



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2023 | TOM 8, № 1 | VOL. 8, № 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2023-8-1

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), свидетельство о регистрации ПИ №ФЦ77-65159 от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

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

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

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

Адрес типографии: 650024,

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

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 28.03.2023 г.
Дата выхода в свет 31.03.2023 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.
Заказ № 1350.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Фундаментальная и клиническая медицина» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям:

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.20. Кардиология

3.2.1. Гигиена

3.2.2. Эпидемиология

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru) Распространяется по подписке. Подписной индекс ПЗ593 в каталоге «Почта России», 80843 в каталоге «Роспечать». Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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, профессор кафедры 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 патобиохимии, 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 10.23946/2500-0764-2023-8-1

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

Journal was founded in 2016.

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

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

Editorial/Publisher Address:

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

journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirsкая 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 2023/03/28
Published on 2023/03/31

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. Belokrinskaya**, 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, Professor 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	
Салимова М.Д., Аталян А.В., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Курашова Н.А., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Егорова И.Ю., Бабаева Н.И., Сутурина Л.В. ЦЕРУЛОПЛАЗМИН И КОМПЛЕМЕНТ С3 КАК МАРКЕРЫ СНИЖЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (г. Иркутск, Россия)	с. 8
Соснина А.С., Тарасова И.В., Сырова И.Д., Малева О.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. ОТДАЛЁННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (г. Кемерово, Россия)	с. 21
Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Каргина К.А., Шаметова Е.А., Чупрова М.И., Родионова К.А. ПАНДЕМИЯ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ РИСКА: КОНФАУНДЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА (г. Чита, Россия)	с. 32
Новоселова М.В., Поцелуев Н.Ю., Брусина Е.Б. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ (НЕПОЛИО) ИНФЕКЦИИ (г. Кемерово, г. Барнаул, Россия)	с. 43
Смакотина С.А., Королева Т.О. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ХАРАКТЕРИСТИК ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ (г. Кемерово, Россия)	с. 54
Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Кузьменко Ю.Ф., Штрек С.В., Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАДЗОР НА ОСНОВЕ ИНДИКАЦИИ И ИДЕНТИФИКАЦИИ БОРРЕЛИЙ В ИКСОДОВЫХ КЛЕЩАХ (г. Омск, Россия)	с. 63
Шабалдин Н.А., Шабалдин А.В., Плохих Д.А., Синицкая А.В., Мухамадияров Р.А., Богданов Л.А. ВОЗМОЖНОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ТЕЧЕНИИ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ (г. Кемерово, Россия)	с. 71
Фролов А.В., Загородников Н.И., Тарасов Р.С., Григорьев Е.В., Иванов С.В., Барбараш Л.С. КОРОНАРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ВНУТРЕННЕЙ ГРУДНОЙ АРТЕРИИ В ОТДАЛЁННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (г. Кемерово, Россия)	с. 80
Цхай В.Б., Микаиллы Г.Т., Цхай И.И. БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЁЛЫМИ ФОРМАМИ ДИФFUЗНОГО АДЕНОМИОЗА, НАХОДЯЩИХСЯ В ВОЗРАСТЕ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА (г. Красноярск, Россия)	с. 93
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Подолужный В.И., Старцев А.Б., Радионов И.А. ОСТРАЯ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ, СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (г. Кемерово, Россия)	с. 101
Марочко К.В., Парфенова Я.А., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Беглов Д.Е. ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АКУШЕРСКОГО ПЕССАРИЯ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (г. Кемерово, Россия)	с. 109
ЛЕКЦИИ	
Гудинова Ж. В., Демакова Л. В. ТЕХНОЛОГИИ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ: ПЕРВИЧНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ, СРАВНЕНИЕ ГРУПП (г. Омск, Россия)	с. 119
ДИСКУССИИ	
Барбараш О.Л., Кашталап В.В. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST. ИТОГИ 2021–2022 гг. (г. Кемерово, Россия)	с. 132
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Золоев Г.К., Косовских А.А., Руденкова О.В., Пикельгаупт Ж.В., Манжос В.В., Череватенко К.В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ COVID-19 У ПАЦИЕНТА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА (г. Новокузнецк, Россия)	с. 143

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Madinabonu D. Salimova, Alina V. Atalyan, Yana G. Nadelyaeva, Irina N. Danusevich, Lyudmila M. Lazareva, Nadezhda A. Kurashova, Marina A. Darenskaya, Leonid F. Sholokhov, Maria A. Rashidova, Lilia V. Belenkaya, Irina Y. Egorova, Natalia I. Babaeva, Larisa V. Suturina CERULOPLASMIN AND COMPLEMENT C3 ARE MARKERS OF DIMINISHED OVARIAN RESERVE IN PREMENOPAUSAL WOMEN (Irkutsk, Russia)	p. 8
Anastasia S. Sosnina, Irina V. Tarasova, Irina D. Syrova, Olga V. Maleva, Olga A. Trubnikova, Olga L. Barbarash LONG-TERM CHANGES IN COGNITIVE STATUS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY (Kemerovo, Russia)	p. 21
Tatiana E. Belokrinskaya, Natalia I. Frolova, Kristina A. Kargina, Evgenia A. Shametova, Maria I. Chuprova, Kristina A. Rodionova COVID-19 PANDEMIC IN LOW-RISK PREGNANT WOMEN IN 2020-2022: DISEASE CONFOUNDERS AND CLINICAL CHARACTERISTICS (Chita, Russia)	p. 32
Margarita V. Novoselova, Nikolay Yu. Potseluev, Elena B. Brusina CURRENT APPROACHES TO MODELING OF EPIDEMIC PROCESS OF NON-POLIO ENTEROVIRUS INFECTIONS (Kemerovo, Russia; Barnaul, Russia)	p. 43
Svetlana A. Smakotina, Tatiana O. Koroleva ASSOCIATION OF ATTITUDE TO ILLNESS WITH ADHERENCE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS (Kemerovo, Russia)	p. 54
Svetlana A. Rudakova, Olga E. Teslova, Nadia E. Mutalinova, Yulia F. Kuzmenko, Sergey V. Strek, Natalia A. Penyevskaya, Nikolay V. Rudakov MOLECULAR GENETIC SURVEILLANCE BASED ON THE IDENTIFICATION OF BORRELIA IN IXODID TICKS (Omsk, Russia)	p. 63
Nikita A. Shabaldin, Andrey V. Shabaldin, Dmitry A. Plokhikh, Anna V. Sinitskaya, Rinat A. Mukhamadiyarov, Leo A. Bogdanov STRUCTURAL EXAMINATION OF EXPERIMENTAL FEMORAL HEAD AVASCULAR NECROSIS (Kemerovo, Russia)	p. 71
Alexey V. Frolov, Nikita I. Zagorodnikov, Roman S. Tarasov, Sergey V. Ivanov, Leonid S. Barbarash USE OF INTERNAL THORACIC ARTERY AS A CONDUIT PROTECTS CORONARY ARTERY IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY (Kemerovo, Russia)	p. 80
Vitaliy B. Tskhay, Gulnar T. Mikailly, Irina I. Tskhay SHORT- AND LONG-TERM RESULTS OF ORGAN-SPARING SURGERY IN PATIENTS WITH SEVERE DIFFUSE ADENOMYOSIS AT PERIMENOPAUSAL TRANSITION (Krasnoyarsk, Russia)	p. 93
REVIEW ARTICLES	
Valery I. Podoluzhnyi, Andrey B. Startsev, Igor A. Radionov ACUTE MESENTERIC ISCHAEMIA: A CONTEMPORARY VIEW (Kemerovo, Russia)	p. 101
Kristina V. Marochko, Yana A. Parfenova, Natalia V. Artymuk, Oksana N. Novikova, Dmitriy E. Beglov USE OF PESSARY FOR CERVICAL INSUFFICIENCY: A DISCUSSION (Kemerovo, Russia)	p. 109
LECTURES	
Zhanna V. Gudinova, Lidia V. Demakova STATISTICAL ANALYSIS OF MEDICAL DATA: DESCRIPTIVE STATISTICS AND GROUP COMPARISON (Omsk, Russia)	p. 119
DISCUSSIONS	
Olga L. Barbarash, Vasiliy V. Kashtalov NON-ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: RESULTS OF 2021-2022 (Kemerovo, Russia)	p. 132
CASE REPORTS	
Georgy K. Zoloev, Andrey A. Kosovskikh, Olga V. Rudenkova, Zhanna V. Pikelgaupt, Veronika V. Manzhos, Kirill V. Cherevatenko A CLINICAL CASE OF COVID-19 IN A PATIENT WITH HODGKIN LYMPHOMA AND BRAIN DAMAGE (Novokuznetsk, Russia)	p. 143

Уважаемые коллеги!

Сердечно-сосудистые заболевания – одна из лидирующих причин смертности населения в современном мире. Этой проблеме посвящен обзор новых согласительных документов и клинических рекомендаций по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST. Авторы других исследований публикуют результаты изучения отдаленных изменений когнитивного статуса пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после проведения коронарного шунтирования, оценивают коронаропротективную роль внутренней грудной артерии в морфофункциональной системе «конduit-артерия».

Значительная часть публикаций посвящена COVID-19. На страницах этого номера изложены современные представления об уровне заболеваемости, этиологии, симптомах, параклинической диагностике и лечении острой мезентериальной ишемии, частота которой существенно возросла в период пандемии COVID-19. Обсуждаются особенности COVID-19 у беременных, публикуется клинический случай COVID-19 у пациента с лимфомой Ходжкина и поражением головного мозга.

В других публикациях рассматриваются современные возможности создания моделей прогнозирования заболеваемости энтеровирусными (неполио) инфекциями, обсуждается проблема совершенствования тактики экстренных диагностических и профилактических мероприятий клещевых инфекций на основе молекулярно-генетических методов индикации и идентификации возбудителей.

Современное развитие оперативной гинекологии имеет чётко выраженную тенденцию к максимально возможному органосохраняющему лечению. В одной из статей представлены отдалённые результаты изучения эффективности органосберегающего оперативного лечения пациенток с тяжёлыми формами аденомиоза, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте.

Обсуждаются маркёры снижения показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста, меры профилактики преждевременных родов.

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



УДК 618.111-007.1:618.179

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-8-20>

ЦЕРУЛОПЛАЗМИН И КОМПЛЕМЕНТ С3 КАК МАРКЕРЫ СНИЖЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

САЛИМОВА М.Д.*, АТАЛЯН А.В., НАДЕЛЯЕВА Я.Г., ДАНУСЕВИЧ И.Н., ЛАЗАРЕВА Л.М., КУРАШОВА Н.А., ДАРЕНСКАЯ М.А., ШОЛОХОВ Л.Ф., РАШИДОВА М.А., БЕЛЕНЬКАЯ Л.В., ЕГОРОВА И.Ю., БАБАЕВА Н.И., СУТУРИНА Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

Резюме

Цель. Установить пороговые значения концентраций церулоплазмينا и комплемента С3, диагностически значимые относительно снижения количества антральных фолликулов (КАФ) и антимюллерового гормона (АМГ) у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись женщины в возрасте 18–40 лет, проходившие ежегодный профилактический медицинский осмотр по месту работы в 2017–2019 гг. в Иркутской области и Республике Бурятия. Критериям включения соответствовали 864 из 1120 женщин, приглашенных в исследование (средний возраст – 31,70±5,14 года). Обязательным критерием включения в группу женщин со сниженным овариальным резервом являлось наличие ≤ 5 антральных фолликулов в каждом яичнике. Критерием снижения уровня АМГ считали его концентрации < 1,2 нг/мл. 112 участниц вошли в группу со сниженным овариальным резервом, 752 составили группу сравнения. Используются клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования и методы статистического анализа. Из инструментальных методов исследования было использовано ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, лабораторные методы включали исследование концентраций АМГ, пролактина, гонадотропинов, ингибина В и эстрадиола с применением иммуноферментного анализа (ИФА), а также определение концентраций комплемента С3 и церулоплазмينا

с использованием иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. С помощью ROC-анализа установлен пороговый уровень комплемента С3 для женщин с снижением КАФ (≤5) – 894 (867; 1355.5) мг/мл AUC: 0.769 (0.635; 0.904), а для снижения АМГ (<1,2 нг/мл) – 981.5 (916.5; 1467.5) мг/мл AUC: 0.62 (0.493; 0.746). Для церулоплазмينا пороговые значения составили: 1.745 (1.625; 1.975) мг/мл AUC: 0.859 (0.759; 0.96) при снижении КАФ (≤5) и 1.975 (1.665; 2.15) мг/мл AUC: 0.662 (0.542; 0.782) при снижении АМГ.

Заключение. Установлены пороговые значения концентраций биохимических маркеров – комплемента С3 и церулоплазмينا, ассоциированные со снижением параметров овариального резерва – КАФ и АМГ в восточно-сибирской популяции женщин репродуктивного возраста. Полученные данные позволяют использовать данные маркеры для выявления ранних проявлений снижения овариального резерва (СОР) до формирования клинически выраженной преждевременной овариальной недостаточности.

Ключевые слова: снижение овариального резерва, количество антральных фолликулов, КАФ, АМГ, церулоплазмин, комплемент С3

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Салимова М.Д., Аталян А.В., Надеяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Курашова Н.А., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Егорова И.Ю., Бабаева Н.И., Сутурина Л.В. Церулоплазмин и комплемент С3 как маркеры снижения показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста.

Фундаментальная и клиническая медицина. 2023;8(1): 8-20 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-8-20>

*Корреспонденцию адресовать:

Салимова Мадинабону Долимжон кизи, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, E-mail: madinohka.salimova@mail.ru

© Салимова М.Д. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CERULOPLASMIN AND COMPLEMENT C3 ARE MARKERS OF DIMINISHED OVARIAN RESERVE IN PREMENOPAUSAL WOMEN

MADINABONU D. SALIMOVA¹ *, ALINA V. ATALYAN, YANA G. NADELYAEVA, IRINA N. DANUSEVICH, LYUDMILA M. LAZAREVA, NADEZHDA A. KURASHOVA, MARINA A. DARENKAYA, LEONID F. SHOLOKHOV, MARIA A. RASHIDOVA, LILIA V. BELENKAYA, IRINA Y. EGOROVA, NATALIA I. BABAIEVA, LARISA V. SUTURINA¹

Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To establish cut-off values for the concentrations of complement C3 and ceruloplasmin, diagnostic markers of reduced antral follicle count (AFC) and anti-Müllerian hormone (AMH) which both indicate diminished ovarian reserve, in women of reproductive age.

Materials and Methods. Here we enrolled 864 women (18-40 years of age, average age 31.70 ± 5.14 years) who underwent an annual medical examination in 2017–2019 in the Irkutsk Region and the Republic of Buryatia. Reduced AFC was defined as ≤ 5 antral follicles in each ovary at pelvic ultrasound examination whilst reduced AMH was defined as < 1.2 ng/mL. In total, 112 women had reduced ovarian reserve and 752 were included into the control group. In addition to AMH, we also measured serum prolactin, gonadotropins, inhibin B, estradiol, complement C3, and ceruloplasmin using enzyme-linked immunosorbent assay. The cut-off values were determined by plotting a receiver operating characteristic (ROC) curve and calculating the area under the curve (AUC).

Results. The cut-off level of complement C3 was 894 (867; 1355.5) mg/mL [AUC: 0.769 (0.635; 0.904)] in women with reduced AFC (≤ 5) and 981.5 (916.5; 1467.5) mg/mL [AUC: 0.62 (0.493; 0.746)] in women with reduced AMH (< 1.2 ng/mL). The cut-off level of ceruloplasmin was 1.745 (1.625; 1.975) mg/mL [AUC: 0.859 (0.759; 0.96)] in women with reduced AFC (≤ 5) and 1.975 (1.665; 2.15) mg/mL, [AUC: 0.662 (0.542; 0.782)] in women with reduced AMH (< 1.2 ng/mL).

Conclusion. We have established the cut-off values for the serum complement C3 and ceruloplasmin in women with reduced AFC and AMH, indicators defining diminished ovarian reserve in women of reproductive age.

Keywords: diminished ovarian reserve, antral follicle count, AFC, AMH, complement C3, and ceruloplasmin.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Madinabonu D. Salimova, Alina V. Atalyan, Yana G. Nadelyaeva, Irina N. Danusevich, Lyudmila M. Lazareva, Nadezhda A. Kurashova, Marina A. Darenskaya, Leonid F. Sholokhov, Maria A. Rashidova, Lilia V. Belenkaya, Irina Y. Egorova, Natalia I. Babaeva, Larisa V. Suturina. Ceruloplasmin and complement C3 are markers of diminished ovarian reserve in premenopausal women. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 8-20 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-8-20>

*Corresponding author:

Dr. Madinabonu D. Salimova, 16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation, E-mail: madinochka.salimova@mail.ru
© Madinabonu D. Salimova, et al.

Введение

Актуальность проблемы снижения овариального резерва (ОАР) определяется современными тенденциями к поздней реализации репродуктивной функции и снижению рождаемости, которые наблюдаются в развитых странах, а также отдалёнными последствиями дефицита эстрогенов [1–3]. Овариальный резерв ха-

рактеризуется запасом в яичниках фолликулов, способных нормально развиваться и овулировать созревшей яйцеклеткой под влиянием естественной или искусственной гормональной стимуляции. Овариальная недостаточность представляет собой континуум нарушений функции яичников, а не конкретное дихотомическое состояние. Она бывает переходящей или

прогрессирующей и обычно приводит к бесплодию и возможной преждевременной менопаузе [4]. СОР может развиваться из-за хромосомных и генетических аномалий, аутоиммунной патологии, влияния факторов окружающей среды или инфекционно-токсических агентов. Чаще всего она бывает идиопатической или ятрогенной (после хирургических вмешательств на яичниках). Женщины со сформировавшейся преждевременной овариальной недостаточностью обычно наблюдаются по поводу нарушений менструального цикла или бесплодия и часто страдают от симптомов гипозестрогении. Они имеют повышенный риск ассоциированных с дефицитом эстрогена заболеваний и состояний (нарушение эндотелиальной функции; ишемическая болезнь сердца и риски, связанные с ней; высокая частота переломов на фоне остеопороза; нарушение когнитивной функции; снижение качества сексуальной жизни), и увеличение вероятности преждевременной смертности [5–8].

