключение составляют дети и тяжелобольные).

Перед сдачей анализа необходимо произвести тщательный туалет наружных половых органов [3].

Необходимо акцентировать внимание пациента не только на правилах выполнения гигиенических процедур при сборе мочи, но и об исключении серьезных физических нагрузок перед выполнением исследования, которые могут являться причиной ложной протеинурии; о прекращении приема некоторых лекарственных препаратов, например, аскорбиновой кислоты (витамина С), которая, являясь сильным восстановителем, взаимодействует с реагентами, нанесенными на тестовую зону полоски, и искажает результаты исследования методом «сухой химии» [3].

Так, концентрация аскорбиновой кислоты в моче выше 25 мг/100 мл может быть причиной ложноотрицательных тестов на билирубин и кровь, выше 50 мг/100 мл – на глюкозу, уробилиноген, лейкоциты и нитриты. Врачу не-

обходимо разъяснить пациенту, что соблюдение правил сбора мочи, изложенных в инструкции, имеет решающее значение для получения достоверных результатов анализа и правильной постановки диагноза [4].

Для сбора и доставки мочи в лабораторию должны применяться специальные закрывающиеся контейнеры: нестерильные – для проведения ОАМ и стерильные – при сборе мочи на бактериурию. Применение стеклянных банок и любой другой тары от пищевых продуктов (к сожалению, до сих пор этот факт иногда имеет место) может приводить к неконтролируемой контаминации пробы и ошибочным результатам анализа. Так, остатки детергентов (при мытье емкостей в домашних условиях) могут существенно повлиять на результаты определения как химического состава мочи, так и анализа форменных элементов мочи [5].

Исследование должно быть проведено не позднее 2 часов после получения материала. Более длительное хранение мочи приводит к размножению бактериальной флоры и сдвигу рН мочи к более высоким значениям из-за аммиака, выделяемого бактериями в мочу. Микроорганизмы потребляют глюкозу, поэтому даже при наличии глюкозурии могут быть получены отрицательные или заниженные результаты при определении глюкозы. Желчные пигменты могут разрушаться под воздействием дневного света. Хранение и длительная транспортировка мочи ведет к разрушению в ней эритроцитов и других клеточных элементов, что не позволяет получить истинные результаты [6].

Необходимо обратить особое внимание на методику сбора мочи на исследование суточной потери белка.

За сутки или более до забора мочи необходимо исключить употребление витаминных комплексов, антикоагулянтов и диуретических средств, отказаться от острой, жирной и сладкой пищи, а также алкогольных и кофейных напитков.

Не проводить исследование во время менструации.

Пациент собирает мочу в течение 24 часов при соблюдении обычного питьевого режима.

Моча собирается в чистый широкогорлый сосуд с закручивающейся пробкой, емкостью не меньше 2 литров. До начала сбора мочи емкость должна быть проградирована. Утренняя порция мочи выливается в унитаз, затем вся моча за сутки собирается в одну емкость.

Утренняя порция следующего дня так же собирается в эту емкость. Измеряется и записывается весь объем мочи за сутки (*очень важно указать точный объем мочи*). Если по ошибке хотя бы одна из порций не была собрана в контейнер, вся моча, собранная до этого, должна быть утилизирована и сбор начинают снова [1].

Имеются особые требования к хранению биоматериала: *на протяжении всего времени сбора суточной мочи контейнер должен храниться при низких температурах (в холодильнике без заморозки)*. В реальной клинической практике часто имеет место ситуация, когда обычная стеклянная банка стоит в санитарной комнате на подоконнике, т.е. под прямыми солнечными лучами, под подоконником расположен радиатор отопления. При таком условии хранения полученные образцы мочи в лабораторию не будут иметь достоверных показателей.

Доставка в лабораторию осуществляется сразу по окончании сбора, в банке или контейнере (необходимый объем 100 мл). Важно проинструктировать пациента, что перед тем, как перелить в отдельную емкость мочу, которая будет доставлена в лабораторию, необходимо *перемешать всю мочу в основной емкости*. В случае, когда имеет значение изменение диуреза за сутки, доктор рекомендует фиксировать объем любой потребляемой жидкости в течение 24 часов [1].

Исследование показателей мочи включает в себя два этапа:

- первый этап состоит в определении физических и химических характеристик мочи с помощью тест-полосок;
- второй этап – исследование осадка с использованием аналитических систем, которые выполняют автоматическое определение форменных элементов в осадке мочи [2].

Методика определения физических свойств мочи

Цвет мочи: в норме цвет мочи может быть различных оттенков желтого цвета. Придерживаются следующих обозначений цвета мочи: соломенный, соломенно-желтый, светло-желтый, желтый, насыщенно-желтый, кровавистый, оранжево-желтый, кирпичный, цвет пива, бурый. По данным цветовой шкалы можно косвенно предполагать о наличии того или иного патологического процесса [2].

1) Гиперхромия (насыщенный желтый цвет) может иметь место при:

дегидратации: диарея, токсикозы, рвота, лихорадка;

уробилинурии: гепатиты, цирроз печени, гемолиз, разрешение больших кровоизлияний, обширном инфаркте миокарда, малярии, тяжелой скарлатине, отравлениях, запорах (уробилиноген положительный);

билирубинории: обтурационная желтуха, паренхиматозное поражение печени (билирубин положительный).