В настоящее время основными индикаторами овариального резерва, широко используемыми в клинической практике, являются фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол (Е2), антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В и количество антральных фолликулов (КАФ) [9]. АМГ и КАФ в последнее время считаются наиболее перспективными маркерами оценки овариального резерва с учётом их высокой чувствительности и специфичности в прогнозировании реакции яичников при проведении стимуляции овуляции, с хорошей межцикловой надёжностью [1], тогда как ингибин В, секретруемый в основном антральными фолликулами, является маркером активности яичников, а не овариального резерва [10, 11], а ФСГ повышается уже при сформировавшейся овариальной недостаточности [1]. Критериями сниженного овариального резерва считают наличие ≤ 5 антральных фолликулов в каждом яичнике, а также снижение уровня АМГ $< 1,2$ нг/мл [12]. На ранних этапах снижение овариального резерва (по КАФ) может регистрироваться при и нормальных значениях АМГ [13]. Новейшие исследования в области протеомики репродуктивных нарушений продемонстрировали роль глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), церулоплазмينا и комплемента С3 как потенциальных маркеров преждевременной овариальной недостаточности [14]. Однако имеющиеся данные об участии этих белков

в развитии СОР получены преимущественно в госпитальных выборках – при бесплодии или в постменопаузе, что определяет необходимость дальнейших исследований [15;16].

Таким образом, принимая во внимание современные тенденции к поздней реализации репродуктивной функции, наблюдаемые в развитых странах, а также отдалённые последствия дефицита эстрогенов, можно считать, что СОР становится всё более актуальной проблемой, а ранняя диагностика является необходимым условием своевременного использования овариального резерва и сохранения репродуктивной функции.

Цель исследования

Установить пороговые значения концентраций церулоплазмينا и комплемента С3, диагностически значимые относительно снижения количества антральных фолликулов (КАФ) и антимюллерового гормона (АМГ) у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Проведено кросс-секционное исследование женщин в возрасте 18-40 лет, проходивших ежегодный профилактический медицинский осмотр по месту работы в период с мая 2017 г. по декабрь 2019 г. в Иркутской области и Республике Бурятия. Лабораторные исследования проведены на базе отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск).

Из 1120 женщин репродуктивного возраста, подлежащих ежегодному профилактическому осмотру по месту работы, в исследовании приняли участие 864 женщины, которые соответствовали следующим критериям включения: подписание информированного согласия, возраст от 18 до 40 лет, готовность соблюдать все процедуры исследования, доступность в течение всего периода исследования. Критериями исключения были: отказ от участия; текущая беременность и лактация; текущий прием гормональных контрацептивов; отказ от УЗИ ОМТ; овариоэктомиа.

Обязательным критерием включения в группу женщин со сниженным овариальным резервом являлось наличие ≤ 5 антральных фолликулов в каждом яичнике. Критерием снижения уровня АМГ считали его концентрации $< 1,2$ нг/мл [12].

Критериями диагностики преждевременной недостаточности яичников были: олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4 месяцев, уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в двух исследованиях с интервалом не менее 4 недель [1].

После оценки критериев включения и исключения были выявлены женщины со снижением овариального резерва (n=112), в том числе – с преждевременной овариальной недостаточностью (n=2). В группу сравнения (n=752) вошли участницы исследования, не имеющие верифицированного снижения овариального резерва по КАФ.

Методы исследования включали анкетный опрос, общеклиническое обследование, гинекологическое исследование, лабораторные, инструментальные методы обследования.

Клинико-anamnestические данные оценивали при помощи специального опросника, включающего следующие разделы: общая часть (социо-демографические данные – возраст, национальность, образование, семейное положение и т.д.); характеристику общего самочувствия, наличие жалоб и сопутствующих заболеваний; приём лекарственных и гормональных препаратов; хирургический анамнез; гинекологический анамнез (возраст менархе, характер менструального цикла, метод контрацепции, паритет, наличие заболеваний). Объективный осмотр включал измерение роста, веса, объёма талии и бёдер, осмотр кожных покровов, оценку подкожно-жирового слоя, пальпацию лимфатических узлов и осмотр молочных желёз, расчёт индекса массы тела (ИМТ – отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведённой в квадрат (кг/м²), Brey G., 1978).

Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза на аппарате Mindray M7 (Китай) с подсчётом антральных фолликулов размером менее 10 мм. В качестве материала для гормональных и биохимических исследований использовали сыворотку крови, взятой утром натощак. Определение концентраций пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерового гормона (АМГ), ингибина В проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор Био» (Россия) и Beckman Coulter (США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio-Tek Instruments, США), концентраций эстрадиола (Е2) – с применением

тест-систем Хема (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США). Для определения комплемента С3 и церулоплазмينا в плазме крови использовали метод иммуноферментного анализа с помощью тест систем AssayMax Human Complement С3 (США) и Human Ceruloplasmin ELISA Kit (США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США).

Расчёт объёма выборки произведён с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2.

Данные, выраженные в непрерывных шкалах, представлены средним арифметическим (М) и стандартным отклонением (SD) в случае, когда распределение случайной величины близко к Гауссову распределению и медианой (Me) и интерквартильным размахом (IQR) в случае несимметричного распределения случайной величины [17]. Для определения близости распределения случайных величин к Гауссовой кривой использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Частоты выражены в абсолютных и относительных величинах. Для проверки статистической гипотезы об эквивалентности по расположению двух генеральных совокупностей для независимых случайных выборок, использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости определен значением 0,05. Для вычисления точки отсечения по указанному классификатору (сниженный овариальный резерв, сниженный уровень АМГ) был использован ROC-анализ. Построены серии ROC-кривых, вычисляли 95% доверительный интервал для точки отсечения и площадь под кривой (AUC). Анализ данных проводился с использованием пакета pROC и базовых функций языка R, версии 3.6.0.

При выполнении работы руководствовались принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

При проведении кросс-секционного исследования частота встречаемости снижения овариального резерва по данным УЗИ ОМТ

Таблица 1.
Сравнение основных антропометрических параметров женщин с КАФ ≤ 5 и больше 5

Table 1.
Anthropometric parameters in women with AFC ≤ 5 and > 5

Параметр <i>Parameters</i>	Женщины с КАФ > 5 , n=752 <i>Women with AFC > 5, n = 752</i>	Женщины с КАФ ≤ 5 , n=112 <i>Women with AFC ≤ 5, n = 752</i>	P
	M \pm SD или Me (IQR)		
Возраст, лет <i>Age, years</i>	31,16 \pm 5,12	35,16 \pm 3,70	0,001 ²
Рост, см <i>Height, cm</i>	163,46 \pm 6,12	162,31 \pm 6,16	0,041 ²
Масса тела, кг <i>Weight, kg</i>	64,00 (56,90 - 74,40)	66,65 (56,40 - 76,95)	0,325 ¹
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	24,02 (21,19 - 27,72)	25,27 (20,85 - 28,99)	0,175 ¹
Окружность талии, см <i>Waist circumference, cm</i>	74,00 (67,00 - 83,00)	78,00 (68,50 - 85,50)	0,033 ¹
Окружность бедер, см <i>Hip circumference, cm</i>	98,66 \pm 9,56 97,00 (92,00 - 104,00)	99,98 \pm 9,84 98,00 (93,00 - 105,50)	0,217 ¹
АД систол., мм рт.ст. <i>Systolic blood pressure, mmHg</i>	120,37 \pm 12,27	122,92 \pm 17,16	0,081 ²
АД диастол., мм рт.ст. <i>Diastolic blood pressure, mmHg</i>	77,45 \pm 9,55	78,87 \pm 10,54	0,096 ²
Процент жира, % <i>Body fat percentage, %</i>	35,20 (28,70 - 41,70)	37,00 (29,75 - 43,60)	0,165 ¹
Висцеральный жир, % <i>Visceral fat, %</i>	5,00 (4,00 - 7,00)	6,00 (4,00 - 7,00)	0,011 ¹
Количество антральных фолликулов в правом яичнике <i>Antral follicles count, the right ovary</i>	8,00 (6,00 - 10,00)	5,00 (4,00 - 5,00)	0,001 ¹
Количество антральных фолликулов в левом яичнике <i>Antral follicles count, the left ovary</i>	7,00 (6,00 - 10,00)	4,00 (3,50 - 5,00)	0,001 ¹

Примечание: ¹U-критерий Манна-Уитни; ²t-критерий Стьюдента.

Note: ¹U – Mann-Whitney U-test; ²Student t-test.

с использованием общепринятых критериев оценки КАФ (≤ 5), составила 12,96% (112/864, средний возраст 35,16 \pm 3,70 лет) от общей популяции женщин, вошедших в исследование, при этом доля обследованных с АМГ $< 1,2$ нг/мл при снижении КАФ составляет 44%.

По результатам оценки объективных и основных клинико-лабораторных параметров, женщины из группы со сниженным овариальным резервом отличались от женщин с нормальным количеством антральных фолликулов (таблица 1). Женщины из основной группы (КАФ ≤ 5) были старше, имели различия в росте, окружности талии и количестве висцерального жира, что может указывать на начальные изменения метаболического обмена. Количество антральных фолликулов в обоих яичниках было значимо меньше, чем у женщин из группы сравнения ($p < 0,001$).

Поскольку, согласно литературным данным, АМГ является самым ранним предиктором уменьшения овариального резерва, и его значение не меняется во время менструального цикла, мы также оценили этот параметр. Среднее значение АМГ в группе с СОР приближается к пороговым значениям для исключения из программ ВРТ (таблица 2) в соответствии с приказом МЗ РФ 803н. В настоящее время ограничением для применения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) являются уменьшение резерва яичников (уровень антимюллера гормона менее 1,2 нг/мл, количество антральных фолликулов менее 5 всего в обоих яичниках). Уровень ФСГ в группе женщин со сниженным овариальным резервом составил 5,50 (3,90 – 7,80) МЕ/мл, что не выходит за пределы референтных значений.

Однако, по некоторым литературным данным, базальный уровень ФСГ более 7 МЕ/л связан с неблагоприятными изменениями маркеров сердечно-сосудистого риска [2]. Уровни пролактина, ФСГ, ЛГ в исследуемых группах были сопоставимы. Уровень эстрадиола, напротив, был несколько выше при снижении КАФ, что, по-видимому, объясняется наличием в группе женщин с активацией овариального стероидогенеза в ответ на начальные проявления повышения гонадотропной активности.

Ингибин В был закономерно снижен у женщин со сниженным овариальным резервом, и медиана его значений составляла 31,40 (6,80 – 82,10) пг/мл, против 91,20 (32,50 - 132,50) пг/мл в группе сравнения ($p < 0,001$). Кроме того, с меньшим количеством антральных фолликулов по данным УЗИ и снижением уровня АМГ были ассоциированы более высокие уровни биохимических маркеров воспаления - комплемента С3 и церулоплазмينا. Результаты представлены в **таблице 2**.

Параметр Parameters	Женщины с КАФ > 5, n = 752 Women with AFC > 5, n = 752	Женщины с КАФ ≤ 5, n = 112 Women with AFC ≤ 5, n = 112	p ^U
	Median (interquartile range)		
АМГ, нг/мл Anti-mullerian hormone, ng/mL	3,70 (2,10 - 6,30)	1,40 (0,60 - 2,30)	0,001
ФСГ, мМЕ/л Follicle-stimulating hormone, mIU/L	5,40 (3,80 - 7,00)	5,50 (3,90 - 7,80)	0,442
Пролактин, мЕд/л Prolactin, mU/L	315,00 (226,00 - 450,00)	348,00 (221,00 - 458,00)	0,772
ЛГ, мМЕ/мл Luteinizing hormone, mIU/mL	5,80 (3,60 - 9,40)	5,30 (3,20 - 8,30)	0,313
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/mL	0,28 (0,24 - 0,43)	0,50 (0,26 - 0,73)	0,002
Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/mL	91,20 (32,50 - 132,50)	31,40 (6,80 - 82,10)	0,001
Комплемент С3, мг/мл Complement C3, mg/mL	1006,00 (861,00 - 1256,00)	1298,00 (1108,00 - 1418,00)	0,001
Церулоплазмин, мг/мл Ceruloplasmin, mg/mL	1,62 (1,28 - 1,84)	2,14 (1,94 - 2,47)	0,001

Таблица 2. Сравнение основных гормональных и биохимических показателей в сравниваемых группах

Table 2. Hormonal and biochemical parameters in women with reduced AFC and AMH

Примечание: U – критерий Mann-Whitney, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Note: U – Mann-Whitney test, AMH – anti-Mullerian hormone, FSH – follicle-stimulating hormone, LH – luteinizing hormone.

С помощью ROC-анализа нами были установлены пороговые значения для концентраций комплемента С3 и церулоплазмينا, diagnosti-

чески значимых относительно снижения количества антральных фолликулов и АМГ (**рисунок 1, 2**).

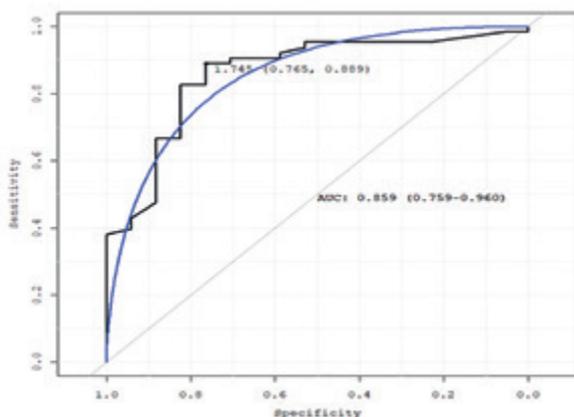


Рисунок 1.

Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения 95% ДИ для церулоплазмينا:

A – при снижении КАФ (Порог: 1.745 (1.625; 1.975); AUC: 0.859 (0.759; 0.96);
B – при снижении уровня АМГ (Порог: 1.975 (1.665; 2.15); AUC: 0.662 (0.542; 0.782))

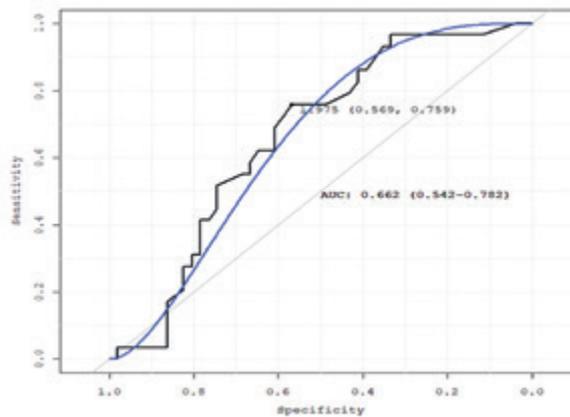


Figure 1.

ROC curves and 95% confidence intervals for ceruloplasmin:

A – at reduced antral follicle count [cut-off: 1.745 (1.625; 1.975); AUC: 0.859 (0.759; 0.960)]
B – at reduced serum anti-Mullerian hormone [cut-off: 1.975 (1.665; 2.15); AUC: 0.662 (0.542; 0.782)]

Как видно из рисунка 1, по данным ROC-кривой для церулоплазмينا более высокая значимость по AUC найдена относительно снижения КАФ ≤ 5 , тогда как для снижения АМГ зна-

чение AUC было существенно ниже. Соответственно значения церулоплазмينا $\geq 1,745$ мг/мл ассоциированы с большой вероятностью снижения КАФ.

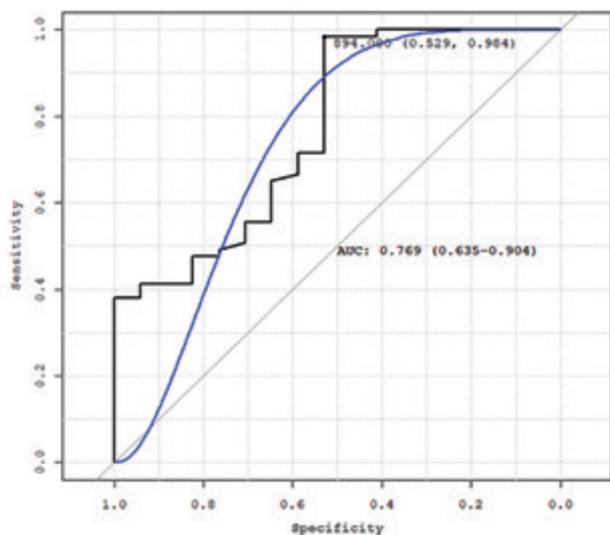


Рисунок 2.
Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения 95% ДИ для компонента С3:

А – при снижении КАФ (Порог: 894 (867; 1355.5); AUC: 0.769 (0.635; 0.904);
В – при снижении уровня АМГ (Порог: 981.5 (916.5; 1467.5); AUC: 0.62 (0.493; 0.746))

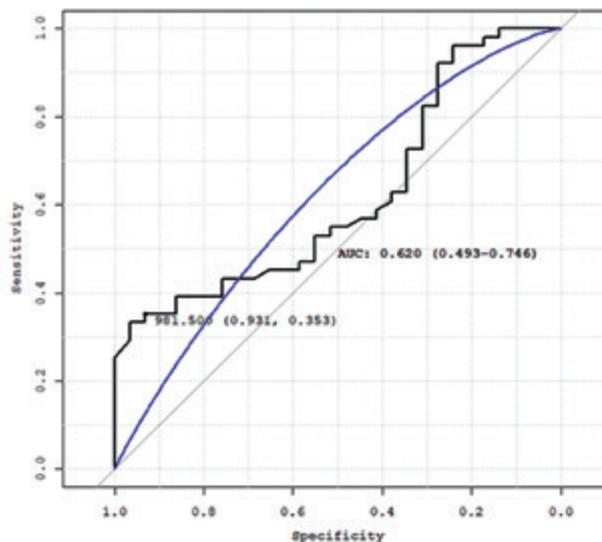


Figure 2.
ROC curves and 95% confidence intervals for complement component 3:

A – at reduced antral follicle count [cut-off: 894 (867; 1355.5); AUC: 0.769 (0.635; 0.904)]
B – at reduced serum anti-Müllerian hormone [cut-off: 981.5 (916.5; 1467.5); AUC: 0.62 (0.493; 0.746)]

Для компонента С3, по данным ROC-кривой, более высокий показатель AUC получен также относительно снижения КАФ ≤ 5 . При этом снижение КАФ можно предполагать при значениях компонента С3 ≥ 894 мг/мл.

Обсуждение

Согласно ранее проведённым исследованиям, частота встречаемости снижения КАФ как одного из признаков СОР варьирует от 5,6 до 35,1%, что остаётся предметом дискуссий [18–20]. В нашем исследовании снижение КАФ зарегистрировано у 112 из 864 женщин, что составило 12,96% от всех обследованных. Представленные данные получены в ходе кросс-секционного исследования, что существенно повышает ценность информации о биохимических маркерах, которые могут использоваться для раннего, доклинического выявления снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста.

Выбор дополнительных маркёров определялся полученными ранее научными данными. Всё больше исследований свидетельствует о том, что система компонента (СК) связана с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями,

которые, в свою очередь, являются поздними осложнениями эстроген-дефицитных состояний [21–28]. СК включает в себя ряд белков, имеющих основную роль во врожденном иммунитете и воспалительных реакциях. Комплемент С3 является центральным компонентом системы компонента (до 70% всех белков СК) и участвует как в классическом, так и в альтернативном пути его активации [29]. Активация последней продуцирует провоспалительные медиаторы, которые могут атаковать эндотелий и усиливать рекрутирование лейкоцитов в очаги воспаления. Так, повышенные уровни как С3, так и С4 были обнаружены при атеросклерозе, что свидетельствуют о потенциальной роли компонента С3 в стабилизации сформированного сгустка с гипофибринолитическими и протромботическими признаками [30–32]. Белок компонента С3 содержит эстроген-чувствительные элементы в промоторной области, при этом в более ранних исследованиях сообщалось, что уровень компонента С3 регулируется эстрадиолом и увеличивается после менопаузы, независимо от возраста, ИМТ и расы [33]. Потенциальная роль компонента С3 как биохимического маркера ПНЯ рассматривается и другими исследователями [34,35].

В нашем исследовании с использованием материала, полученного на популяционной выборке, с помощью ROC-анализа мы впервые определили пороговые уровни комплемента С3, ассоциированные со снижением овариального резерва: для женщин с снижением КАФ (≤ 5) – 894 (867; 1355.5) мг/мл, AUC: 0.769 (0.635; 0.904), а для снижения АМГ ($< 1,2$ нг/мл) – 981.5 (916.5; 1467.5) мг/мл с менее значимым AUC: 0.62 (0.493; 0.746).

Церулоплазмин является основным медьсодержащим белком плазмы человека. Основной функцией является окисление железа (Fe) из состояния Fe^{2+} в состояние Fe^{3+} , что позволяет Fe связываться с трансферрином и транспортироваться в кровотоке [36]. Снижение его уровня является характерным признаком болезни Вильсона (БВ), наследственного заболевания, связанного с мутациями в гене *ATP7B*. Белок *ATP7B* представляет собой АТФазу Р-типа, участвующую в транспорте меди. Мутации в *ATP7B* могут привести к накоплению меди, особенно в печени и нервной системе, и развитию печеночных, неврологических и/или психических заболеваний [37, 38]. Другие нарушения, связанные со снижением концентрации церулоплазмينا, включают болезнь Менкеса (из-за мутаций в гене *ATP7A*), а также мутации в гене *CERU*, наблюдаемые при ацерулоплазминемии [39,40]. И, наоборот, повышенные концентрации *CERU* могут быть связаны с острофазовыми реакциями и клиническими сценариями повышения уровня эстрогенов, такими как беременность или использование оральных контрацептивов. Под влиянием эстрогенов повышается концентрация белков, связывающих медь и железо. По данным некоторых исследований, уровень церулоплазмينا высок в сыворотке женщин с бесплодием [41–43]. Поскольку изменения концентрации церулоплазмينا, вероятно, влияют на концентрации эстрогена, предполагается, что есть возможность его использования в качестве диагностического маркера ПНЯ [44–46]. Церулоплазмин обладает активностью ферроксидазы, купроксидазы, катализирующая Cu^{+} окисление, супероксиддисмутазы, глутатион-связанной пероксидазы и NO-оксидазы, соответственно он активно препятствует образованию и устойчивости свободных радикалов, роль которых неоднократно демонстрировалась при репродуктивных нарушениях. Эти свойства делают его эффективным

антиоксидантом, предотвращающим окислительные процессы, повреждение белков и липидов. Плазменные концентрации церулоплазмينا могут увеличиваться при воспалении с 3 до 10 мкМ, что указывает на его роль в регуляции воспалительных реакций [47–53].

Полученные нами результаты по определению пороговых значений церулоплазмينا продемонстрировали его связь со снижением КАФ при концентрациях ≥ 1.745 (1.625; 1.975) мг/мл с AUC: 0.859 (0.759; 0.96). Для снижения АМГ установлено пороговое значение церулоплазмينا ≥ 1.975 (1.665; 2.15) мг/мл с меньшей величиной AUC: 0.662 (0.542; 0.782).

Всё вышеизложенное подчеркивает связь комплемента С3 и церулоплазмينا со снижением овариального резерва. Это может быть полезным для разработки алгоритма выявления женщин с повышенным риском снижения овариального резерва для обеспечения реализации репродуктивного потенциала до появления жалоб.

Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, Lee DH и др. с помощью изучения протеомики обнаружили 5 белков, связанных с репродуктивной системой: фибриноген α , фибриноген β и ГСПГ (глобулин связывающий половые гормоны), церулоплазмин, комплемент С3. Концентрация данных белков была выше в плазме пациентов с преждевременной недостаточностью яичников [14]. Однако в данной работе не оценивалась роль церулоплазмينا и комплемента С3 на доклиническом этапе снижения овариального резерва. Необходимость поиска новых биомаркёров для прогноза преждевременного снижения овариальной функции подчёркивается и другими авторами [16].

Заключение

Результаты проведённого исследования позволили установить пороговые значения концентраций биохимических маркёров – комплемента С3 и церулоплазмينا, ассоциированных со снижением параметров овариального резерва – КАФ и АМГ в восточно-сибирской популяции женщин репродуктивного возраста. Полученные данные позволяют использовать данные маркёры для выявления ранних проявлений СОР до формирования клинически выраженной преждевременной овариальной недостаточности и её метаболических последствий.

Литература :

- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- Салимова М.Д., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н. Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020;5(6):42-50 <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.5>
- Liao DYA Federated Blockchain Approach for Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Smart Cities. *Smart Cities*. 2022;5(2):583-607. <https://doi.org/10.3390/smartcities5020031>
- Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, Qin Y. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:601752. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.601752>
- Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A; collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):178-186. <https://doi.org/10.1177/2047487314556004>
- Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, Pięta W, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(3):105-108. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78550>
- Татарчук Т.Ф., Косой Н.В., Тутченко Т.Н. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз. *Репродуктивная эндокринология*. 2017;34:16-22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.16-22>
- Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А., Позднякова А.А., Марченко Л.А. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века. *Акушерство и гинекология*. 2013;12:16-21.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093>
- Yding AC. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(1):16-24. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw070>
- Позднякова А.А., Жахур Н.А., Ганичкина М.Б., Марченко Л.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство и гинекология*. 2015;7:26-32.
- Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. Ссылка активна на 16.02.2023.* <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-ZHenskoe-besplodie.pdf>
- Roque M, Naahr T, Esteves SC, Humaidan P. The POSEIDON stratification — moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):282-292. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200100>
- Lee DH, Pei CZ, Song JY, Lee KJ, Yun BS, Kwack KB, Lee EI, Baek KH. Identification of serum biomarkers for premature ovarian failure. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2019;1867(3):219-226. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2018.12.007>
- Hussein RAM, Al-Salih RM, Ali SAR. A study of prolactin, thyroid stimulating hormones, malondialdehyde and ceruloplasmin levels in infertile women, in Thi-Qar governorate/Iraq. *Thi-Qar Medical Journal*. 2017;14(2):14-21. <https://doi.org/10.32792/utq/utqjmed/14/2/2/0>
- Kabodmehri R S, Seyedeh S, Zahra G G, Nasrin. The need to identify novel biomarkers for prediction of premature ovarian insufficiency (POI). *Middle East Fertility Society Journal*. 2022;27(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s43043-022-00100-y>
- Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине*. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2022. 480 с.
- Vincent AJ, Laven JS. Early menopause/premature ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2020;38(4-05):235-236. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722924>
- Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, Shoham Z. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(6):581-592. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.03.002>
- Салимова М.Д.К., Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Новикова Е.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Сутурина Л.В. Клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование. *Экология человека*. 2022;29(8):587-597. <https://doi.org/10.17816/humeco106718>
- Salimova M, Danusevich I, Nadeliaeva I, Lazareva L, Suturina L. Metabolic disorders in women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2021;152:77-78. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.035>
- Nadeliaeva I, Danusevich I, Lazareva L, Ievleva K, Lizneva D, Suturina L. Perimenopause and menopause in the Siberian population: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2021;152:82-83. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.048>
- Onat A, Uzunlar B, Hergenç G, Yazici M, Sari I, Uyarel H, Can G, Sansoy V. Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108(2):129-35. <https://doi.org/10.1042/CS20040198>
- Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2348-2354. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.10.2348>
- Bhakdi S, Lackner KJ, Han SR, Torzewski M, Husmann M. Beyond cholesterol: the enigma of atherosclerosis revisited. *Thromb Haemost*. 2004;91(4):639-645. <https://doi.org/10.1160/th03-12-0733>
- Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91(4):2812-2891. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000029784.15893.10>
- Muscari A, Bozzoli C, Puddu GM, Sangiorgi Z, Dormi A, Rovinetti C, Descovich GC, Puddu P. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med*. 1995;98(4):357-364. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80314-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80314-3)
- Széplaki G, Prohászka Z, Dúba J, Rugonfalvi-Kiss S, Karádi I, Kókai M, Kramer J, Füst G, Kleiber M, Romics L, Varga L. Association of high serum concentration of the third component of complement (C3) with pre-existing severe coronary artery disease and new vascular events in women. *Atherosclerosis*. 2004;177(2):383-389. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.022>
- Mohebasab M, Eriksson O, Persson B, Sandholm K, Mohlin C, Huber-Lang M, Keating BJ, Ekdahl KN, Nilsson B. Current and Future Approaches for Monitoring Responses to Anti-complement Therapeutics. *Front Immunol*. 2019;10:2539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02539>
- Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Complement components, but not complement inhibitors, are upregulated in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1214-1219. <https://doi.org/10.1161/hq0701.092160>
- Hansson GK, Holm J, Kral JG. Accumulation of IgG and complement factor C3 in human arterial endothelium and atherosclerotic lesions. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1984;92(6):429-435. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1984.tb04424.x>
- Howes JM, Richardson VR, Smith KA, Schroeder V, Somani R, Shore A, Hess K, Ajjan R, Pease RJ, Keen JN, Standeven KF, Carter AM. Complement C3 is a novel plasma clot component with anti-fibrinolytic properties. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(3):216-225. <https://doi.org/10.1177/1479164111432788>
- Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521-574. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>
- El Khoudary SR, Shields KJ, Chen HY, Matthews KA. Menopause, complement, and hemostatic markers in women at midlife: the Study of Women's Health Across the Nation. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):54-58. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.039>
- Tepper PG, Randolph JF Jr, McConnell DS, Crawford SL, El Khoudary SR, Joffe H, Gold EB, Zheng H, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K.

- Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2872-2880. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1422>
36. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics.* 2016;8(9):887-905. <https://doi.org/10.1039/c6mt00103c>
 37. Yang Y, Hao W, Wei T, Tang L, Qian N, Yang Y, Xi H, Zhang S, Yang W. Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study. *Front Neurol.* 2022;13:1058642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1058642>
 38. Gupta A, Das S, Ray K. A glimpse into the regulation of the Wilson disease protein, ATP7B, sheds light on the complexity of mammalian apical trafficking pathways. *Metallomics.* 2018;10(3):378-387. <https://doi.org/10.1039/c7mt00314e>
 39. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet.* 2007;44(11):673-688. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.052746>
 40. Hunsaker JH, La'ulu SL, Wyness SP, Genzen JR. Lipemic interference of ceruloplasmin assays - An evaluation of lipid removal methods. *Clin Chim Acta.* 2018;480:71-78. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.01.037>
 41. Grebenkina LA, Darenskaya MA, Rashidova MA, Osipova EV, Lyubochko AS, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Analysis of proand anti-oxidant status in women with endocrine infertility. *International journal of biomedicine.* 2020;10(4):373-377. [https://doi.org/10.21103/article10\(4\)_oa8](https://doi.org/10.21103/article10(4)_oa8)
 42. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia.* 1994;50(7):626-640. <https://doi.org/10.1007/BF01952862>
 43. Pigatto PD, Soldarini A, Guzzi G. Copper metabolism and green serum during pregnancy. *Clin Biochem.* 2016;49(10-11):839-840. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.04.015>
 44. Hussein RAM, Al-Salih RM, Ali SAR. A study of prolactin, thyroid stimulating hormones, malondialdehyde and ceruloplasmin levels in infertile women, in Thi-Qar governorate/Iraq. *Thi-Qar Medical Journal.* 2017;14(2):14-21. <https://doi.org/10.32792/utq/utjmed/14/2/2/0>
 45. Kolesnikova L, Semenova N, Madaeva I, Suturina L, Solodova E, Grebenkina L, Darenskaya M. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas.* 2015;81(1):83-87. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.264>
 46. Clemente C, Russo F, Caruso MG, Giangrande M, Fanizza G, Di Leo A. Ceruloplasmin serum level in post-menopausal women treated with oral estrogens administered at different times. *Horm Metab Res.* 1992;24(4):19119-19123. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1003291>
 47. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem.* 1966;241(12):2746-2751
 48. Stoj C, Kosman DJ. Cuprous oxidase activity of yeast Fet3p and human ceruloplasmin: implication for function. *FEBS Lett.* 2003;554(3):422-426. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)01218-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)01218-3)
 49. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2012;32(1):58-66.
 50. Zhao XJ, Shiva S, Tejero J, Wang L, Wang J, Frizzell S. P63. Mechanisms for cellular nitrite formation: Role of ceruloplasmin and oxygen. *Nitric Oxide.* 2011;24:S38-S39. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.03.294>
 51. Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X, Yuditskaya S, Annajjhalah V, Miyajima H, Hogg N, Harris ZL, Gladwin MT. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol.* 2006;2(9):486-493. <https://doi.org/10.1038/nchembio813>
 52. Bakhautdin B, Febbraio M, Goksoy E, de la Motte CA, Gulen MF, Childers EP, Hazen SL, Li X, Fox PL. Protective role of macrophage-derived ceruloplasmin in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(2):209-219. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300694>
 53. Vasilyev VB. Looking for a partner: ceruloplasmin in protein-protein interactions. *Biomaterials.* 2019;32(2):195-210. <https://doi.org/10.1007/s10534-019-00189-1>

References:

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
2. Salimova MD, Nadelyaeva YaG, Danusevich IN. Modern concepts of clinical and diagnostic criteria for premature ovarian failure (literature review). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2020;5(6):42-50. (In Russ). <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.5>
3. Liao DYA Federated Blockchain Approach for Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Smart Cities. *Smart Cities.* 2022;5(2):583-607. <https://doi.org/10.3390/smartcities5020031>
4. Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, Qin Y. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:601752. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.601752>
5. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A; collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):178-186. <https://doi.org/10.1177/2047487314556004>
6. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, Pięta W, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(3):105-108. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78550>
7. 2017;34:16-22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.16-22>
8. Tatarchuk TF, Kosoi NV, Tutchenko TN. Premature ovarian insufficiency: a syndrome or diagnosis. *Reproductive Endocrinology.* 2017;(34):16-22. (In Russ). <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.16-22>
9. Tabeyeva GI, Shamilova NN, Zhakhur NA, Pozdnyakova AA, Marchenko LA. Premature ovarian failure is an enigma of the 21st century. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;12:16-21. (In Russ).
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e9-e17. 1 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093>
11. Yding AC. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(1):16-24. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw070>
12. Pozdnyakova AA, Zhakhur NA, Ganichkina MB, Marchenko LA. Novelty in the treatment of infertility in premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;7:26-32. (In Russ).
13. *Clinical recommendations – Female infertility – 2021-2022-2023 (06/24/2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian.* (In Russ). Available from: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.ZHenskoe-besplodie.pdf> Accessed: February 16, 2023.
14. Roque M, Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. The POSEIDON stratification — moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(2):282-292. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200100>
15. Lee DH, Pei CZ, Song JY, Lee KJ, Yun BS, Kwack KB, Lee EI, Baek KH. Identification of serum biomarkers for premature ovarian failure. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2019;1867(3):219-226. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2018.12.007>
16. Hussein RAM, Al-Salih RM, Ali SAR. A study of prolactin, thyroid stimulating hormones, malondialdehyde and ceruloplasmin levels in infertile women, in Thi-Qar governorate/Iraq. *Thi-Qar Medical Journal.* 2017;14(2):14-21. <https://doi.org/10.32792/utq/utjmed/14/2/2/0>
17. Kabodmehri R S, Seyedeh S, Zahra G G, Nasrin. The need to identify novel biomarkers for prediction of premature ovarian insufficiency