2) гипохромурия (недостаточная окрасенность) при:

полиурии на фоне сахарного диабета и несахарного диабета;

нефросклерозе (изостенурия, удельный вес постоянен и близок к плотности плазмы крови – 1.010 г/л);

3) красный, бурый, красновато-желтый при: гемоглинурии: холодовая, маршевая, при переливании несовместимой крови, отравлении сульфаниламидами;

гематурии: кровотечение из почек, мочевыводящих путей;

миоглобулинурии: инфаркт миокарда, краш-синдром, электротравма, отравление барбитуратами, окисью углерода, пищевые токсикоинфекции;

3) розово-красный при:

порфиринории: заболеваниях печени, интоксикации, инфекции, гемолитической анемии, гемобластозах, при проведении цитостатической терапии (гематурия отрицательная);

4) зеленовато-желтый при:

окислении билирубина в биливердин (инфекционная или обтурационная желтуха – билирубин положительный);

5) желто-коричневый или коричневый при:

билирубинории (желтая пена при встряхивании, билирубин положительный);

метгемоглинурии, гемоглинурии (гематурия положительная);

6) молочно-белый при:

увеличенном количестве нейтрофилов (пиурия) – цистит, обострение пиелонефрита, вскрытие абсцесса почки (положительные лейкоциты);

липурии: нефрозы липоидные, амилоидно-липидные (при микроскопическом исследовании – клетки почечного эпителия, гиалиновые цилиндры, жировые цилиндры);

хилурия возможна при тяжелых травмах (разрыв крупного лимфатического протока);

7) черно-бурый при:

алкаптонурии, меланинурии (гематурия отрицательная)[4].

Прозрачность мочи.

В норме свежесобранная моча прозрачна. Моча считается прозрачной, когда через нее четко обозначаются все предметы.

Различают три степени изменения данного показателя:

– мутноватая,

– мутная – когда с трудом определяются предметы,

– очень мутная – когда через столб жидкости предметы не видны.

Интенсивность мутности мочи определяется количеством в ней бактерий, солей (ураты, фосфаты, оксалаты кальция), слизи, липидов, клеточных элементов.

Состояния, при которых может развиваться помутнение мочи:

нарушение водно-солевого баланса в результате обезвоживания;

– пиелонефрит;

– гломерулонефрит;

– мочекаменная болезнь;

– цистит;

– венерические заболевания;

– токсикоз у беременных (мутная моча – результат обезвоживания на фоне рвоты);

– повышенная нагрузка на почки у беременных на поздних сроках;

– обезвоживание у грудничков [4].

Относительная плотность: в норме данный показатель имеет диапазон в течение суток от 1,004 до 1,024 г/л.

Относительную плотность измеряют с помощью специального ареометра – урометра с делениями от 1,000 до 1,050 г/л.

Как и при любом патологическом состоянии, изменение удельного веса мочи может быть выше или ниже референсного значения.

Повышение удельного веса (гиперстенурия) > 1030 г/л может регистрироваться при следующих патологических состояниях:

олигурии (уменьшение суточного диуреза),

глюкозурии при сахарном диабете.

при протеинурии различного генеза (гломерулонефрит, миеломная болезнь, амилоидоз).

наличии лекарственных препаратов и (или) их метаболитов в моче, внутривенном введении маннитола, декстрана или рентгеноконтрастных веществ;

малом употреблении жидкости или больших потерях жидкости (рвота, понос), токсикозе беременных, олигурии.

Изостенурия – выделение в течение длительного времени мочи со стабильной относительной плотностью (1,010 – 1,011).

Наблюдается при:

тяжелых случаях поражения почек, когда потеряна их концентрационная способность, чаще это развивается при гломерулонефрите и почечной недостаточности.

Очень низкая относительная плотность 1,001 – 1,004 (гипостенурия) наблюдается при: несахарном диабете, хронической болезни почек, остром повреждении почечных канальцев.

полиурии (прием мочегонных средств, обильное питье)[4].

Реакция мочи

В обычных условиях при смешанном питании реакция мочи слабокислая или нейтральная (рН 4,5 – 8,4). Реакция мочи может меняться в зависимости от характера питания. Если преобладает пища, богатая продуктами животного происхождения, – реакция мочи становится кислой, если продуктами растительного происхождения – реакция меняется в сторону щелочной [4].

В случае патологического изменения реакции мочи может иметь следующие варианты.

Резко кислая реакция мочи может наблюдаться при:

лихорадочных состояниях, диабете (особенно при наличии кетоновых тел), голодании, печеночной недостаточности.

Щелочная реакция мочи может регистрироваться при:

циститах и пиелитах, гематурии, после рвоты, после выраженной диареи, при рассасывании экссудатов и транссудатов, при употреблении минеральных вод [4].

Методика определения белка в моче

Вне патологических состояний в ОАМ белок содержится в минимальных количествах, которые не обнаруживаются обычными качественными реакциями. Верхняя допустимая граница нормы – 0,033 г/л.

По степени нарастания патологической потери белка, наиболее ранним проявлением является альбуминурия. Допустимый уровень альбуминурии в норме составляет менее 30 мг/сут, либо менее 20 мкг/мин.

Патологическим является уровень протеинурии (альбуминурии) от 30 до 299 мг/сут.

Данный уровень протеинурии не определяется стандартными методиками в общем анализе мочи, т.е. при данном уровне альбуминурии, показатели ОАМ будут в пределах нормы. Для определения данного процесса используется тест на наличие микроальбуминурии (МАУ). Но от данного термина постепенно отходят, потому как, исходя из термина, если есть микроальбуминурия, то должна быть и макроальбуминурия, что является уже патологией. Так как окончательного решения по терминологии пока не принято, в данной лекции оставлен термин МАУ.

Исследуется суточная или утренняя средняя порция мочи. Утреннюю мочу собрать проще и быстрее [2].

Перед сбором мочи важно провести туалет наружных половых органов. Далее необходимо собрать утреннюю среднюю порцию мочи в чистую лабораторную емкость. Мочу следует доставить в лабораторию в течение 1,5-2 часов после сбора. Диагностическое значение имеет неоднократное исследование мочи на микроальбумин в течение 3–6 месяцев [5].

В случае исследования суточной мочи на наличие МАУ за день до исследования и в день сдачи биоматериала необходимо исключить прием диуретиков. За день до исследования и в день сдачи биоматериала важно избегать эмоциональных стрессов, физических нагрузок (спортивные тренировки), исключить прием алкоголя [3]. Методика сбора суточной мочи аналогична таковой при сборе мочи на исследования белка в суточной моче.

В течение всего времени сбора и до отправки в лабораторию, биоматериал должен храниться в холодильнике при температуре +2...+8°C. После завершения сбора мочи содержимое емкости нужно точно измерить, обязательно перемешать и сразу отлить 30–50 мл в контейнер с крышкой.

Контейнер в кратчайшие сроки доставляется в лабораторию[6].

Наличие положительного теста на МАУ характерно для следующих патологических состояний:

дисметаболическая нефропатия (оксалатно-кальциевая нефропатия, оксалатная нефропатия, фосфатная нефропатия, нарушения обмена мочевой кислоты (уратная нефропатия), нарушения обмена цистина);

нефропатия, вызванная гипертонзией, сердечной недостаточностью;

Категория <i>Category</i>	За сутки (мг/сут)/ <i>Per day (mg/day)</i>	В минуту (мкг/мин)/ <i>Per minute (µg/min)</i>	Альбумин/креатинин (мг/ гCr) /Albumin/Creatinine (mg/g Cr)
Нормальный уровень <i>Reference range</i>	< 30	< 20	< 30
МАУ / <i>Microalbuminuria</i>	30-299	20-199	30-299
Клиническая (макро) альбуминурия/ <i>Proteinuria</i>	≥ 300	≥ 200	≥ 300

Примечание: Cr – креатинин

Cr – Creatinine

Таблица 1.
Классификация аль-
буминурии.

Table 1.
Classification of albu-
minuria.

рефлюксная нефропатия;
контрастиндуцированная нефропатия;
ранняя стадия гломерулонефрита;
пиелонефрит;
поликистоз почек;
нефропатия беременных;
системная красная волчанка (волчаночный нефрит);

амилоидоз почек[4];

На достоверность результата могут повлиять ряд факторов, в частности, к увеличению потери альбумина с мочой могут привести такие состояния, как дегидратация, тяжелая физическая нагрузка, диета с высоким содержанием белка, заболевания, протекающие с повышением температуры тела, воспалительные заболевания мочевыводящих путей (циститы, уретриты) [2].

При уровне потери альбумина более 300 мг/сут, данный показатель будет уже верифицироваться в стандартном исследовании ОАМ, как белок. В настоящее время имеется несколько подходов к критериям патологической микроальбуминурии (**таблица 1**).

Обязательное условие: 2 из 3 образцов через 3–6 месяцев должны быть положительными на наличие МАУ.

Учитывая значительную вариабельность экскреции альбуминов с мочой, диагностическое значение имеет лишь персистирующая МАУ, под которой понимают ее обнаружение не менее чем в двух из трех последовательных анализах мочи, выполненных за 3–6 месяцев. При скрининге для выявления МАУ допустимо использовать специальные тест-полоски. В случае получения положительного результата по тест-полоске наличие МАУ необходимо подтвердить с помощью количественных или полуколичественных методов определения экскреции альбуминов с мочой. Для полуколичественной экспресс-оценки степени МАУ удобно использовать индикаторные тест-поло-

ски - стрип-тест. Возможны 6 вариантов при определении альбуминурии тест-полосками: «альбумин в моче не определяется»; «следы альбуминов» (около 150 мг/л); 300 мг/л; 1000 мг/л; 2000 мг/л; более 2000 мг/л. Поданным URS-IP-теста МАУ считается уровень экскреции альбуминов с мочой не более 300 мг/л, а макроальбуминурией – не более 1000 мг/л [2].

Для количественной оценки МАУ существуют следующие методы:

- определение корреляции между содержанием в моче креатинина и альбумина. Уровень креатинина в моче определяют известными методами, содержание альбумина по специальной формуле;

- прямой иммунотурбидиметрический, основанный на том, что человеческий альбумин можно определить по реакции со специфическим антителом, при которой в присутствии этиленгликоля происходит быстрая преципитация иммунокомплексов. Если имеется значительный избыток антител, преципитат вызывает турбидность (поглощение света), степень которой зависит от концентрации альбумина в исследуемом образце. Турбидность определяют фотометрически при длине световой волны 340 нм. Минимальная определяемая концентрация альбумина – 5 мг/л;

- иммунохимический метод с помощью системы «NemoCue® Альбумин мочи»[2].