- (POI). *Middle East Fertility Society Journal*. 2022;27(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s43043-022-00100-y>.
17. Lang TA. *How to report statistics in medicine* 2nd ed. Philadelphia: American college of physicians, 2022. 480 p.
 18. Vincent AJ, Laven JS. Early menopause/premature ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2020;38(4-05):235-236. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722924>
 19. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, Shoham Z. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(6):581-592. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.03.002>
 20. Salimova MD, Danusevich IN, Nadelyaeva YG, Lazareva LM, Atalyan AV, Novikova EA, Sholokhov LF, Rashidova MA, Suturina LV. Clinical manifestations of decreased ovarian reserve in premenopausal women: a cross-sectional study. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(8):587-597. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/humeco106718>
 21. Salimova M, Danusevich I, Nadeliaeva I, Lazareva L, Suturina L. Metabolic disorders in women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2021;152:77-78. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.035>
 22. Nadeliaeva I, Danusevich I, Lazareva L, Ievleva K, Lizneva D, Suturina L. Perimenopause and menopause in the Siberian population: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2021;152:82-83. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.048>
 23. Onat A, Uzunlar B, Hergenç G, Yazici M, Sari I, Uyarel H, Can G, Sansoy V. Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108(2):129-35. <https://doi.org/10.1042/CS20040198>
 24. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2348-2354. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.10.2348>
 25. Bhakdi S, Lackner KJ, Han SR, Torzewski M, Husmann M. Beyond cholesterol: the enigma of atherosclerosis revisited. *Thromb Haemostasis*. 2004;91(4):639-645. <https://doi.org/10.1160/th03-12-0733>
 26. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91(4):2812-2891. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000029784.15893.10>
 27. Muscari A, Bozzoli C, Puddu GM, Sangiorgi Z, Dormi A, Rovinetti C, Descovich GC, Puddu P. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med*. 1995;98(4):357-364. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80314-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80314-3)
 28. Széplaki G, Prohászka Z, Dúba J, Rugonfalvi-Kiss S, Karádi I, Kókai M, Kramer J, Füst G, Kleiber M, Romics L, Varga L. Association of high serum concentration of the third component of complement (C3) with pre-existing severe coronary artery disease and new vascular events in women. *Atherosclerosis*. 2004;177(2):383-389. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.022>
 29. Mohebnasab M, Eriksson O, Persson B, Sandholm K, Mohlin C, Huber-Lang M, Keating BJ, Ekdahl KN, Nilsson B. Current and Future Approaches for Monitoring Responses to Anti-complement Therapeutics. *Front Immunol*. 2019;10:2539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02539>
 30. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Complement components, but not complement inhibitors, are upregulated in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1214-1219. <https://doi.org/10.1161/hq0701.092160>
 31. Hansson GK, Holm J, Kral JG. Accumulation of IgG and complement factor C3 in human arterial endothelium and atherosclerotic lesions. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1984;92(6):429-435. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1984.tb04424.x>
 32. Howes JM, Richardson VR, Smith KA, Schroeder V, Somani R, Shore A, Hess K, Ajjan R, Pease RJ, Keen JN, Standeven KF, Carter AM. Complement C3 is a novel plasma clot component with anti-fibrinolytic properties. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(3):216-225. <https://doi.org/10.1177/1479164111432788>
 33. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521-574. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>
 34. El Khoudary SR, Shields KJ, Chen HY, Matthews KA. Menopause, complement, and hemostatic markers in women at midlife: the Study of Women's Health Across the Nation. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):54-58. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.039>
 35. Tepper PG, Randolph JF Jr, McConnell DS, Crawford SL, El Khoudary SR, Joffe H, Gold EB, Zheng H, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2872-2880. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1422>
 36. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics*. 2016;8(9):887-905. <https://doi.org/10.1039/c6mt00103c>
 37. Yang Y, Hao W, Wei T, Tang L, Qian N, Yang Y, Xi H, Zhang S, Yang W. Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study. *Front Neurol*. 2022;13:1058642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1058642>
 38. Gupta A, Das S, Ray K. A glimpse into the regulation of the Wilson disease protein, ATP7B, sheds light on the complexity of mammalian apical trafficking pathways. *Metallomics*. 2018;10(3):378-387. <https://doi.org/10.1039/c7mt00314e>
 39. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet*. 2007;44(11):673-688. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.052746>
 40. Hunsaker JH, La'ulu SL, Wyness SP, Genzen JR. Lipemic interference of ceruloplasmin assays - An evaluation of lipid removal methods. *Clin Chim Acta*. 2018;480:71-78. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.01.037>
 41. Grebenkina LA, Darenskaya MA, Rashidova MA, Osipova EV, Lyubochko AS, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Analysis of proand antioxidant status in women with endocrine infertility. *International journal of biomedicine*. 2020;10(4):373-377. [https://doi.org/10.21103/article10\(4\)_oa8](https://doi.org/10.21103/article10(4)_oa8)
 42. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia*. 1994;50(7):626-640. <https://doi.org/10.1007/BF01952862>
 43. Pigatto PD, Soldarini A, Guzzi G. Copper metabolism and green serum during pregnancy. *Clin Biochem*. 2016;49(10-11):839-840. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.04.015>
 44. Hussein RAM, Al-Salih RM, Ali SAR. A study of prolactin, thyroid stimulating hormones, malondialdehyde and ceruloplasmin levels in infertile women, in Thi-Qar governorate/Iraq. *Thi-Qar Medical Journal*. 2017;14(2):14-21. <https://doi.org/10.32792/utq/utjmed/14/2/20>
 45. Kolesnikova L, Semenova N, Madaeva I, Suturina L, Solodova E, Grebenkina L, Darenskaya M. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2015;81(1):83-87. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.264>
 46. Clemente C, Russo F, Caruso MG, Giangrande M, Fanizza G, Di Leo A. Ceruloplasmin serum level in post-menopausal women treated with oral estrogens administered at different times. *Horm Metab Res*. 1992;24(4):19119-19123. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1003291>
 47. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem*. 1966;241(12):2746-2751
 48. Stoj C, Kosman DJ. Cuprous oxidase activity of yeast Fet3p and human ceruloplasmin: implication for function. *FEBS Lett*. 2003;554(3):422-426. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)01218-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)01218-3)
 49. Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Vlasov BY. Oxidative stress as nonspecific pathogenetic link of reproductive disorders (systematic review). *The Siberian scientific medical journal*. 2012;32(1):58-66. (In Russ).
 50. Zhao XJ, Shiva S, Tejero J, Wang L, Wang J, Frizzell S. P63. Mechanisms for cellular nitrite formation: Role of ceruloplasmin and oxygen. *Nitric Oxide*. 2011;24:S38-S39. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.03.294>
 51. Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X, Yuditskaya S, Annavajjhala V, Miyajima H, Hogg N, Harris ZL, Gladwin MT. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol*. 2006;2(9):486-493. <https://doi.org/10.1038/nchembio813>
 52. Bakhautdin B, Febbraio M, Goksoy E, de la Motte CA, Gulen MF, Childers EP, Hazen SL, Li X, Fox PL. Protective role of macrophage-derived ceruloplasmin in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(2):209-219. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300694>
 53. Vasilyev VB. Looking for a partner: ceruloplasmin in protein-protein interactions. *Biometals*. 2019;32(2):195-210. <https://doi.org/10.1007/s10534-019-00189-1>

Сведения об авторах

Салимова Мадинабону Долимжон кизи, младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-00032-1432-4239

Аталян Алина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: статистическая обработка данных, помощь в написании статьи.

ORCID: 0000-0002-3407-9365

Наделяева Яна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0002-5747-7315

Данусевич Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: набор и обследование пациентов, помощь в написании статьи.

ORCID: 0000-0002-8862-5771

Лазарева Людмила Михайловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0002-7662-8529

Курашова Надежда Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.

ORCID: 0000-0001-8591-8619

Даренская Марина Александровна, доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.

ORCID: 0000-0003-3255-2013

Шолохов Леонид Федорович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.

ORCID: 0000-0003-3588-6545

Рашидова Мария Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.

ORCID: 0000-0003-4730-5154

Authors

Dr. Madinabonu D. Salimova, MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-00032-1432-4239

Mrs. Alina V. Atalyan, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Socially Significant Reproductive Problems, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3407-9365

Dr. Iana G. Nadelyaeva, MD, PhD, Research Fellow, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-5747-7315

Prof. Irina N. Danusevich, MD, DSc, Head of the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8862-5771

Dr. Lyudmila M. Lazareva, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-7662-8529

Prof. Nadezhda A. Kurashova, DSc, Leading Research Fellow, Laboratory of Pathophysiology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the biochemical analysis.

ORCID: 0000-0001-8591-8619

Prof. Marina A. Darenskaya, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the biochemical analysis.

ORCID: 0000-0003-3255-2013

Dr. Leonid F. Sholokhov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the biochemical analysis.

ORCID: 0000-0003-3588-6545

Dr. Maria A. Rashidova, PhD, Research Fellow, Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the biochemical analysis.

ORCID: 0000-0003-4730-5154

Dr. Lilia V. Belenkaya, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-4904-3709

Бельнская Лилия Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0003-4904-3709

Егорова Ирина Юрьевна, аспирант лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0001-6847-9810

Бабаева Наталья Игоревна, аспирант лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0002-7604-6246

Сутурина Лариса Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования.

ORCID: 0000-0002-6271-7803

Статья поступила: 27.01.2023 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Dr. Irina Y. Egorova, MD, PhD Student, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-6847-9810

Dr. Natalia I. Babaeva, MD, PhD student, Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-7604-6246

Prof. Larisa V. Suturina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Reproductive Health, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-6271-7803

Received: 27.01.2023 г.

Accepted: 28.02.2023 г.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.831:616.1-052-06:616.379-008.64

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-21-31>

ОТДАЛЁННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

СОСНИНА А.С., ТАРАСОВА И.В.*, СЫРОВА И.Д., МАЛЕВА О.В., ТРУБНИКОВА О.А., БАРБАРАШ О.Л.

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

Резюме

Цель. Изучить отдалённые изменения когнитивного статуса пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа через 5–7 лет после проведения коронарного шунтирования (КШ).

Материалы и методы. В исследование были включены 47 пациентов мужского пола, поступивших в кардиологическое отделение для проведения коронарного шунтирования. Критерии включения: подписанное добровольное информированное согласие, возраст от 40 до 75 лет, мужской пол, планируемое КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК), праворуконость. Критерии исключения: патологические изменения головного мозга по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), хроническая ишемия головного мозга выше II степени, сумма баллов по шкале Бека более 16 баллов, по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 24 баллов и шкале Frontal Assessment Battery (FAB) менее 11 баллов, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II Б стадии и выше, хроническая обструктивная болезнь лёгких, онкопатология, заболевания и травмы головного мозга, любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. По результатам предоперационного обследования пациентов были выделены две группы: с наличием СД 2-го типа (n=21) и его отсутствием (n=26).

Результаты. Обнаружено, что через 5–7 лет после КШ у пациентов с СД 2-го типа произо-

шло снижение когнитивного статуса по шкале MMSE по сравнению с предоперационным уровнем (28,0 [27,0; 29,0] и 27,0 [26,0; 28,0], $p=0,04$). При этом при развитии умеренного когнитивного расстройства (УКР) у пациентов с СД 2-го типа отношение шансов (ОШ) составило 1,92 (95 % ДИ=1,09-3,37; $Z=2,26$, $p=0,02$). Пациенты с СД 2-го типа имели худшие показатели психомоторных и исполнительных функций (нейродинамика) как исходно, так и через 5–7 лет после КШ ($p\leq 0,05$). Через 5–7 лет после КШ только у пациентов с СД 2-го типа обнаружены корреляции между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и когнитивными показателями. Чем выше был уровень HbA1c, тем хуже были скоростные характеристики тестов исполнительных функций и показатели кратковременной памяти.

Заключение. Сохранение негативных изменений психомоторных и исполнительных функций у пациентов с СД 2-го типа продемонстрировано через 5–7 лет после проведения КШ. Вероятность снижения общего когнитивного статуса по сравнению с предоперационным уровнем у пациентов с СД 2-го типа была в 1,92 раза выше, чем у пациентов без СД. Уровень HbA1c имеет негативные ассоциации с показателями психомоторных и исполнительных функций в отдалённом периоде КШ.

Ключевые слова: когнитивный статус; сахарный диабет 2-го типа; коронарное шунтирование; отдалённый послеоперационный период.

Для цитирования:

Соснина А.С., Тарасова И.В., Сырова И.Д., Малева О.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Отдаленные изменения когнитивного статуса кардиохирургических пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 21-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-21-31>

*Корреспонденцию адресовать:

Тарасова Ирина Валерьевна, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы́й, д. 6, E-mail: taraiiv@ketcardio.ru
© Тарасова И.В. и др.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002

«Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш).

ORIGINAL RESEARCH**LONG-TERM CHANGES IN COGNITIVE STATUS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY**

Anastasia S. Sosnina, Irina V. Tarasova *, Irina D. Syrova, Olga V. Maleva, Olga A. Trubnikova, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russian Federation

English ►**Abstract**

Aim. To study long-term changes (5 to 7 years after coronary artery bypass graft (CABG) surgery) in cognitive status of patients with type 2 diabetes.

Materials and Methods. The study included 47 male patients admitted to the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases for the CABG surgery. Criteria of inclusion were signed informed consent, age from 40 to 75 years, male gender, planned on-pump CABG surgery, and right-handedness. Criteria of exclusion were brain pathology at multislice computed tomography, chronic cerebral ischemia grade II-IV, Beck Depression Inventory score > 16 points, the Mini-Mental State Examination (MMSE) score < 24 points and the Frontal Assessment Battery score < 11 points, arrhythmia, class IIB-IV chronic heart failure stage IIB, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, and past medical history of brain injury or stroke. Pre-operative examination of patients classified them into two groups: with (n = 21) and without (n = 26) type 2 diabetes mellitus (DM).

Results. 5-7 years after CABG surgery, patients with type 2 DM had a cognitive decline according to MMSE scale as compared to the preoperative level (28,0 [27,0; 29,0] and 27,0 [26,0; 28,0], p = 0.04). In keeping with these findings, odds ratio (OR) of mild cognitive impairment (MCI) in patients with type 2 DM was 1.92 (95% CI = 1.09-3.37, p = 0.02). Psychomotor and executive functions were reduced in patients with type 2 DM both at baseline and in particular 5-7 years after CABG (p ≤ 0.05). The correlation between glycated hemoglobin (HbA1c) and cognitive parameters were found only in patients with type 2 DM. Higher HbA1c level was also associated with deteriorated executive functions and short-term memory.

Conclusion. 5–7 years after CABG surgery, patients with type 2 DM suffer from a cognitive decline and reduced psychomotor and executive functions.

Keywords: cognitive status; type 2 diabetes mellitus; coronary artery bypass graft surgery; long-term postoperative period.

For citation:

Anastasia S. Sosnina, Irina V. Tarasova, Irina D. Syrova, Olga V. Maleva, Olga A. Trubnikova, Olga L. Barbarash. Long-term changes in cognitive status of patients with type 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass graft surgery. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 21-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-21-31>

***Corresponding author:**

Dr. Irina V. Tarasova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: taraiv@kemcardio.ru
©Irina V. Tarasova, et al.

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 Ba-

sic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0419-2022-0002 “Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbid conditions”.

Введение

Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа имеют более диффузные, сложные и быстро прогрессирующие формы атеросклероза по сравнению с пациентами без СД, что ассоциировано с увеличением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сопровождается повышенной смертностью [1]. В настоящее время коронарное шунтирование (КШ) остаётся основным методом реваскуляризации миокарда у пациентов с СД 2-го типа (BARI, 1996). Однако проведение операции в условиях искусственного кровообращения и общей анестезии в ряде случаев осложняется развитием неврологических проблем, среди которых наиболее частой (от 20 до 70% прооперированных пациентов) является послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) [2, 3]. Это состояние связано с нарушением процессов внимания, памяти и исполнительных функций и может проявляться как в виде кратковременной переходящей формы, так и сохраняться в отдалённом послеоперационном периоде [3, 4].

Установлено, что наличие СД 2-го типа является фактором риска развития сосудистой деменции и когнитивных расстройств [5, 6]. Предполагается, что когнитивные расстройства при СД развиваются как результат взаимодействия нескольких взаимосвязанных патогенетических факторов. Так, например, гипергликемия может вызывать повышение вязкости крови и диффузные повреждения мелких сосудов, что приводит к ишемии и гипоксии в тканях головного мозга [7, 8]. Наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентность, как было продемонстрировано в ряде исследований, ассоциированы с метаболическим синдромом и могут способствовать тканевому воспалению, в том числе в мозговой ткани [9, 10]. Развивающееся когнитивное снижение, в свою очередь, способствует ухудшению контроля уровня гликемии, что увеличивает риск осложнений [6].

Несколько исследований выявили также большую выраженность послеоперационных когнитивных нарушений и делирия среди па-

циентов с диабетом, перенесших КШ, в раннем послеоперационном периоде [11, 12]. Между тем исследования, касающиеся долговременной траектории развития когнитивных нарушений у прооперированных пациентов с СД 2-го типа, довольно редки. Так, ранее показано, что важным фактором развития стойкой ПОКД через 1 год после проведения КШ у пациентов с СД является приверженность к лечению и достижение целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) [13], тогда как сведений о состоянии когнитивных функций в этой когорте пациентов в более отдалённом периоде (более 5 лет после проведения операции) практически нет.

Цель исследования

Изучение отдалённых изменений когнитивного статуса пациентов с сахарным диабетом 2-го типа через 5–7 лет после проведения операции КШ.

Материалы и методы

В одноцентровое наблюдательное проспективное исследование в период с февраля 2011 г. по декабрь 2012 г. были включены 47 пациентов-мужчин в возрасте от 40 до 75 лет, поступивших в кардиологическое отделение для проведения КШ. Критерии включения: подписанное добровольное информированное согласие, возраст от 40 до 75 лет, мужской пол, планируемое КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК), праворукость. Критерии исключения: патологические изменения головного мозга по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), сумма баллов по шкале Бека более 16 баллов, по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 24 баллов и по шкале Frontal Assessment Battery (FAB) менее 11 баллов, злокачественные нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II Б стадии и выше, хроническая обструктивная болезнь лёгких, онкологические заболевания, заболевания центральной нервной системы, любые эпизоды

нарушения мозгового кровообращения, травмы головного мозга в анамнезе [11]. Дизайн исследования был согласован с локальным этическим комитетом (протокол № 19 от 24.11.2010).

Участники исследования проходили стандартные клинико-инструментальные обследования, когнитивный скрининг с использованием адаптированных русскоязычных версий шкал MMSE, FAB, а также расширенное тестирование когнитивного статуса, включавшее определение личностной и ситуативной тревожности согласно опроснику Спилбергера-Ханина, оценку скорости реакции, количества совершенных ошибок и пропущенных сигналов в тестах «Сложная зрительно-моторная реакция», «Уровень функциональной подвижности нервных процессов» и «Работоспособность головного мозга», определение функции внимания: тесты «Корректирующая проба Бурдона» (буквенный вариант) и объем внимания, определение функции памяти: запоминание 10 слов, чисел, слогов, за 3–5 дней до операции и через 5–7 лет после вмешательства [14]. Средний период наблюдения составил $6,5 \pm 1,72$ лет. При разделении пациентов на группы в зависимости от наличия СД 2-го типа учитывались данные предоперационного обследования пациентов. Ранее диагностированный

СД 2-го типа учитывался при анализе медицинской документации пациентов. Впервые выявленный СД диагностировали в предоперационном периоде по результатам повторного определения уровня гликемии, а также перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Нарушения углеводного обмена диагностировали согласно Клиническим рекомендациям (2011, 2019): СД – глюкоза натощак $\geq 6,1$ или через 2 часа после ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л, нарушенная толерантность к углеводам: глюкоза натощак $< 6,1$ и через 2 часа после ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л. Таким образом, в исследованной выборке были выделены две группы пациентов: с наличием СД 2-го типа ($n=21$) и его отсутствием ($n=26$). Предоперационные клинико-анамнестические показатели пациентов представлены в **таблице 1**.

Перед госпитализацией пациенты с СД 2-го типа принимали назначенные амбулаторно сахароснижающие препараты (гликлазид (60 мг); метформин (1000–2000 мг) или комбинацию их с инсулинотерапией (Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] 24 ед в сутки). В стационаре пациенты с СД 2-го типа были проконсультированы эндокринологом. По результатам гликемического профиля и уровню HbA1c была установлена степень компенсации углеводного обмена.

Таблица 1.
Дооперационные клинико-анамнестические показатели пациентов в зависимости от наличия СД 2-го типа.