Патологическая протеинурия – это состояние, при котором определяется выделение с мочой белка, превышающее 300 мг/сут, что является одним из наиболее достоверных признаков поражения почек.

По уровню поражения выделяют протеинурию:

- преренальную – при повышенном содержании в плазме крови низкомолекулярных белков – миеломная болезнь, выраженный гемолиз, синдром разложения тканей, макро-

глобулинемия Вальденстрема с повышением концентрации белка в крови и перегрузкой канальцевой реабсорбции;

- ренальную – вследствие повышенной проницаемости гломерулярного фильтра при повреждении почечных клубочков (синонимы – гломерулярная, канальцевая);

- постренальную (внепочечную, ложную) – обусловлена поступлением в мочу белков воспалительного экссудата при заболеваниях мочевыводящих путей (выделение с мочой слизи и белкового экссудата при мочекаменной болезни, цистите, уретрите) [4].

Гломерулярная протеинурия развивается вследствие повреждения гломерулярного фильтра, которое приводит к повышению проницаемости капилляров клубочка для белков.

Встречается при следующих заболеваниях:

- различных вариантах гломерулонефрита;
- диабетической нефропатии;
- септической нефропатии;
- инфекционном эндокардите;
- паранеопластической нефропатии (рак, саркома, лимфомы, лейкозы).

Канальцевая протеинурия развивается из-за подавления канальцевой реабсорбции белка на фоне тубулопатии.

Может развиваться вследствие:

- острого и хронического пиелонефрита;
- острого и хронического тубулоинтерстициального нефрита различного генеза (индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, аминогликозидов, отваров трав и прочее);
- наследственной тубулопатии;
- серповидно-клеточной анемии;
- радиационного нефрита.

Канальцевая протеинурия не бывает выраженной и составляет, как правило, не больше 500 мг/сут.

Внепочечная протеинурия развивается из-за повышения в крови содержания низкомолекулярного белка, легко проникающего через мембрану клубочков.

Может регистрироваться при следующих состояниях:

- множественная миелома;
- амилоидоз;
- гемолиз с гемоглобинурией;
- краш-синдром, синдром позиционного сдавления с миоглобинурией;
- миопатия с миоглобинурией [4].

Для определения протеинурии необходимо

собрать суточную мочу. Если общее количество белка в моче превышает 150 мг в сутки, проводится дальнейшее обследование для диагностики гломерулонефрита или тубулоинтерстициального нефрита.

По количеству выделенного белка различают следующие варианты протеинурии:

- минимальную (до 1,0 г /сут, концентрация 0,033–1,0 г/л);

- умеренную (от 1,0 до 3,0 г/сут, концентрация 1,0–3,0 г/л);

- массивную (более 3,0 г/сут, концентрация более 3,0 г/л) [5].

Химические исследования

Для быстрого определения удельного веса мочи, pH, протеинов, альбуминов, креатинина, глюкозы, кетоновых тел, билирубина, крови, нитритов, эстеразы лейкоцитов и уробилиногена используются анализы с тест-полосками, пропитанными химическими реагентами. Данная методика применяется для основных исследований и практически заменила старые, более трудоемкие методы.

Дополнительно для специальных целей применяют химические таблетки, селективно-обработанные пластинки и упрощенные микробиологические анализы. Стандартизованные результаты можно получить, обработав тест-полоски с образцом мочи на специальном оборудовании.

Исследование химического состава мочи с помощью тест-полосок (dipstick methodology) представляет собой стандартную аналитическую процедуру, основанную на технологических приемах так называемой «сухой химии» (dry chemistry) [1].

Реакция на тест-полоске является химической, тестовое поле меняет цвет под действием мочи.

Современные анализаторы для химического анализа мочи по степени автоматизации можно разделить на 3 основных типа:

Полуавтоматические анализаторы мочи низкой степени автоматизации и низкой производительности (50–150 тестов в час). Лаборант опускает тест-полоску в пробу мочи, затем помещает ее в каретку анализатора и, нажимая кнопку «Старт» запускает начало измерения. Далее каретка с тест-полоской автоматически перемещается в измерительную камеру, где проводится измерение по каждой тестовой зоне полоски. Достоинствами таких приборов являются низкая стоимость и портативность. Од-

нако в анализаторах этого типа достоверность результатов зависит от многих субъективных факторов: правильного отсчета лаборантом времени инкубации реакции (при использовании быстрого режима работы прибора), удаления излишков мочи с полоски, правильности расположения полоски в держателе каретки анализатора и др. Приборы данного типа предназначены для использования в лабораториях с небольшим потоком анализов и во внелабораторных условиях.

Полуавтоматические анализаторы мочи средней степени автоматизации (300–720 тестов в час). В отличие от анализаторов первой группы эти приборы оснащены транспортером для тест-полосок, предназначенным для одновременного размещения нескольких полосок и последовательного их перемещения в измерительную камеру прибора без участия лаборанта. Лаборант одну за одной опускает тест-полоски в пробы мочи пациентов, затем помещает их на транспортер. Запуск начала измерения производится автоматически. Как и у анализаторов первого типа, результаты зависят от правильности выполнения пользователем подготовительных операций, однако время инкубации отслеживается прибором, что существенно снижает количество ошибок, связанных с субъективным фактором. Описанные анализаторы успешно решают задачу анализа мочи в пода-

вляющем большинстве лабораторий, как поликлиник, так и стационаров нашей страны.