Table 1.
Pre-operative clinicopathological features in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery, with and without type 2 diabetes mellitus

Показатели Parameters	Пациенты без СД Patients without type 2 DM (n = 26)	Пациенты с СД Patients with type 2 DM (n = 21)	p
Возраст, лет, Age, years, Me [25; 75]	57 [51; 59]	59 [55; 62]	$\geq 0,05$
ИМТ, кг/м ² Body mass index, kg/m ² , Me [25; 75]	27,7 [24,6; 29]	28,4 [26,7; 31,8]	$\geq 0,05$
Образование, лет Education, years, Me [25; 75]	12 [10; 12]	12 [10; 15]	$\geq 0,05$
Фракция выброса левого желудочка Ejection fraction, %, Me [25; 75]	50 [37; 61]	60,5 [56; 63]	0,025
Функциональный класс стенокардии Functional class of angina pectoris I-II, n (%) III, n (%)	17 (70%) 8 (30%)	12 (55%) 10 (45%)	$\geq 0,05$
Функциональный класс NYHA NYHA functional class of chronic heart failure, I-II, n (%) III, n (%)	22 (85) 4 (15)	14 (66) 7 (44)	$\geq 0,05$
ПИКС, количество PICS, quantity, Me [25; 75]	1 [1; 1]	1 [0; 1]	$\geq 0,05$
Гликированный гемоглобин/ Glycated hemoglobin (HbA1c), %, Me [25; 75]	6 [5,7; 6]	7,5 [6,2; 9,4]	0,003
MMSE, баллы Mini-Mental State Examination score, Me [25; 75]	28 [26; 28]	28 [27; 29]	$\geq 0,05$
FAB, баллы Frontal Assessment Battery score, Me [25; 75]	17 [15; 17]	16 [15; 17]	$\geq 0,05$
Beck, баллы Beck Depression Inventory score, Me [25; 75]	2 [1,5; 4,5]	3 [2; 3]	$\geq 0,05$

Медиана показателя HbA1c у пациентов с СД 2-го типа составила 7,5% [6,2; 9,4], при этом у 14 (66%) показатель HbA1c был выше целевых значений. 70% пациентов с СД 2-го типа перед операцией были переведены на подкожное введение

инсулина короткого действия (Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] 10–24 ед в сутки). В случаях декомпенсации углеводного обмена в предоперационном периоде проводилась коррекция гликемии (таблица 2).

Лечение / Treatment	Лечение до госпитализации Treatment before hospitalization	Лечение во время госпитализации Treatment during hospitalization
Диета Diet № 9	3 (13,5%)	21 (100%)
Сахароснижающие препараты (ССП) Hypoglycemic medications	11 (50%)	0 (0%)
Инсулин / Insulin длительного действия / long-acting короткого действия / short-acting	1 (4,5%) -	- 15 (70%)
ССП и инсулин / Hypoglycemic drugs and insulin длительного действия / long-acting короткого действия / short-acting	1 (4,5%) -	- 0
Без лечения / Without treatment	5 (27,5%)	0

Таблица 2. Сахароснижающая терапия у больных СД 2-го типа в госпитальный период

Table 2. Hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus during the hospital stay

КШ у всех пациентов (с наличием и отсутствием СД 2-го типа) было проведено в плановом порядке, в условиях ИК, по стандартному протоколу анестезии и перфузии. При проведении КШ гликемию корректировали путем парентерального введения инсулина. Средние значения гликемии составляли около 8 ммоль/л, эпизодов гипогликемии не наблюдалось. Параметры интраоперационного периода КШ у пациентов с наличием и отсутствием СД не различались. После операции в течение 3–4 дней пациенты с СД получали инсулин короткого действия, затем их переводили на таблетированные сахароснижающие препараты (гликлазид 60 мг в сутки – 14 пациентов (66%) и Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] (1 пациент (4,5%)).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием статистического пакета Statistica 10.0 (SN: VXXR411G487525FA-X). Распределение анализируемых данных проверяли по методу Шапиро-Уилка, оно было ненормальным для большинства показателей. В связи с этим количественные клинико-anamnestические и когнитивные показатели представлены в виде Me [25; 75] и анализировались непараметрическими критериями Манна-Уитни и Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием метода ранговой корреляции Спирмена. Качественные клинико-anamnestические параметры анализировали с применением кри-

терия χ^2 с использованием, где это необходимо, поправки Йейтса. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде у обследованной выборки пациентов не наблюдалось неблагоприятных кардиоваскулярных событий и других значимых осложнений, вследствие которых эти пациенты были бы выведены из дальнейшего исследования. В течение наблюдаемого периода (5–7 лет после проведенного вмешательства) в обеих группах не зафиксировано случаев летального исхода. При этом в течение 5–7 лет после КШ в группе с наличием СД 2-го типа выявлены по 1 случаю инфаркта (4,76%) и острого нарушения мозгового кровообращения (4,76%), тогда как в группе без диабета – 2 случая острого нарушения мозгового кровообращения (7,69%). Пациенты с СД наблюдались у терапевта по месту жительства и консультировались эндокринологом. Госпитализаций по поводу СД не было.

При анализе показателей HbA1c в отдаленном периоде КШ было установлено, что у 4 пациентов из группы без СД возникли нарушения углеводного обмена и был выставлен диагноз СД 2-го типа. Пациенты с выявленным нарушением толерантности к глюкозе были исключены из анализа. Уровень HbA1c составил в группе СД 2-го типа 6,7% [6,0; 10,3], в группе без СД 5,7% [5,3; 6,1] ($p = 0,0003$). Целевых значений HbA1c достигли 13 пациентов с СД (62%), у 8 пациентов с СД 2-го типа (38%)

HbA1c был выше целевых значений. Средние значения уровня глюкозы венозной крови натощак составили в группе пациентов с СД 9,2 [7,4; 11,8] ммоль/л, в группе без СД 6,0 [5,6; 6,7] ммоль/л ($p=0,00002$). Пациенты с СД 2-го типа в отдалённом послеоперационном периоде КШ получали следующие сахароснижающие препараты: метформин (1000-2000 мг) – 10 пациентов (48%), комбинацию метформина (2000 мг) с гликлазидом (60 мг) – 8 пациентов (38%), комбинацию метформина (1700 мг) с глипепиридом (4 мг) – 1 пациент (5%) и инсулинотерапию (Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] 18–24 ед в сутки) с метформином (2000 мг) – 2 пациента (9%).

Анализ данных когнитивного скрининга у пациентов в зависимости от наличия предоперационного СД 2-го типа показал, что статистически значимых межгрупповых различий через 5–7 лет после КШ по показателям MMSE и FAB не наблюдалось. При этом в группе без СД показатели как MMSE (28,0 [26,0; 28,0] и 27,0 [27,0; 29,0], $p \geq 0,05$), так и FAB (17,0 [15,0; 17,0] и 16,0 [15,0; 17,0], $p \geq 0,05$) статистически значимо не изменились по сравнению с предоперационными данными, тогда как у пациентов с СД 2-го типа произошло снижение когнитивного статуса по шкале MMSE по сравнению с предоперационным уровнем (28,0 [27,0; 29,0] и 27,0 [26,0; 28,0], $p=0,04$), при отсутствии изменений по шкале FAB (16,0 [15,0; 17,0] и 16,0 [15,0; 17,0], $p \geq 0,05$). Также обнаружено, что в группе пациентов без СД умеренное когнитивное расстройство (УКР), по данным шкалы MMSE, наблюдалось у 46% пациентов, а у пациентов с диабетом – в 62% случаев через 5–7 лет после КШ. Отношение шансов (ОШ) при развитии УКР составило 1.92 (95 % ДИ=1,09–3,37; $Z=2,26$, $p=0,02$).

Проведённый анализ данных расширенного тестирования когнитивных функций у пациентов в зависимости от наличия СД 2-го типа исходно и через 5–7 лет после КШ позволил установить, что статистически значимые межгрупповые различия наблюдались в показателях психомоторных и исполнительных функций (нейродинамика). Пациенты с СД 2-го типа имели большее время реакции в тесте сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) как исходно, так и через 5–7 лет после КШ (**таблица 3**). Сходные различия отмечены и для скорости реакции в тесте уровня функциональной под-

вижности нервных процессов с обратной связью (УФП). В более сложном для выполнения тесте работоспособности головного мозга с обратной связью (РГМ) статистически значимые различия между пациентами с наличием и отсутствием СД 2-го типа обнаружены в показателях времени реакции и количества ошибок. И в том и в другом случае худшие показатели имели пациенты с СД (**таблица 3**).

Также были обнаружены исходные межгрупповые различия в показателях селекции информации (тест «Корректирующая проба Бурдона»). Коэффициент внимания, полученный с помощью данной методики, до операции КШ был статистически значимо выше в группе пациентов без СД по сравнению с пациентами с диабетом (38,4 [31,3; 61,5] и 34,5 [26,9; 39,0] соответственно, $p=0,04$).

Между тем анализ внутригрупповых изменений в показателях расширенного тестирования когнитивных функций у пациентов в зависимости от наличия СД 2-го типа через 5–7 лет после КШ по сравнению с исходными значениями продемонстрировал разнонаправленные изменения показателей у пациентов с наличием и отсутствием СД. Так, у пациентов с СД улучшились некоторые показатели контроля за исполнением задания (снизилось количество ошибок в тестах СЗМР и РГМ), увеличились объём внимания и память на числа (**рисунок 1**). В то же время скоростные параметры исполнительных функций имели тенденцию к снижению (см. **таблицу 3**), однако эти различия были статистически не значимы. Зато статистически значимым было увеличение количества пропущенных сигналов в тесте РГМ (66,0 [48; 81] и 77,5 [54; 125] соответственно, $p=0,006$).

В группе пациентов без СД 2-го типа большинство изученных когнитивных показателей не продемонстрировало статистически значимых изменений, скоростные характеристики также демонстрировали тенденцию к ухудшению. Но ряд показателей улучшились – это объём внимания и вработываемость (количество переработанных символов в тесте Бурдона), количество переработанных знаков в тесте Бурдона и число запомненных слогов (**рисунок 2**).

Корреляционный анализ показателей HbA1c и когнитивных функций, зарегистрированных через 5–7 лет после КШ в группах пациентов с наличием и отсутствием перед операцией СД 2-го типа, выявил их связи только у пациентов с СД (**таблица 4**).

Показатели Parameters	Пациенты без СД Patients without type 2 DM (n = 26)		Пациенты с СД Patients with type 2 DM (n = 21)		p
	До КШ Before CABG surgery (1)	5-7 лет КШ/ 5-7 years after CABG surgery (2)	До КШ Before CABG surgery (3)	5-7 лет КШ/ 5-7 years after CABG surgery (4)	
Время реакции в тесте СЗМР, мс Reaction time in the visuomotor coordination test, msec, Me [25; 75]	538 [508;591]	576,5 [521;621]	614 [526;649]	638 [547;654]	p1-3= 0,04 p2-4=0,02
Время реакции в тесте УФП, мс Reaction time in the functional mobility feedback test, msec, Me [25; 75]	433 [405;456]	441,5 [398;464]	454,5 [435,5;469]	467 [428;499]	p1-3= 0,01 p2-4=0,04
Время реакции в тесте РГМ, мс Reaction time in the brain performance feedback test, msec, Me [25; 75]	417,5 [394,5;437,5]	409 [386;437]	454 [411; 489]	436,5 [405;490]	p1-3= 0,02 p2-4=0,04
Количество ошибок в тесте РГМ Number of errors during brain performance feedback test, n, Me [25; 75]	116 [104,5;133]	118 [103;135,5]	116 [97;142]	98 [90;127]	p2-4=0,01

Примечание: СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция; УФП – тест уровня функциональной подвижности нервных процессов с обратной связью; РГМ – тест работоспособности головного мозга с обратной связью

Таблица 3. Изменения показателей нейродинамики у пациентов через 5-7 лет после проведения коронарного шунтирования в зависимости от наличия СД 2-го типа

Table 3. Changes in neurodynamic parameters in patients 5-7 years after coronary artery bypass graft surgery, with and without type 2 diabetes mellitus

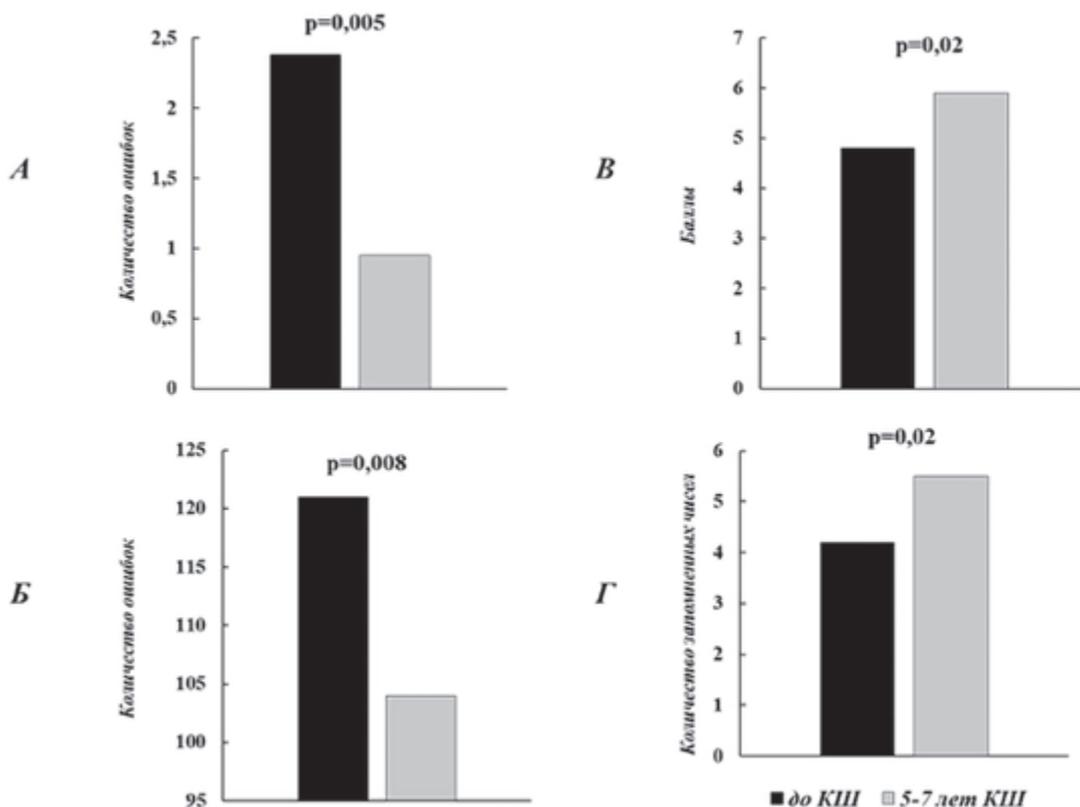


Рисунок 1. Показатели когнитивных функций, полученных до коронарного шунтирования и через 5-7 лет после проведения вмешательства, у пациентов с наличием сахарного диабета 2-го типа. А – тест сложной зрительно-моторной реакции, Б – тест работоспособности головного мозга, В – тест объема внимания, Г – тест кратковременной памяти (числа).

Figure 1. Cognitive function assessed before coronary artery bypass graft surgery and 5-7 years after the intervention in patients with type 2 diabetes mellitus. A – visuomotor coordination test, B – brain performance test, C – attention span test, D – short-term memory test (numbers).

Рисунок 2. Показатели когнитивных функций, полученных до коронарного шунтирования и через 5-7 лет после проведения вмешательства, у пациентов без сахарного диабета 2-го типа. А – тест объема внимания, Б – корректурная проба Бурдона (вработываемость), В – корректурная проба Бурдона (общее число переработанных знаков), Г – тест кратковременной памяти (слоги).

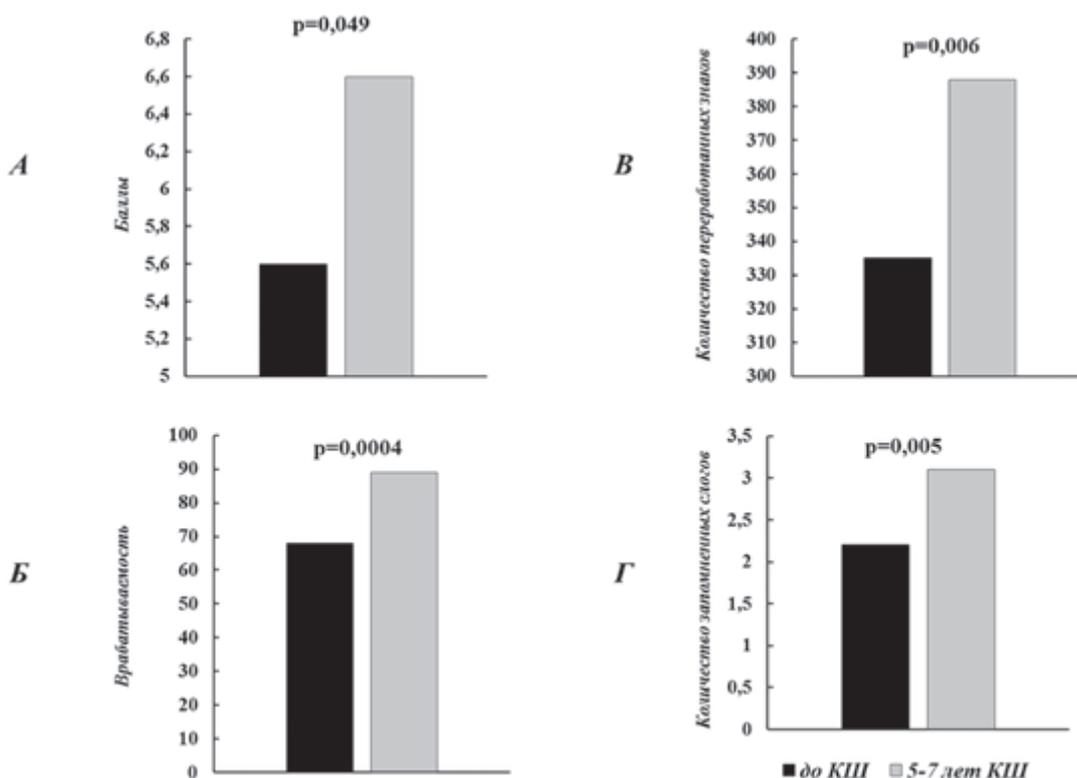


Figure 2. Cognitive function assessed before coronary artery bypass graft surgery and 5-7 years after intervention in patients without type 2 diabetes mellitus. А – attention span test, В – Bourdon test (workability), С – Bourdon test (total number of processed characters), D – short-term memory test (syllables).

Таблица 4. Корреляции показателей гликированного гемоглобина (HbA1c) и когнитивных функций у пациентов с СД 2-го типа через 5-7 лет после проведения коронарного шунтирования

Показатели Parameters	Rs	p
Время реакции в тесте УФП, мс Reaction time in the LFM test, ms	0,58	p = 0,009
Количество ошибок в тесте УФП Number of errors in the functional mobility feedback test, n	-0,48	p = 0,03
Количество пропущенных сигналов в тесте УФП Number of missed signals in the functional mobility feedback test, n	0,71	p = 0,003
Количество ошибок в тесте РГМ Number of errors in the brain performance feedback test, n	-0,72	p = 0,003
Количество запомненных слов Number of memorized words, n	-0,62	p = 0,005

Table 4. Correlations of glycated hemoglobin (HbA1c) and cognitive functions in patients with type 2 diabetes 5-7 years after coronary bypass grafting

Примечание: УФП – тест уровня функциональной подвижности нервных процессов с обратной связью; РГМ – тест работоспособности головного мозга с обратной связью.