Автоматические анализаторы мочи (до 240 тестов в час). Приборы данного типа предназначены для использования в крупных и средних по мощности лабораториях. В них реализована полная автоматизация всего цикла анализа, что значительно повышает качество получаемых результатов, т. к. при этом обеспечены оптимальные стандартизованные условия для проведения теста (нанесение образца мочи на тест-полоску, время и условия инкубации, положение тест-полоски в измерительной ячейке). Пробы мочи в пробирках размещаются в специальные штативы. Современные системы могут работать с открытыми пробирками разного типа с объемом проб от 2 до 10 мл. В некоторых анализаторах такого типа возможно использование вакуумных пробирок для взятия мочи (рекомендуется использовать вакуумные пробирки без консервантов, т. к. последние могут влиять на качество результатов исследования отдельных аналитов). На тест-полоску, автоматически попадающую в камеру, наносится проба мочи; затем тест-полоска подается в многоканальный измерительный блок [2].

В результате исследования мочи на современных анализаторах, в зависимости от их диагностических возможностей, получают широкий спектр показателей (таблица 2).

Показатель Parameter	Результат Result	Ед. изм. Unit of measurement	Норма Reference range	Откл. Deviation
Эритроциты Red blood cells	3,70	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 13,10	- (0 - -) -
Эритроциты Red blood cells, field of view	0,67	ед. пз /field of view		- (- 0 -) -
Лейкоциты White blood cells	5,30	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 9,20	- (- 0 -) -
Лейкоциты White blood cells, field of view	0,95	ед. пз /field of view		- (- 0 -) -
Эпителиальные клетки Epithelial cells	3,10	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 5,70	- (- 0 -) -
Эпителиальные клетки Epithelial cells, field of view	0,56	ед. пз /field of view		- (- 0 -) -
Цилиндры Urinary casts	0,37	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 2,25	- (0 - -) -
Цилиндры Urinary casts, field of view	0,15	ед. пз /field of view		- (- 0 -) -

Таблица 2.
Определяемые параметры общего анализа мочи.

Table 2.
Urinalysis parameters.

Бактериальные клетки Bacteria	0,00	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 1,40	- (0 - -) -
Кристаллы Crystals	0,00	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 40,00	- (0 - -) -
Дрожжеподобные грибы Yeast-like crystals	0,00	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 3,00	- (0 - -) -
Мелкие круглые клетки Small round cells	1,80	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 6,00	- (0 - -) -
Патологические цилиндры Pathological casts	0,37	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 0,50	- (- - 0) -
Слизь Mucus	7,32	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 6,00	- (- - -) 0
Сперматозоиды Spermatozoa	0,00	/мкл /μL	Мужчины Men 0,00 – 6,00	- (0 - -) -
Проводимость Conductivity	21,20	/мкл /μL		- (- 0 -) -
Необходимость проверки FLAG REVIEW	нет no		нет no	
Прозрачность Transparency	прозрачная transparent		прозрачная transparent	
Общий белок Protein	отрицательно negative	г/л g/L	отрицательно negative	
Глюкоза Glucose	отрицательно negative	ммоль/л mmol/L	отрицательно negative	
Скрытая кровь Occult blood	отрицательно negative		отрицательно negative	
Билирубин Bilirubin	отрицательно negative		отрицательно negative	
Уробилин Urobilin	3,2	мкмоль/л μmol/L	3,2, 16	
Кетоновые тела Ketone bodies	отрицательно negative	ммоль/л mmol/L	отрицательно negative	
Реакция (pH) pH	5,5		5,5, 6,0, 6,5, 7,0	
Удельный вес Specific gravity	1,020		1,005 – 1,030	- (- 0 -) -
Остаточный азот Residual nitrogen	отрицательно negative		отрицательно negative	
Лейкоциты White blood cells	отрицательно negative	клеток/мкл cells/μL	отрицательно negative, Ca 15	
Цвет Colour	темно-желтый Dark yellow		желтый, соломенно- желтый Yellow	
Белок метод ПГК – 0,08 Urine protein, pyrogallol red				

Все современные анализаторы любых типов предоставляют оценку полученных результатов пациентов с референсными значениями, в частности:

- (- о -) - — показатели находятся в нормальных значениях;
- о (- - -) - — показатели находятся ниже нормы;
- (- - -) о - — показатели находятся выше нормы;
- (о - -) - — показатели находятся на нижней границе нормы;
- (- - о) - — показатели находятся на верхней границе нормы.

Далее мы рассмотрим показатели, которые не были отражены ранее [4].

Кетоновые тела (KET) – это три водорастворимых вещества, представляющих собой продукты неполного метаболизма жирных кислот в печени и почках. К кетоновым телам относятся ацетон, ацетоуксусная кислота и β -гидроксимасляная кислота. Выявление кетонов в моче может быть при следующих клинических ситуациях: при сахарном диабете, анорексии, низкоуглеводной диете, неукротимой рвоте, лихорадке, длительном пребывании на холоде, иногда при тяжелом течении беременности.