Согласно полученным результатам, значимые связи обнаружены только для показателей нейродинамики и кратковременной памяти: чем выше был уровень HbA1c, тем более медленной была скорость психомоторной реакции, больше количество пропущенных сигналов при соответственно меньшем количестве совершённых ошибок в тестах психомоторных и исполнительных функций, хуже показатели кратковременной памяти.

Обсуждение

Как показали результаты настоящей работы, у пациентов с СД 2-го типа через 5-7 лет после

КШ произошло снижение общего когнитивного статуса по шкале MMSE по сравнению с предоперационным уровнем, и вероятность развития УКР у них была выше, ОШ составило 1,92. Проведённое исследование также подтвердило, что у кардиохирургических пациентов с СД 2-го типа страдают, прежде всего, скорость и качество исполнения психомоторных реакций и исполнительных функций [11]. В этом исследовании продемонстрировано сохранение когнитивных расстройств данного спектра через 5-7 лет после операции КШ. При этом уровень компенсации углеводного обмена, определяемый по показателю HbA1c, в отдалённом

послеоперационном периоде КШ имел негативные ассоциации с когнитивными показателями пациентов с СД 2-го типа. Ранее было установлено, что такой клинический фактор, как СД, является одним из определяющих риск ПОКД в отдалённом послеоперационном периоде КШ [15]. Основной гипотезой, объясняющей расстройства когнитивных функций у пациентов с СД 2-го типа, признаётся предположение о повреждении белого вещества головного мозга [16, 17]. Так, исследователи обнаружили у пациентов с СД 2-го типа снижение целостности белого вещества в лобных долях и мозолистом теле [18]. Кроме того, отмечено нарушение функции мозговых сосудов вследствие вызванной гипергликемией дисфункции эндотелиальных клеток [19]. Всё вышеперечисленное может способствовать возникновению нарушений процессов передачи информации между нейронами, что проявляется в виде снижения скорости психомоторных реакций и исполнительного контроля, наблюдаемого у пациентов с СД 2-го типа в настоящем исследовании, как до операции КШ, так и в отдалённом послеоперационном периоде.

В другом исследовании было обнаружено, что низкая приверженность лечению пациентов с СД 2-го типа ассоциирована с высокой частотой ПОКД через 1 год после КШ [13]. Одной из составляющих приверженности к лечению в данной работе являлось достижение целевых значений HbA1c. Через 5–7 лет после КШ лишь 62% пациентов с СД достигли целевых значений HbA1c. Между тем, ранее доказана отрицательная связь между низким индексом контроля гликемии (по уровню HbA1c) и когнитивными функциями [20, 21]. В настоящей работе по результатам корреляционного анализа также продемонстрированы негативные ассоциации показателя HbA1c и скорости, и качества исполнения психомоторных тестов. Обратную корреляционную связь между гликированным гемоглобином и количеством ошибок в тестах, оценивающих психомоторную скорость и исполнительные функции, предположительно, можно связать с ухудшением исполнительного контроля при повышенном уровне гликемии у пациентов с СД.

Известно, что основным компонентом контроля гликемии является самообслуживание пациентов, которое включает выполнение различных действий, таких как упражнения, диета, соблюдение режима лечения и самокон-

троль уровня глюкозы в крови [20]. Когнитивная деятельность высокого уровня, в частности, исполнительные функции, имеет принципиальное значение для оптимального ухода за собой у пациентов с СД. При этом наличие СД 2-го типа создаёт так называемый «порочный круг»: диабетическая васкулопатия и окислительный стресс потенцируют нейровоспаление и апоптоз нейронов, дегенерацию проводящих путей, что ухудшает исполнительные функции, что, в свою очередь, приводит к снижению гликемического контроля пациентом и усугублению проявлений заболевания.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что контроль уровня гликемии является одним из ключевых модифицируемых факторов воздействия на проявления сахарного диабета, в том числе в когнитивной сфере. Это косвенно подтверждают данные настоящего исследования, где наряду с более низким, чем у пациентов без диабета, уровнем психомоторных и исполнительных функций как до операции, так и через 5–7 лет после КШ, у пациентов с СД 2-го типа наблюдается относительное улучшение объема внимания и одного из показателей кратковременной памяти через 5–7 лет после КШ по сравнению с предоперационным уровнем. Стоит отметить, что адекватный контроль уровня гликемии был достигнут у 62% пациентов с СД, что, вероятно, оказало свое положительное влияние на некоторые когнитивные показатели.

Заключение

Нарушения психомоторных и исполнительных функций у пациентов с СД 2-го типа в нашем исследовании продемонстрированы как до проведения КШ, так и через 5–7 лет после операции. Отношение шансов при развитии снижения общего когнитивного статуса по сравнению с предоперационным уровнем у пациентов с СД 2-го типа составило 1,92. Наши результаты показали негативные корреляции между уровнем HbA1c и показателями психомоторных и исполнительных функций в отдалённом периоде КШ. Сохранение когнитивных функций имеет решающее значение для оптимального ухода за собой и контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа и требует от медицинских специалистов активного влияния на приверженность этому процессу самого пациента и его родственников.

Литература :

- Jeong YJ, Ahn JM, Hyun J, Lee J, Kim JH, Yang Y, Choe K, Park H, Kang DY, Lee PH, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ, Park DW. Ten-year Outcomes After Drug-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Disease in Patients With and Without Diabetes Mellitus: The PRECOMBAT Extended Follow-Up Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e019834. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019834>
- Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(7):110-117. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0110>
- Тарасова И.В., Трубникова О.А., Сырова И.Д., Акбиров Р.М., Барбараш О.Л. Отдаленные результаты нейрофизиологического обследования пациентов с когнитивным снижением, перенесших коронарное шунтирование. *Неврологический журнал.* 2018;23(5):229-240. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-5-229-240>
- Relander K, Hietanen M, Rantanen K, Rämö J, Vento A, Saastamoinen KP, Roine RO, Soenne L. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome. *Brain Behav.* 2020;10(9):e01750. <https://doi.org/10.1002/brb3.1750>
- Gorelick PB, Counts SE, Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):860-868. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2015.12.015>
- Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., Реброва Е.В., Борисов М.С. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет.* 2018;21(4):307-318. <https://doi.org/10.14341/DM9660>
- Shi J, Dong B, Mao Y, Guan W, Cao J, Zhu R, Wang S. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget.* 2016;7(43):71052-71061. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11958>
- Padovani C, Arruda RMDC, Sampaio LMM. Does type 2 diabetes mellitus increase postoperative complications in patients submitted to cardiovascular surgeries? *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(3):249-253. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0027>
- Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, Clement N, Moes S, Colombi M, Meier JA, Swierczynska MM, Jenö P, Beglinger C, Peterli R, Hall MN. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1538-1550. <https://doi.org/10.1172/JCI96139>
- Cai D, Khor S. Hypothalamic microinflammation. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:311-322. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820683-6.00023-3>
- Трубникова О.А., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Кухарева И.Н., Малева О.В., Барбараш О.Л. Когнитивный статус пациентов после коронарного шунтирования при сахарном диабете 2-го типа. *Клиническая медицина.* 2015;93(8):39-44.
- Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Brykczyński M, Ely EW, Rotter I. Diabetes and elevated preoperative HbA1c level as risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery: an observational cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:511-521. <https://doi.org/10.2147/NDT.S196973>
- Trubnikova O, Tarasova I, Kukhareva I, Barbarash O. Long-term postoperative cognitive dysfunction predictors in patients with type 2 diabetes after coronary artery bypass grafting. В сб: *Психологическое здоровье человека: жизненный ресурс и жизненный потенциал: материалы V Междунар. науч.-практ. конф. Под общ. ред. И.О. Логиновой.* Красноярск: Версо, 2018:176-186.
- Tarasova IV, Trubnikova OA, Syrova ID, Barbarash OL. Long-term neurophysiological outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36(5):629-638. (In Russ). <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0390>
- Florido-Santiago M, Pérez-Belmonte LM, Osuna-Sánchez J, Barbancho MA, Ricci M, Millán-Gómez M, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R, Lara JP. Assessment of long-term cognitive dysfunction in older patients who undergo heart surgery. *Neurologia (Engl Ed).* 2021;S0213-4853(20)30443-6. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.12.002>
- Gao S, Chen Y, Sang F, Yang Y, Xia J, Li X, Zhang J, Chen K, Zhang Z. White Matter Microstructural Change Contributes to Worse Cognitive Function in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2019;68(11):2085-2094. <https://doi.org/10.2337/db19-0233>
- Huang L, Zhang Q, Tang T, Yang M, Chen C, Tao J, Liang S. Abnormalities of Brain White Matter in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:693890. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.693890>
- Alotaibi A, Tench C, Stevenson R, Felmban G, Altokhis A, Aldhebaib A, Dineen RA, Constantinescu CS. Investigating Brain Microstructural Alterations in Type 1 and Type 2 Diabetes Using Diffusion Tensor Imaging: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2021 Jan 22;11(2):140. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020140>
- Redondo MT, Beltrán-Brotóns JL, Reales JM, Ballesteros S. Executive functions in patients with Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus patients and cognitively healthy older adults. *Exp Gerontol.* 2016;83:47-55. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.07.013>
- Choi SE, Roy B, Freeby M, Muller R, Woo MA, Kumar R. Prefrontal cortex brain damage and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2020;12(6):465-473. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13019>
- Cukierman-Yaffe T, McClure LA, Risolet T, Bosch J, Sharma M, Gerstein HC, Benavente O. The relationship between glucose control and cognitive function in people with diabetes after a lacunar stroke. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):e1521-e1528. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab022>

References:

- Jeong YJ, Ahn JM, Hyun J, Lee J, Kim JH, Yang Y, Choe K, Park H, Kang DY, Lee PH, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ, Park DW. Ten-year Outcomes After Drug-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Disease in Patients With and Without Diabetes Mellitus: The PRECOMBAT Extended Follow-Up Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e019834. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019834>
- Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(7):110-117. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0110>
- Tarasova IV, Trubnikova OA, Syrova ID, Akbиров RM, Barbarash OL. Long-term results of the neurophysiological examination of patients with cognitive decline underwent coronary artery bypass surgery. *Neurologicheskii Zhurnal.* 2018;23(5):229-240. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-5-229-240>
- Relander K, Hietanen M, Rantanen K, Rämö J, Vento A, Saastamoinen KP, Roine RO, Soenne L. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome. *Brain Behav.* 2020;10(9):e01750. <https://doi.org/10.1002/brb3.1750>
- Gorelick PB, Counts SE, Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):860-868. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2015.12.015>
- Ostroumova OD, Surkova EV, Chikh EV, Rebrova EV, Borisov MS. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes mellitus.* 2018;21(4):307-318. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9660>
- Shi J, Dong B, Mao Y, Guan W, Cao J, Zhu R, Wang S. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget.* 2016;7(43):71052-71061. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11958>
- Padovani C, Arruda RMDC, Sampaio LMM. Does type 2 diabetes mellitus increase postoperative complications in patients submitted to cardiovascular surgeries? *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(3):249-253. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0027>
- Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, Clement N, Moes S, Colombi M, Meier JA, Swierczynska MM, Jenö P, Beglinger C, Peterli R, Hall MN. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1538-1550. <https://doi.org/10.1172/JCI96139>
- Cai D, Khor S. Hypothalamic microinflammation. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:311-322. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820683-6.00023-3>
- Trubnikova OA, Mamontova AS, Syrova ID, Kukhareva IN, Malева OV, Barbarash OL. The cognitive status of patients with type 2 diabetes mellitus after coronary bypass surgery. *Clinical medicine (Russian Journal)* 2015;93(8):39-44. (In Russ).
- Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Brykczyński M, Ely EW, Rotter I. Diabetes and elevated preoperative HbA1c level as risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery: an observational cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:511-521. <https://doi.org/10.2147/NDT.S196973>
- Trubnikova O, Tarasova I, Kukhareva I, Barbarash O. Long-term postoperative cognitive dysfunction predictors in patients with type 2 diabe-

- tes after coronary artery bypass grafting. In: *Psikhologicheskoe zdorov'e cheloveka: zhiznennyy resurs i zhiznennyy potentsial: materialy V Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Loginovoy IO*, edit. Krasnoyarsk: Verso; 2018:176-186. (In Russ).
14. Tarasova IV, Trubnikova OA, Syrova ID, Barbarash OL. Long-term neurophysiological outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36(5):629-638. (In Russ). <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0390>
 15. Florido-Santiago M, Pérez-Belmonte LM, Osuna-Sánchez J, Barbancho MA, Ricci M, Millán-Gómez M, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R, Lara JP. Assessment of long-term cognitive dysfunction in older patients who undergo heart surgery. *Neurologia (Engl Ed).* 2021;S0213-4853(20)30443-6. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.12.002>
 16. Gao S, Chen Y, Sang F, Yang Y, Xia J, Li X, Zhang J, Chen K, Zhang Z. White Matter Microstructural Change Contributes to Worse Cognitive Function in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2019;68(11):2085-2094. <https://doi.org/10.2337/db19-0233>
 17. Huang L, Zhang Q, Tang T, Yang M, Chen C, Tao J, Liang S. Abnormalities of Brain White Matter in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:693890. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.693890>
 18. Alotaibi A, Tench C, Stevenson R, Felmban G, Altokhis A, Aldhebaib A, Dineen RA, Constantinescu CS. Investigating Brain Microstructural Alterations in Type 1 and Type 2 Diabetes Using Diffusion Tensor Imaging: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2021 Jan 22;11(2):140. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020140>
 19. Redondo MT, Beltrán-Brotóns JL, Reales JM, Ballesteros S. Executive functions in patients with Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus and cognitively healthy older adults. *Exp Gerontol.* 2016;83:47-55. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.07.013>
 20. Choi SE, Roy B, Freeby M, Mullur R, Woo MA, Kumar R. Prefrontal cortex brain damage and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2020;12(6):465-473. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13019>
 21. Cukierman-Yaffe T, McClure LA, Risoli T, Bosch J, Sharma M, Gerstein HC, Benavente O. The relationship between glucose control and cognitive function in people with diabetes after a lacunar stroke. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):e1521-e1528. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab022>

Сведения об авторах

Соснина Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6)
Вклад в статью: получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.
ORCID: 0000-0001-8908-2070

Тарасова Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6)
Вклад в статью: вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.
ORCID: 0000-0002-6391-0170

Сырова Ирина Даниловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6)
Вклад в статью: получение данных исследования, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.
ORCID: 0000-0003-4339-8680

Малева Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6)
Вклад в статью: получение данных исследования, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.
ORCID: 0000-0001-7980-7488

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6)
Вклад в статью: вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.
ORCID: 0000-0001-8260-8033

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6)
Вклад в статью: корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.
ORCID: 0000-0002-4642-3610

Authors

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

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

Dr. Irina D. Syrova, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Neurovascular Pathology, Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)
Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0003-4339-8680

Dr. Olga V. Maleva, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Neurovascular Pathology, Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)
Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-7980-7488

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

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, 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: 23.03.2022 г.

Received: 23.03.2022

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Accepted: 30.11.2022

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution

CCBY 4.0.

CC BY 4.0.

УДК 618.2-071: 578.834.1

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-32-42>

ПАНДЕМИЯ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ РИСКА: КОНФАУНДЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е. *, ФРОЛОВА Н.И., КАРГИНА К.А., ШАМЕТОВА Е.А., ЧУПРОВА М.И., РОДИОНОВА К.А.

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

Резюме

Три года пандемии COVID-19 показали, что молодые женщины, не имеющие известных факторов риска и преморбидного фона, вносят определенный вклад в формирование показателей тяжелой материнской заболеваемости и летальности от новой коронавирусной инфекции (НКИ).

Цель. Выявить конфаундеры и дать клиническую характеристику COVID-19 у беременных низкой степени инфекционного риска в периоды эпидемических подъемов заболеваемости 2020–2022 года.

Материалы и методы. В исследование включены беременные с клиническими проявлениями и лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией: 1-я группа – в апреле – декабре 2020 года (n=163), 2-я группа – в мае – августе 2021 года (n=158), 3-я группа – в январе – феврале 2022 года (n=160). Группы сравнения составили по 100 беременных женщин, не заболевших в аналогичные периоды пандемии. Пациентки всех групп находились в 3-м триместре гестации, были сопоставимы по возрасту (18–35 лет), социальному статусу, паритету, индексу массы тела (ИМТ), не имели известных факторов риска COVID-19.

Результаты. Устойчивыми конфаундерами заболеваемости COVID-19 беременных низкой степени риска оказались железодефицитная анемия, табакокурение, принадлежность к восточно-азиатской этнической группе. В первый год пандемии из клинических проявлений НКИ у беременных преобладали снижение обоняния/вкуса (87,7%); сонливость (68,7%); одышка даже при

лёгкой степени поражения лёгких (68,1%). Вторым годом пандемии характеризовался более тяжёлым течением COVID-19: повысилась частота стойкой лихорадки выше 38°C (19,6% vs 7,4%), пневмоний при КТ-исследовании (61,4% vs 21,4%), тяжёлых степеней поражения лёгких (КТ 3-4: 17,7% vs 4,9%), госпитализаций в реанимационные отделения (11,4% vs 6,4%), проведения инвазивной ИВЛ (1,89% vs 0), появились летальные исходы (0,63% vs 0). Клинические симптомы COVID-19 в эпидемию третьего года пандемии приобрели характер сезонного ОРВИ: преобладали насморк (66,7%) и кашель (54,4%), случаи развития пневмоний были единичны (3,8%).

Заключение. Устойчивыми конфаундерами COVID-19 у беременных, не имеющих известных факторов риска в 3-м триместре гестации, являются железодефицитная анемия, табакокурение, принадлежность к восточно-азиатской этногруппе. В сохраняющихся условиях риска распространения SARS-CoV-2-инфекции необходим эпидемиологический контроль циркулирующих штаммов вируса и управление модифицируемыми факторами риска заболеваемости матерей – профилактика и коррекция железодефицита и отказ от курения.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, клиника, пневмония, факторы риска

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Каргина К.А., Шаметова Е.А., Чупрова М.И., Родионова К.А. Пандемия COVID-19 у беременных низкой степени риска: конфаундеры заболевания и клиническая характеристика. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 32-42 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-32-42>

*Корреспонденцию адресовать:

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, 672000, Чита, Россия, ул. Горького, 39а, E-mail: tanbell24@mail.ru

© Белокриницкая Т.Е. и др.