Также может быть получен ложноположительный результат при высоком содержании красящих веществ в моче или при высоком содержании метаболитов препарата левадопа, каптоприл (капотен), менса (2-меркаптоэтансульфонат натрия) и других веществ, в структуру которых входят свободные сульфгидрильные группы [1,2,4,].

Нитриты (NIT).

Присутствие нитритов в моче указывает на инфекцию мочевыводящих путей (ИМП). Примерно 50% бактериальной ИМП выявляется тестом на нитриты.

При выявлении положительной реакции на наличие нитритов в дальнейшем диагноз должен быть подтвержден бактериологическим методом.

Даже при наличии бактериальной инфекции может быть получен отрицательный результат. К данной ситуации может привести увеличенный диурез с частым мочеиспусканием из-за того, что моча долго не задерживается в мочевом пузыре. Также могут быть ситуации с получением ложноотрицательных результатов, в частности при:

наличии бактерий, неметаболизирующие нитраты;

недостаточном поступлении нитратов с пищей;

коротком времени нахождения мочи в мочевом пузыре;

на фоне проведения антибиотикотерапии;

при сильном разведении (усиленный диурез);

при наличии высокой концентраций аскорбиновой кислоты.

Возможно наличие и противоположной ситуации – получение ложноположительных результатов, в частности, при:

наличии окраски мочи в красный цвет;

приеме лекарственных препаратов, содержащих феназопиридин;

наличии бактериальной контаминации при сборе мочи.

Большинство грамположительных бактерий содержат восстанавливающий фермент, который превращает пищевые нитраты в нитриты, обнаруживаемые тест-полоской. Если пациент получает мало пищевого нитрата, бактерии не обладают восстанавливающим ферментом или образец мочи недостаточно долго находился в мочевом пузыре (менее 4 часов), то тест будет отрицательным даже при наличии инфекционного процесса. В этом случае контролем может служить тест на наличие лейкоцитов. Отсутствие изменений окраски одного изолированного теста не исключает наличия инфекционного процесса, так как содержание нитритов в моче имеет достаточно большой диапазон и не очень стабильных показателей. В таких случаях необходим мониторинг данного показателя [1,2,4,].

Билирубин (BIL).

Билирубин является продуктом распада гема гемоглобина, выделяемым с желчью.

Билирубинурию наблюдают главным образом при поражении паренхимы печени (паренхиматозные желтухи) и нарушении оттока желчи (обтурационные, механические желтухи), сопровождающихся увеличением содержания билирубина в крови. Для гемолитической желтухи билирубинурия не характерна, так как гемобилирубин (непрямой билирубин) не проходит через почечный фильтр.

В результате исследования возможно получение заниженного или ложноотрицательного результата, что может быть обусловлено:

наличием нитритов в моче;
окислением билирубина кислородом воздуха, особенно на свету (стояние образца);
при наличии высокой концентрации аскорбиновой кислоты в моче.

Также возможно получение и ложноположительного результата, что может иметь место: в результате приема некоторых лекарственных препаратов, продукты метаболизма которых, таких как феназопиридин и медазепам, окрашивающих мочу в красный цвет или краснеющих в кислой моче могут затруднять правильную интерпретацию результатов.

при наличии аскорбиновой кислоты в концентрации выше 25 мг/100 мл может быть причиной ложноположительных результатов.

при условии длительного хранения мочи, особенно на свету вызывает окисление билирубина и дает ложноположительные значения [1, 2, 4].

Уробилиноген (UBG).

Уробилиноген является продуктом распада билирубина, образуемым кишечными бактериями. Данная молекула в кишечнике частично реабсорбируется, затем попадает в кровь и в дальнейшем выводится из организма почками.

Положительная реакция на уробилиноген имеет место при наличии острых и хронических заболеваний печени, частичной обструкции или инфекции желчевыводящих путей, а также при наличии различных вариантов гемолиза, например, гемолитической анемии, перницицитозной анемии, внутрисосудистого гемолиза, резорбции массивных гематом.

Как при любой ситуации, возможно получение ложноотрицательного результата, что может иметь место:

при окислении уробилиногена кислородом воздуха, особенно на свету (стояние образца);

при наличии в образце мочи формальдегида (> 200 mg/dL), при использовании его как консерванта;

при приеме ряда антимикробных препаратов, действующих на флору желудочно-кишечного тракта (неомицин, хлорамфеникол и др.), хлорид аммония, аскорбиновая кислота, при длительном хранении мочи на свету

Ложноположительные результаты возможны при приеме лекарственных препаратов, в частности, аминосалициловой кислоты, фенотиазин, сульфаниламидов, прокаина [1,2,4].

Лейкоциты (LEU, WBC).

Лейкоцитурия является ключевым симптомом воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей, например:

бактериальные инфекции-цистит, уретрит, острый и хронический пиелонефрит;

грибковые и вирусные инфекции;

паразитарные заболевания, например, шистосомальная инфекция;

гломерулопатии, нефропатии, интоксикации, обструкция мочевыводящих путей.

В большинстве случаев лейкоцитурия вызвана ИМП.

Ложноотрицательные результаты возможны при наличии таких факторов, как:

протеинурии > 0,500 г/л

приеме высоких доз антибиотиков, в особенности гентамицина или цефалексина

глюкозурии > 11,3 ммоль/л.

использование в качестве консервантов борной кислоты, азида натрия, солей ртути, хлористоводородной кислоты.

присутствие мононуклеарных лейкоцитов.

Ложноположительные результаты дают такие ситуации, как:

использование формальдегида как консерванта.

прием антибиотиков (имипенема, меропенема, клавулановой кислоты) – сильное окрашивание мочи за счет билирубина.

контаминация вагинальным секретом или слюной [1,2,4].

Глюкоза (GLU).

Ведущее значение данного показателя имеет место при нарушении обмена углеводов, в частности, как скрининг и раннее выявление сахарного диабета, мониторинг и самоконтроль пациентов с сахарным диабетом и выявление почечной глюкозурии, например, при беременности.

Ложноотрицательные результаты возможны: при присутствии в моче аскорбиновой кислоты и других восстановителей.

закислении образцов мочи.

в случае, если удельный вес мочи более 1,020, особенно в сочетании с высоким pH, то в таком случае уменьшается чувствительность тест-полосок к глюкозе.

Ложноположительный результат возможен:

при загрязнении посуды для сбора мочи остатками дезинфицирующих веществ;

при беременности и кормлении грудью;

при приеме лекарственных препаратов (аскорбиновой кислоты, стрептомицина и т.д.);

при состоянии стресса;
при проведении исследования после приема обильной пищи;
на реакционную способность тест-полосок может влиять температура образца [1,2,4,].

Кровь (BLD).

Гематурия является симптомом при большом спектре заболеваний почек (нефриты, инфекции, опухоли и пр.); заболеваниях мочевыводящих путей (инфекции, опухоли, мочекаменная болезнь и пр.); внепочечных нарушениях (гипертензия, геморрагический диатез, токсическое и лекарственное поражение почек).

Гемоглобинурия и миоглобинурия являются симптомами гемолиза, выраженной интоксикации, массивных ожогов, повреждения мышц, тяжелой физической нагрузки.

Ложноотрицательные результаты возможны: при наличии в моче аскорбиновой кислоты, гентизиновой кислоты, мочевой кислоты.

Ложноположительные результаты возможны:

при загрязнении посуды для сбора мочи остатками дезинфицирующих веществ.

Микробная пероксидаза как следствие инфекций мочевого тракта может также приводить к ложноположительным результатам [1,2,4,].

Аскорбиновая кислота (VC)

Аскорбиновая кислота присутствует во многих пищевых продуктах и напитках, поэтому влияние аскорбиновой кислоты на рутинный анализ происходит чаще, чем предполагается.

Источники поступления аскорбиновой кислоты:

витамины в таблетках,
фрукты и овощи,
фруктовые и овощные соки,
пищевые полуфабрикаты (в качестве консерванта и ингибитора потери цвета),
колбасные изделия (в качестве консерванта и антиоксиданта),
пиво, вино, шампанское (в качестве антиоксиданта и заменителя сульфуровой кислоты).

В присутствии аскорбиновой кислоты в образце мочи возможно получение ложноотрицательных результатов на такие показатели, как глюкоза, кровь, билирубин, нитриты, лейкоциты.

Ложноположительные результаты даёт присутствие в моче таких веществ, как L-допа, салицилаты, гентизиновая кислота (метаболит салициловой кислоты), креатинин, ураты а также другие восстанавливающие вещества.

Самостоятельного клинического значения концентрация аскорбиновой кислоты в моче не имеет. Она является важным интерферентом. Высокие концентрации аскорбиновой кислоты в моче могут быть выявлены у пациентов, которые часто принимают большие дозы витамина С [1,2,4,].

Микроскопическое исследование осадка мочи.

Исследование центрифугированного осадка мочи под микроскопом выполняется для определения таких элементов, в частности, клеток, которые не вступают в химические реакции. В некоторых случаях микроскопическое исследование осадка может использоваться в качестве подтверждающего анализа [1,2].

Традиционное микроскопическое исследование трудно поддается стандартизации. Как следует из результатов ряда исследований, при этом способе коэффициент вариации может колебаться в значительных пределах — от 3,0 до 45% при подсчете эритроцитов и от 3,4 до 40% при подсчете лейкоцитов [1,2].

Анализ результатов, полученных различными авторами, наводит на мысль, что попытка установления более или менее обоснованных референтных интервалов для большинства компонентов осадка мочи остается задачей, которую невозможно решить без использования автоматизированных систем.

Ведущими технологиями автоматизации процесса микроскопического анализа мочи являются: проточная цитофлуориметрия с гидродинамической фокусировкой, цифровая визуализация с использованием проточной ячейки.

При технологии проточной цитофлуориметрии с гидродинамической фокусировкой окрашенный образец впрыскивается в проточную камеру в фокусирующем потоке; фокусирующая жидкость поддерживает поток строго по одной клетке [1,2].

Таким образом, обеспечивается:
высокая статистическая надежность результата,

классифицируется до 65.000 частиц.

Для выявления характеристик частиц используются специфические реагенты (дилюен-

ты и флуорохромы), которые окрашивают нуклеиновые кислоты (РНК, ДНК) бактерий; частично ядро, частично цитоплазму и мембрану.