ORIGINAL RESEARCH

COVID-19 PANDEMIC IN LOW-RISK PREGNANT WOMEN IN 2020-2022: DISEASE CONFOUNDERS AND CLINICAL CHARACTERISTICS

TATIANA E. BELOKRINITSKAYA *, NATALIA I. FROLOVA, KRISTINA A. KARGINA, EVGENIA A. SHAMETOVA, MARIA I. CHUPROVA, KRISTINA A. RODIONOVA

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Abstract

Aim. To identify confounders and clinical symptoms of COVID-19 in low-risk pregnant women during the pandemics from 2020 to 2022.

Materials and Methods. The study included pregnant women with COVID-19: 1) those who have been admitted in October-December 2020 (n = 163); 2) those who have been admitted in May-August 2021 (n = 158); 3) those who have been admitted in January-February 2022 (n = 160). Patients in all groups were in the 3rd trimester of gestation and were comparable in age (18–35 years), socioeconomic status, parity, body mass index, and had no established risk factors for COVID-19.

Results. Iron deficiency anemia, tobacco smoking, and belonging to the East Asian ethnic group were recognized as reliable confounders for COVID-19 in pregnant women. In the 1st year of the pandemic, the most common symptoms were: loss of smell/taste (87.7%), somnolence (68.7%), and shortness of breath (68.1%). In the 2nd pandemic year, SARS-CoV-2 Delta variant more frequently

ly resulted in fever above 38°C (19.6% vs 7.4%), pneumonia (61.4% vs 21.4%), respiratory failure (17.7% vs 4.9%), admission to intensive care unit (11.4% vs 6.4%), and invasive mechanical ventilation (1.89% vs 0). Symptoms of COVID-19 in the 3rd year of the pandemic were similar to those observed in seasonal acute respiratory viral infections: runny nose (66.7%) and cough (54.4%), whereas the cases of pneumonia were rare (3.8%).

Conclusion. Among the most reliable confounders of COVID-19 in pregnant women without any risk factors in the 3rd trimester of gestation are iron deficiency anemia, tobacco smoking, and belonging to the East Asian ethnic group. Each SARS-CoV-2 variant provoked vastly different symptoms.

Keywords: pregnancy, COVID-19, clinical picture, pneumonia, risk factors

Conflict of Interest

None declared.

Funding.

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Tatiana E. Belokrinitskaya, Natalia I. Frolova, Kristina A. Kargina, Evgenia A. Shametova, Maria I. Chuprova, Kristina A. Rodionova. COVID-19 pandemic in low-risk pregnant women in 2020-2022: disease confounders and clinical characteristics. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 32-42 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-32-42>

*Corresponding author:

Dr. Tatiana E. Belokrinitskaya, 39a, Gorkogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: tanbell24@mail.ru
© Tatiana E. Belokrinitskaya, et al.

Введение

С момента официального объявления ВОЗ о начале пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 11 марта 2020 года [1] по настоящее время беременные женщины, как и все другие группы населения, живут в условиях постоянно возникающих новых волн пандемии. По данным системы мониторинга заболеваемости COVID-19 населения России, за

2020–2022 гг. зарегистрировано 4 отчётливых эпидемических волны, каждая из которых отличалась уровнем заболеваемости и летальности [2], поскольку были вызваны преобладанием того или иного штамма SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2).

SARS-CoV-2 – оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству Coronaviridae,

роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus. Для представителей семейства Coronaviridae характерны выявляемые на поверхности вирусной частицы при электронной микроскопии булавовидные шипы (пепломеры), выглядящие как корона. Первая эпидемическая волна циркуляции вируса SARS-CoV-2 была вызвана нулевым (уханьским) штаммом. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетических линий. В практическом аспекте большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеет функционального значения. Для анализа эпидемиологического и клинического значения вариантов вируса SARS-CoV-2 и облегчения обмена данными по их появлению и распространению эксперты ВОЗ предложили унифицировать обозначение групп вариантов вируса и обозначать их буквами греческого алфавита (альфа, бета, гама, дельта и т.д.), а в зависимости от их биологических свойств (контагиозность, патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител) выделять варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC – variant of concern), и варианты, вызывающие интерес (VOI – variant of interest) [3].

К настоящему времени из штаммов, вызывающих опасения — VOC (Variants of Concern), в список ВОЗ включены пять (альфа, бета, гамма, дельта, омикрон) и достаточно хорошо изучены их геномная характеристика, эволюция и трансмиссивность [4].

Все новые варианты SARS-CoV-2 появились благодаря многочисленным точечным мутациям в спайковом белке, частота которых, по данным N. Sharif et al. (2022), в целом увеличилась на 10%–92%, а скорость эволюции вариантов составила 23,7 замещения на участок в год [4]. Данный процесс в настоящее время активно продолжается, что сохраняет угрозу возникновения новых эпидемических волн COVID-19 и бросает вызов нашим диагностическим, профилактическим и терапевтическим стратегиям.

В современной научной литературе имеется достаточно сведений о факторах риска и клинических особенностях COVID-19 у различных возрастных, социальных и этнических групп [5, 6, 7]. За все годы пандемии большое внимание уделяется факторам риска и течению новой коронавирусной инфекции у беременных, поскольку COVID-19 обусловил беспрецедентный рост показателя материнской смертности [8, 9, 10]. Согласно сведениям российских и за-

рубежных клинических рекомендаций, группу риска по COVID-19 составляют беременные, роженицы и родильницы в возрасте старше 35 лет, имеющие избыточную массу тела и ожирение, сахарный диабет, хроническую артериальную гипертензию [11, 12].

Однако три года пандемии показали, что молодые женщины, не имеющие известных факторов риска и преморбидного фона, вносят существенный вклад в формирование показателей тяжелой материнской заболеваемости и летальности от SARS-CoV-2-инфекции [5, 6, 13].

Цель исследования

Выявить конфаундеры и дать клиническую характеристику COVID-19 у беременных низкой степени инфекционного риска в периоды эпидемических подъемов заболеваемости 2020–2022 года.

Материалы и методы

В кросс-секционное исследование включены беременные, не имевшие известных факторов риска COVID-19 (возраст старше 35 лет, избыток массы тела/ожирение, сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия) и заболевшие COVID-19. Диагноз COVID-19 у всех пациенток был подтвержден методом ПЦР: SARS-CoV-2 обнаружен в назофарингеальном материале [3, 11]. В соответствии с целью исследования сформированы 3 группы пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ) в периоды эпидемических подъемов заболеваемости: 1-я группа – 163 женщины, заболевшие в октябре–декабре 2020 года, 2-я группа – 158 беременных с COVID-19 в мае–августе 2021 года, 3-я группа – 160 заболевших в январе – феврале 2022 г.

Для выявления факторов риска заболеваемости COVID-19 сформированы группы сравнения: по 100 беременных женщин, не заболевших в аналогичные периоды пандемии 2020, 2021, 2022 годов. Пациентки всех групп были в 3-м триместре гестации, сопоставимы по возрасту (18–35 лет), социальному статусу, паритету, ИМТ, не имели в анамнезе и в настоящем тяжелой экстрагенитальной патологии, ВИЧ-инфекции, туберкулеза. Для формирования базы данных использовалась первичная медицинская документация (индивидуальная карта беременной, история болезни, история родов), сведения из которой вносились в специально разработанную анкету, содержащую информацию

для социальной, медико-биологической, клинической характеристики беременных.

Математическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями – по критерию χ^2 . Значения считали статистически достоверными при величине $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Силу связи между изучаемым признаком и заболеванием COVID-19 оценивали по величине показателя отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток сравниваемых групп был сопоставим и составил $28,3 \pm 3,8$ vs $31,4 \pm 2,6$ лет (заболевшие vs не заболевшие в 2020 году, $p = 0,845$); $29,6 \pm 3,5$ vs $30,3 \pm 2,9$ лет (соответственно в 2021 году, $p = 0,903$); $30,2 \pm 2,7$ vs $29,9 \pm 3,3$ лет (соответственно в 2022 году, $p = 0,692$).

Статистически значимые факторы риска заболеваемости беременных новой коронавирусной инфекцией, выявленные при анализе медико-социальных факторов в три исследуемых периода кросс-секционных исследований, представлены в **таблице 1**. В 2020 году установлена ассоциативная связь заболеваемости беременных COVID-19 с наличием железодефицитной анемии (МКБ-10: D 50) (ОШ = 5,8 [3,0-11,4]); вегетососудистой дистонии (МКБ-10: G90.8) (ОШ₂ = 2,2 [1,07-4,59]); принадлежностью к бурятской субпопуляции (восточноазиатская этническая группа) (ОШ = 1,8 [1,03-3,14]; табакокурением (ОШ = 3,1 [1,82-5,16]). В эпидемический подъем заболеваемости 2021 года сохранилась взаимосвязь заболевания матерей с железодефицитной анемией (МКБ-10: D 50) (ОШ = 4,5 [2,3-8,41]); принадлежностью к восточноазиатской этногруппе (ОШ = 2,3 [1,26-4,07] и табакокурением (ОШ = 2,6 [1,36-3,76]). В период эпидемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, зимой 2022 года факторами риска также являлись железодефицитная анемия (МКБ-10: D 50) (ОШ = 3,8 [1,94-7,63]); восточноазиатская субпопуляция (ОШ = 3,0 [1,57-5,62]), табакокурение (ОШ = 2,2 [1,33-3,77]).

Таким образом, в течение первых трёх лет пандемии COVID-19 устойчивыми факторами риска заболеваемости молодых матерей (<35 лет), не имеющих известных факторов риска

(избыток массы тела/ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет) [11, 12], были железодефицитная анемия, принадлежность к восточноазиатской этнической группе (бурятской субпопуляции) и табакокурение.

Наиболее сильная ассоциативная связь заболеваемости беременных COVID-19 установлена для железодефицитной анемии (ОШ 3,8-6,1). Современными исследованиями показано, что железодефицитная анемия (ЖДА) сопровождается иммунными нарушениями, степень выраженности которых тем выше, чем ниже уровень гемоглобина. В частности, у беременных с ЖДА уменьшаются показатели численности лимфоцитов с маркерами CD3+ и CD4+, соотношение CD4+/CD8+, понижен уровень сывороточного IL-2 и IgG, чем ряд авторов и объясняют повышенную частоту инфекционных заболеваний [14, 15, 16].

Этническую принадлежность как фактор предрасположенности к заболеванию SARS-CoV-2-инфекцией признают многие современные авторы, отмечая, что у представительниц негроидной расы и других этнических меньшинств повышен риск заболеваемости и даже неблагоприятных исходов COVID-19 [5, 6, 7, 12].

В силу ограниченности нашего кросс-секционного исследования одним регионом мы имели возможность сравнить заболеваемость проживающих здесь основных этнических групп – беременных русской и бурятской субпопуляций, сопоставимых по всем другим критериям включения. Принадлежность матери к восточноазиатской этнической группе продемонстрировала устойчивую зависимость с повышенным риском заболевания новой коронавирусной инфекцией (ОШ 2,3-3,7). С позиций сведений современной научной литературы данный факт можно объяснить тем, что у восточноазиатских популяций экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 - АПФ2 (ACE2 - angiotensin-converting enzyme) в тканях значительно выше, а при попадании в кровотоки вирус SARS-CoV-2 первоначально связывается именно с этими рецепторами и затем реализует свои многочисленные патологические влияния [17, 18].

Табакокурение находилось на третьем ранговом месте как фактор риска заболеваемости беременных в пандемию COVID-19 2020-2022 гг (ОШ 1,8-2,3). При курении выделяется и попадает в организм беременной ряд вредных

Таблица 1.
Конфаундеры COVID-19 у беременных женщин в 2020, 2021, 2022 годах пандемии

Table 2.
Confounders of COVID-19 in pregnant women in 2020-2022

Признак/feature (МКБ-10/ICD-10)	2020			2021			2022					
	С COVID-19 Pregnant women with COVID-19 (n=163)	Незаболевшие COVID-19 / Pregnant women without COVID-19 (n=100)	χ^2	ОШ1 [95% ДИ] OR [95% CI]	С COVID-19 Pregnant women with COVID-19 (n=158)	Незаболевшие COVID-19 / Pregnant women without COVID-19 (n=100)	χ^2	ОШ2 [95% ДИ] OR [95% CI]	С COVID-19 Pregnant women with COVID-19 (n=160)	Незаболевшие COVID-19 / Pregnant women without COVID-19 (n=100)	χ^2	ОШ3 [95% ДИ] OR [95% CI]
Вегетосудистая дистония (МКБ-10 G90.8) / Neurocirculatory dystonia (ICD-10 G90.8)	35 (21,5%)	11 (11%)	4,0; p=0,046*	2,2 [1,07-4,59]**	16 (10,1%)	7 (7%)	0,74; p=0,502	1,5 [0,59-3,78]	17 (10,6%)	9 (9%)	0,05; p=0,832	1,2 [0,51-2,81]
Железодефицитная анемия (МКБ-10 D50) / Iron deficiency anemia (ICD-10 D50)	72 (44,2%)	15 (15%)	23,8; p<0,001*	4,5 [2,39-8,41]**	82 (51,4%)	15 (15%)	35,5; p<0,001*	6,1 [3,25-11,5]	55 (34,4%)	12 (12%)	15,0; p<0,001*	3,8 [1,94-7,63]**
Табакочурение / Tobacco smoking	98 (60%)	40 (40%)	9,3; p=0,003*	2,3 [1,36-3,76]**	78 (49,3%)	35 (35%)	5,1; p=0,029*	1,8 [1,08-3,03]**	82 (51,2%)	32 (32%)	8,5; p=0,004*	2,2 [1,33-3,77]**
Бурятская этногруппа / East Asian ethnic group	59 (36,2%)	20 (20%)	7,0; p=0,009*	2,3 [1,26-4,07]**	68 (43,0%)	17 (17%)	3,7; p<0,001*	3,7 [2,03-6,79]**	53 (33,1%)	15 (15%)	10,8; p=0,002	3,0 [1,57-5,62]

Примечание:

* - различия между группами статистически значимы ($\chi^2 > 3,84$, $p \leq 0,05$)

** - существует взаимосвязь между признаком и заболеванием COVID-19 (ОШ > 1 при 95% ДИ)

χ^2_{1p} ОШ1 - сравнение между группами беременных с COVID-19 и незаразившими в 2020 году

χ^2_{2p} ОШ2 - сравнение между группами беременных с COVID-19 и незаразившими в 2021 году

χ^2_{3p} ОШ3 - сравнение между группами беременных с COVID-19 и незаразившими в 2022 году

Note:

* $\chi^2 > 3.84$, $p \leq 0.05$

**odds ratio > 1

χ^2_{1p} OR1 - comparison between pregnant women with COVID-19 and healthy pregnant women in 2020

χ^2_{2p} OR2 - comparison between pregnant women with COVID-19 and healthy pregnant women in 2021

χ^2_{3p} OR3 - comparison between pregnant women with COVID-19 and healthy pregnant women in 2022

химических веществ (бензпирен, никотин, угарный газ, формальдегиды и др.), оказывающих системное повреждающее действие на клеточном и тканевом уровнях, негативно влияющих на эндотелий сосудов, вызывая тяжёлые нарушения микроциркуляции и гемодинамики, включая маточно-плацентарный комплекс [19, 20]. Действуя локально, табачный дым подавляет активность мерцательного эпителия, мукоцилиарный клиренс, функцию макрофагов и Т-лимфоцитов, тем самым усиливая повреждающее действие вирусов на респираторный тракт и способствуя ещё большей репликации вирусных частиц [21].

Поскольку железодефицитная анемия и курение являются модифицируемыми факторами риска заболеваемости матерей новой коронавирусной инфекцией, особое внимание в условиях пандемии COVID-19 должно уделяться профилактике и своевременной коррекции железодефицита и отказу от курения на этапе прегравидарной подготовки и при беременности. Эти стратегии являются не только признанными эффективными практиками по профилактике акушерских и перинатальных осложнений [16, 22], но и служат дополнительными мерами по уменьшению риска инфекционного заболевания.

Клинические симптомы инфекции, вызванной разными штаммами вируса SARS-CoV-2, у беременных в эпидемические подъемы заболеваемости 2020, 2021, 2022 годов представлены на **рисунке 1**. В 2020 году (первый год эпидемического подъема заболеваемости) у беременных в возрасте 18–35 лет, не имеющих известных факторов риска заболеваемости НКИ, с наибольшей частотой зарегистрированы следующие клинические симптомы COVID-19: потеря обоняния (87,7%), слабость (69,3%), сонливость (68,7%), одышка даже при поражении лёгких лёгкой степени (68,1%), головная боль (41,7%), артралгии (29,4%). В эпидемическую волну второго года пандемии COVID-19 2021 года клиническая картина изменилась и преобладающими симптомами стали кашель (70,3% vs 38,7%; $p\chi^2 < 0,001$), насморк (46,2% vs 3,7%; $p\chi^2 < 0,001$) и боли в горле (36,7% vs 3,7%; $p\chi^2 < 0,001$). Статистически значимо чаще регистрировались: лихорадка выше 38 градусов (19,6% vs 7,4%; $p\chi^2 = 0,006$) и существенно реже – аносмия (15,8% vs 87,7%; $p\chi^2 < 0,001$), сонливость (14,6% vs 68,7%; $p\chi^2 < 0,001$), одышка (38,0% vs 68,1%; $p\chi^2 < 0,001$), миалгии (39,30%

vs 16,5%; $p\chi^2 < 0,001$), артралгии (10,1% vs 29,4%; $p\chi^2 < 0,001$).

В эпидемию пандемического цикла вируса SARS-CoV-2 2022 года лидирующее место в клинике инфекционного заболевания заняли: насморк (66,7%), кашель (54,4%), слабость (48,8%), частота которых статистически значимо превышала аналогичные показатели в первый год пандемии (все $p\chi^2 < 0,001$). Существенно реже пациентки стали предъявлять жалобы на потерю обоняния (3,10% против 87,7% в 2020 г. и 15,8% в 2021 г.; $p\chi^2 < 0,001$); одышку (2,5% против 68,1% в 2020 г. и 38,0% в 2021 г.; $p\chi^2 < 0,001$); миалгии (6,3% против 39,3% в 2020 г. и 16,5% в 2021 г.; $p\chi^2 < 0,05$); тошноту и рвоту (0,6% против 3,1% в 2020 г. и 7,0% в 2021 г.; $p\chi^2 < 0,05$).

Сходную динамику наиболее распространённых симптомов COVID-19 у беременных в течение эпидемических подъёмов заболеваемости 2020-2022 года отмечают и другие авторы. S. Mihajlović и соавт. (2022) также отмечают, что потеря обоняния и вкуса были наиболее часто наблюдаемыми симптомами инфекции в начале пандемии, когда циркулировал штамм SARS-CoV-2 альфа, появление штаммов дельта и гамма во второй год эпидемического цикла вируса стало чаще ассоциироваться у беременных с системными проявлениями инфекции [13].