Для каждой частицы регистрируются сигналы фронтального и бокового светорассеяния, а также интенсивность вызванной лазером флуоресценции.

Частицы проходят строго поодиночке и с высокой скоростью через проточную камеру за счет гидродинамического фокусирования.

После определения величины сигнала фронтального и бокового светорассеяния и интенсивности флуоресценции автоматически строятся скатерограммы. Набор сигналов специфичен для каждой частицы, и она имеет определенное место на скатерограмме.

Технология цифровой визуализации с использованием проточной ячейки выделяет, идентифицирует и характеризует частицы на экране. В анализаторах используется цифровая камера высокого разрешения, делающая 500 кадров для каждого образца. Затем изображения частиц автоматически классифицируются с помощью программного обеспечения APR – автоматическое распознавание частиц и отображаются на экране.

Результат исследования представлен на экране монитора в виде количественного подсчета, скатерограмм и гистограмм [2,5,6].

Автоматизированный анализ мочи не способен полностью заменить классический микроскопический анализ. Он необходим для тех образцов мочи, когда получены патологические результаты одного или нескольких параметров, а также при появлении «флагов» и для уточнения морфологии элементов осадка. Он необходим для тех образцов мочи, которые содержат дисморфные эритроциты, дрожжевые клетки, простейшие (*Trichomonas*), овальные жировые тельца, цилиндры необычной формы и некоторые типы кристаллов [2,5,6].

Таким образом, использование комбинированного метода исследования с помощью данного алгоритма позволило добиться:

повышения эффективности работы лаборатории путем снижения трудозатрат;

повышения точности исследования за счет стандартизации метода, то есть устранения ошибок, связанных с рутинным исследованием;

центрифугирование (так, например, потери эритроцитов при 5-минутном центрифугировании составляют 50%);

объем мочи (в анализаторе исследуется фиксированный объем мочи, чего невозможно добиться, исследуя осадок после центрифугирования);

точность количественного подсчета (при рутинном исследовании точность зависит от объема суспензии осадка, толщины поля зрения, количества исследуемых полей, квалификации морфолога).

повышение информативности (при рутинном методе – 6 физико-химических параметров, а при автоматизированном – 12; более детальная микроскопия – подсчет количества элементов в фиксированном объеме);

взаимодействия с лабораторной информационной системой в области управления данными и оформления отчетов;

исследование мочи на уровне мировых стандартов критериев лабораторной диагностики [2,5,6].

Заключение

Для того чтобы достоверно оценить наличие или отсутствие патологии со стороны мочевыводящих путей, необходимо в обязательном порядке знать правила забора биологического материала, особенности проведения тех или иных методик. Так как при получении каких-либо результатов это является основанием для верификации диагноза, то несоблюдение правил исследования на каком-либо из этапов может быть причиной неверного диагноза. Достаточно часто имеет место ситуация, когда специалист ставит тот или иной диагноз, не учитывая ряда технических и технологических моментов.

Литература:

1. Кишкун А. А. *Назначение и клиническая интерпретация результатов лабораторных исследований*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 448 с.
2. Кишкун А. А. *Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 720 с.
3. Двуреченская В. М., Каплина А. А., Чуприна Р. Н. *Подготовка пациента к исследованиям*. Ростов-на-Дону : Феникс, 2012. 76 с.
4. Камышников В. С. *Норма в лабораторной медицине: справочник*. 2-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2014. 336 с.
5. Миронова И. И., Романова Л. А., Долгов В. В. *Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота: учебно-практическое руководство*. Тверь : Триада, 2012. 420 с.
6. Долгов В. В. *Клиническая лабораторная диагностика. В 2-х томах. Том 1: национальное руководство*. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 928 с.

References:

1. Kishkun A. A. *Appointment and clinical interpretation of laboratory results*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 448 p.. (In Russ).
2. Kishkun AA. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: uchebnoe posobie*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 720 p. (In Russ).
3. Dvurechenskaya VM, Kaplina AA, Chuprina RN. *Podgotovka pacien-ta k issledovaniyam*. Rostov-on-Don: Phoenix; 2012. 76 p. (In Russ).
4. Kamyshnikov VS. *Norma v laboratornoy medicine: spravochnik*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 336 p. (In Russ).
5. Mironova II, Romanova LA, Dolgov VV. *Obshcheklinicheskie issledo-vaniya: mocha, kal, likvor, mokrota: uchebno-prakticheskoe rukovod-stvo*. Tver: Triada; 2012. 420 p. (In Russ).
6. Dolgov V. V. *Clinical laboratory diagnostics. In 2 volumes. Volume 1. : National Manual*. Moscow : GEOTAR-Media, 2013. 928 p. (In Russ).

Сведения об авторах

Павлова Вера Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3099-5179

Денисенко Всеволод Евгеньевич, врач-терапевт ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., 22).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0001-5064-1015

Чеснокова Людмила Даниловна, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9208-1773

Анешина Инна Ивановна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинической лабораторией ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., 22).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8934-332X

Статья поступила: 30.06.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Павлова Вера Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3099-5179

Денисенко Всеволод Евгеньевич, врач-терапевт ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., 22).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0001-5064-1015

Чеснокова Людмила Даниловна, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9208-1773

Анешина Инна Ивановна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинической лабораторией ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., 22).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8934-332X

Received: 30.06.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.