Наибольшее число пневмоний у матерей при КТ-исследовании зарегистрировано нами во второй год пандемии (2021 год – штамм вируса SARS-CoV-2 дельта): (21,4% vs 61,4% ($\chi^2 = 52,8$; $p < 0,001$) vs 3,8% ($\chi^2 = 120,6$; $p < 0,001$); соответственно 2020, 2021, 2022 годы) (**рисунок 2**). Этот эпидемический подъём заболеваемости характеризуется увеличением частоты и относительного шанса тяжёлого поражения лёгких (КТ 3-4 [3, 14]): 4,9% (2020 г) vs 17,7% (2021 г, $\chi^2 = 13,2$; $p < 0,001$; ОШ = 4,2 [1,84 - 9,47]) vs 0 (2022 г, $\chi^2 = 31,1$; $p < 0,001$) (**рисунок 3**). Соответственно участилась потребность в госпитализации беременных в реанимационно-анестезиологические отделения: 6,4% (2020 г) vs 11,4% (2021 г, $\chi^2 = 4,5$; $p = 0,041$; ОШ = 2,5 [1,05-5,91]). Только в эпидемию 2021 года у пациенток низкой степени риска возникала необходимость проведения инвазивной ИВЛ (1,89% против 0 в 2020 г ($\chi^2 = 3,1$; $p = 0,118$) и 0 в 2022 г, ($\chi^2 = 3,1$; $p = 0,080$)), и был зарегистрирован один летальный исход (0,63% против 0 в 2020 ($\chi^2 = 1,0$; $p = 0,492$) и 0 в 2022 г ($\chi^2 = 1,0$; $p = 0,314$)),

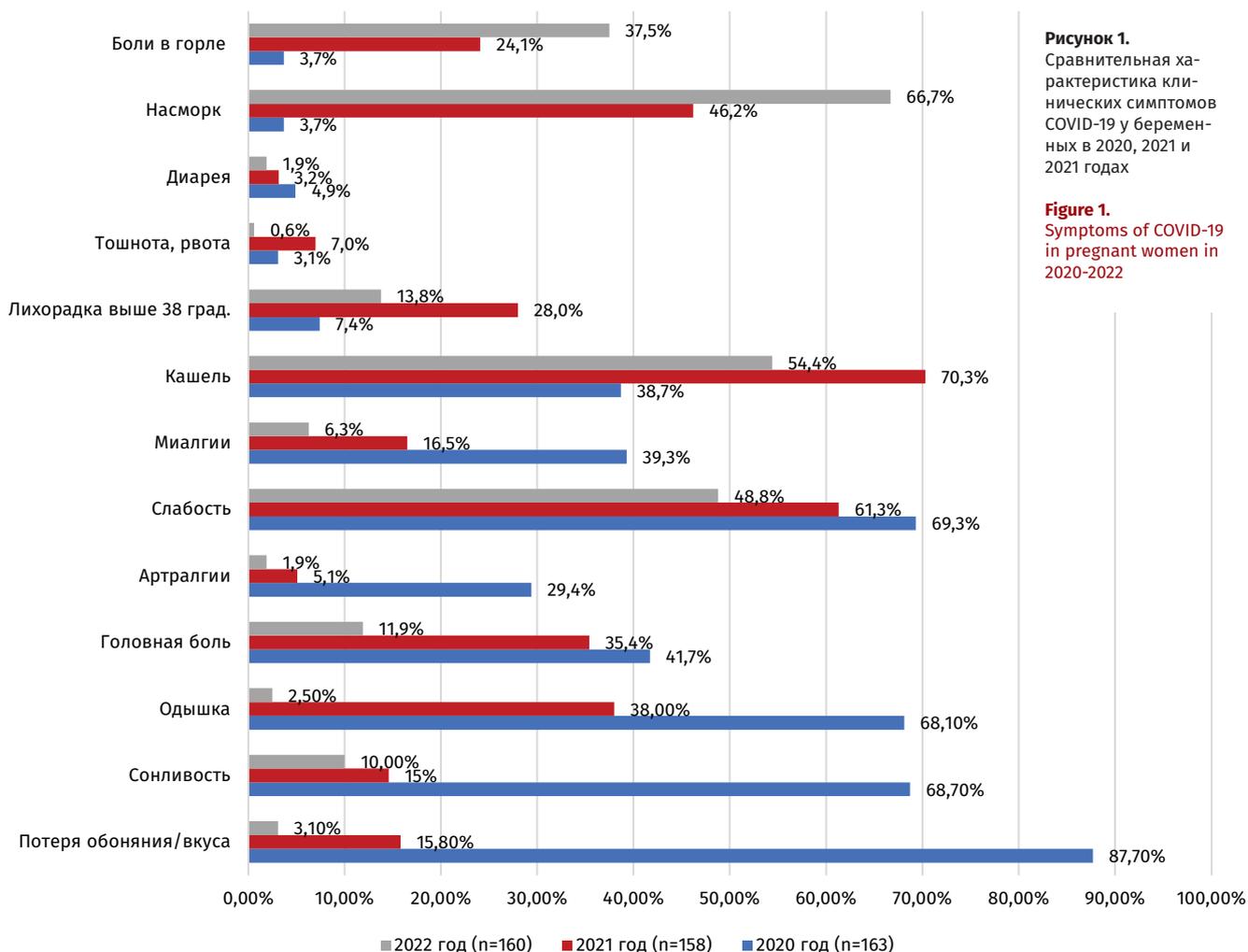
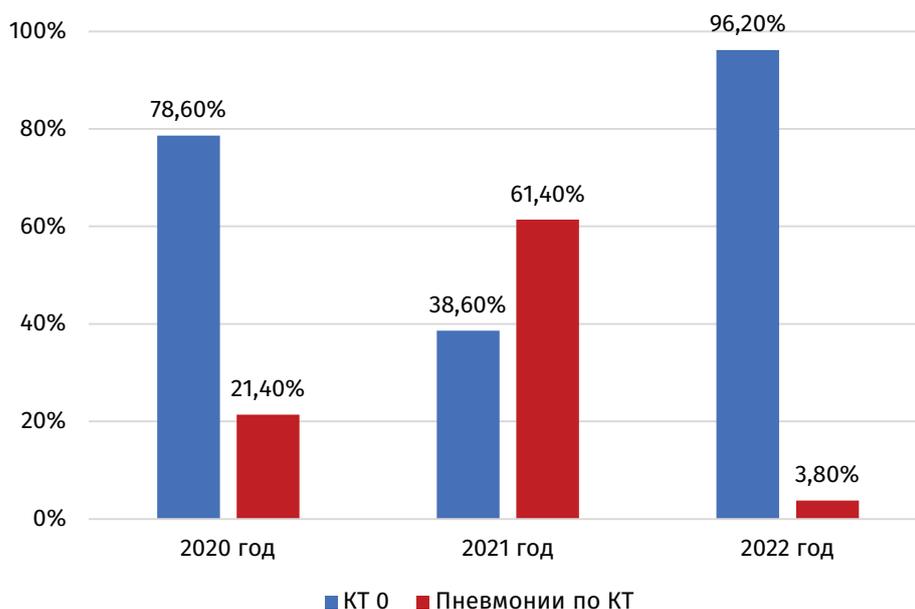


Рисунок 1. Сравнительная характеристика клинических симптомов COVID-19 у беременных в 2020, 2021 и 2021 годах

Figure 1. Symptoms of COVID-19 in pregnant women in 2020-2022

Рисунок 2. Частота развития пневмоний при COVID-19 у беременных в эпидемии 2020, 2021, 2022 гг.

Figure 2. The incidence of pneumonia in pregnant women with COVID-19 in 2020-2022



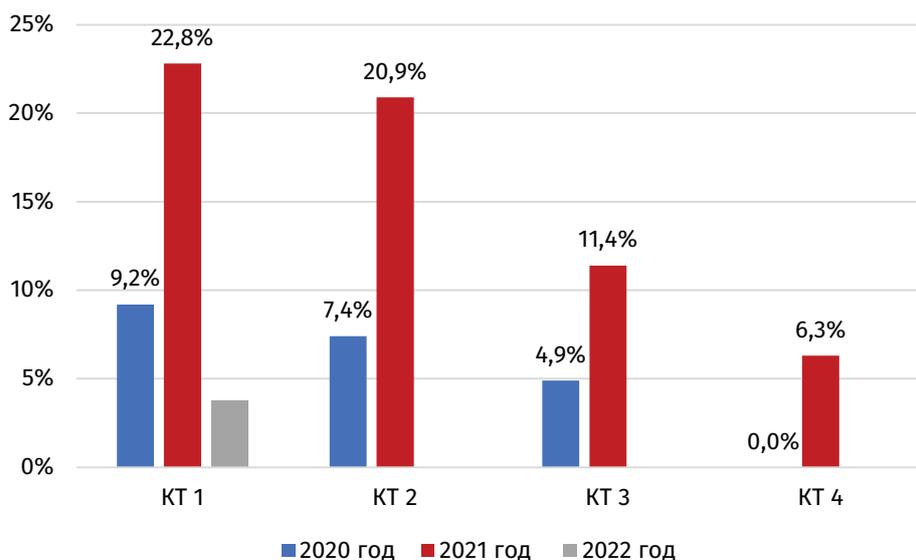


Рисунок 3. Результаты КТ-исследования у беременных с пневмониями, ассоциированными с COVID-19 в эпидемии 2020, 2021, 2022 гг.

Figure 3. Lung computed tomography results in pregnant women with COVID-19 and pneumonia in 2020-2022

который возник при своевременной госпитализации пациентки со среднетяжёлой формой заболевания и был обусловлен молниеносным течением НКИ.

Сведения зарубежной литературы совпадают с полученными нами сведениями о значительном утяжелении течения COVID-19 в 2021 году. По данным S.P. Andeweg и соавт. (2022), индийский дельта-штамм коронавируса стал доминирующим вариантом с мая 2021 года. Этот вирус распространялся быстрее на 60% и был более контагиозен, чем альфа-вариант, а вызванное им заболевание протекало значительно тяжелее [23]. Согласно исследованиям С. Del Rio и соавт. (2021), N.Vousden и соавт. (2022), циркулирующая штамма дельта в 2021 году сопровождалась более тяжёлым течением заболевания и во всем мире привела к существенному увеличению числа пневмоний, случаев госпитализации и летальных исходов как в популяции в целом, так и среди беременных [24, 25].

Штамм SARS-CoV-2 омикрон, о появлении которого было объявлено официальными лицами нескольких стран одновременно в ноябре 2021 года, существенно изменил траекторию эпидемического цикла: его потенциал заражения населения был максимальным за весь период пандемии, что привело к наибольшему числу одновременно заболевших пациентов, при этом потребность в госпитализации и частота летальных исходов существенно снизились [26]. Результаты нашего исследо-

вания подтверждают, что в период эпидемии в январе–феврале 2022 года, когда циркулировал вариант омикрон, заболевание COVID-19 у беременных протекало более благоприятно: в клинике преобладали симптомы сезонного острого респираторного заболевания, случаи развития осложнений в виде пневмоний были единичны.

Полученные нами факты и анализ сведений современной литературы диктуют необходимость контроля за циркулирующими штаммами вируса, ранней клинической оценки и динамического мониторинга за пациентами с целью минимизации частоты тяжёлых осложнений COVID-19 и материнских потерь, включая пациенток низкой степени инфекционного риска.

Заключение

Устойчивыми конфаундерами COVID-19 у беременных, не имеющих известных факторов риска в 3-м триместре гестации, являются железодефицитная анемия, курение, принадлежность к восточноазиатской этнической группе. В сохраняющихся условиях риска распространения SARS-CoV-2-инфекции необходим эпидемиологический надзор за циркулирующими штаммами вируса и управление модифицируемыми факторами риска заболеваемости матерей – профилактика и коррекция железодефицита и отказ от курения на этапе прегравидарной подготовки и при беременности.

Литература :

1. Выступление Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по коронавирусной инфекции 2019-nCoV 11 февраля 2020 г. Ссылка активна на 21.01.2023. <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Коронавирус. Ссылка активна на 21.01.2023. <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17. 14.12.2022. Ссылка активна на 21.01.2023. <https://medrussia.org/wp-content/uploads/2022/12/metodicheskie-rekomendacii-po-covid-17.pdf>
4. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Khan A, Banjer HJ, Alzahrani FM, Anowar KP, Shuvra DK. Genomic surveillance, evolution and global transmission of SARS-CoV-2 during 2019–2022. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0271074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271074>
5. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, Basirjafari S, Mohammadi M, Rasmussen-Ivey C, Razizadeh MH, Nouri-Vaskeh M, Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
6. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Колмакова К.А., Шаметова Е.А. Факторы риска и особенности течения COVID-19 у беременных: сравнительный анализ эпидемических вспышек 2020 и 2021 г. *Гинекология*. 2021;23(5):421-427. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.5.201107>
7. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale Ch, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>
8. Белокриницкая Т.Е., Артымуков Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока: итоги 2 лет пандемии. *Акушерство и гинекология*. 2022;(4):47-54. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.47-54>
9. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratnam Sh, Le Doare K, Ladhani Sh, von Dadelszen P, Magee L, Khalil A. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9(6):e759-e772. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6)
10. Litman EA, Yin Y, Nelson SJ, Capbarat E, Kerchner D, Ahmadzia HK. Adverse Perinatal Outcomes in a Large US Birth Cohort During the COVID-19 Pandemic: Adverse Perinatal Outcomes During COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022; 4(3):100577. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100577>
11. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Минздрав России. Версия 5. 28.12.2021. Ссылка активна на 21.01.2023. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf
12. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 16: RCOG, updated Thursday 15 December 2022. Ссылка активна на 21.01.2023. <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>
13. Mihajlovic S, Nikolic D, Santric-Milicevic M, Milicic B, Rovcanin M, Acimovic A, Lackovic M. Four Waves of the COVID-19 Pandemic: Comparison of Clinical and Pregnancy Outcomes. *Viruses*. 2022;14(12):2648. <https://doi.org/10.3390/v14122648>
14. Tang YM, Chen XZ, Li GR, Zhou RH, Ning H, Yan H. [Effects of iron deficiency anemia on immunity and infectious disease in pregnant women]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2006;35(1):79-81.
15. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, Salvaggio C, Magliarditi M, Rizzo G. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J*. 2020;35(5):e166. <https://doi.org/10.5001/omj.2020.108>
16. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250796>
17. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, Voort PH, Mulder DJ, Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
18. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, Wen F, Huang X, Ning G, Wang W. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6:11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
19. Abramovici A, Gandle RE, Clifton RG, Leveno KJ, Myatt L, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Mercer MB, Peaceman AM, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Saade G, Sorokin Y. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *BJOG*. 2015;122(13):1740-1747. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13201>
20. Грызунова Е.М., Совершаева С.Л., Соловьев А.Г., Казакевич Е.В., Чумакова Г.Н., Котлов А.П., Киселева Л.Г., Харькова О.А. Состояние гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» у курящих беременных. *Экология человека*. 2016;23(9):15-20. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-9-15-20>
21. Kohlhammer Y, Schwartz M, Raspe H, Schäfer T. Risk factors for community acquired pneumonia (CAP). A systematic review. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(8):381-386. <https://doi.org/10.1055/s-2005-863061>
22. Долгушина Н.В., Артымуков Н.В., Белокриницкая Т.Е., Романов А.Ю., Волочаева М.В., Филиппов О.С., Адамян Л.В. Нормальная беременность. Клинические рекомендации МЗ РФ. Москва, 2020. 80 с. Ссылка активна на 21.01.2023. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/288_1_15.03.2021
23. Andeweg SP, Vennema H, Veldhuijzen I, Smorenburg N, Schmitz D, Zwagemaker F, van Gageldonk-Lafeber AB, Hahné SJM, Reusken C, Knol MJ, Eggink D; SeqNeth Molecular surveillance group; RIVM COVID-19 Molecular epidemiology group. Elevated risk of infection with SARS-CoV-2 Beta, Gamma, and Delta variant compared to Alpha variant in vaccinated individuals. *Sci Transl Med*. 2022:eabn4338. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn4338>
24. Del Rio C, Malani PN, Omer SB. Confronting the Delta variant of SARS-CoV-2, summer 2021. *JAMA*. 2021;326(11):1001-1002. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14811>
25. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, Knight M. Management and implications of severe COVID-19 in pregnancy in the UK: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(4):461-470. <https://doi.org/10.1111/aogs.14329>
26. Dyer O. COVID-19: Omicron is causing more infections but fewer hospital admissions than delta, South African data show. *BMJ*. 2021;375:n3104. <https://doi.org/10.1136/bmj.n3104>

References:

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. (In Russ). Available at: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-themedia-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> Accessed: February 11, 2023.
2. Coronavirus (In Russ). Available at: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-themedia-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> Accessed: February 11, 2023.
3. Temporary methodological recommendations. *Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)*. Version 17. 14.12.2022. (In Russ). Available on: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207 Accessed: February 11, 2023.
4. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Khan A, Banjer HJ, Alzahrani FM, Anowar KP, Shuvra DK. Genomic surveillance, evolution and global transmission of SARS-CoV-2 during 2019–2022. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0271074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271074>
5. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, Basirjafari S, Mohammadi M, Rasmussen-Ivey C, Razizadeh MH, Nouri-Vaskeh M, Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
6. Belokrinskaya TE, Frolova NI, Kolmakova KA, Shametova EA. Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: a comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021. *Gynecology*. 2021;23(5):421-427. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.5.201107>
7. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale Ch, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>
8. Belokrinskaya TE, Artyukov NV, Filippov OS, Frolova NI. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Russian Far East: 2-year results of the pandemic. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;4(4):47-54 (in Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.47-54>
9. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratnam Sh, Le Doare K, Ladhani Sh, von Dadelszen P, Magee L, Khalil A. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9(6):e759-e772. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6)
10. Litman EA, Yin Y, Nelson SJ, Capbarat E, Kerchner D, Ahmadzia HK. Adverse Perinatal Outcomes in a Large US Birth Cohort During the COVID-19 Pandemic: Adverse Perinatal Outcomes During COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022; 4(3):100577. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100577>
11. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations. Ministry of Health of Russia. Version 5. 28.12.2021. (In Russ). Available on: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf Accessed: February 11, 2023.
12. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 16: RCOG, updated Thursday 15 December 2022. Available at: <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>. Accessed: February 11, 2023.
13. Mihajlovic S, Nikolic D, Santric-Milicevic M, Milicic B, Rovcanin M, Acimovic A, Lackovic M. Four Waves of the COVID-19 Pandemic: Comparison of Clinical and Pregnancy Outcomes. *Viruses*. 2022;14(12):2648. <https://doi.org/10.3390/v14122648>.
14. Tang YM, Chen XZ, Li GR, Zhou RH, Ning H, Yan H. [Effects of iron deficiency anemia on immunity and infectious disease in pregnant women]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2006;35(1):79-81.
15. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, Salvaggio C, Magliarditi M, Rizzo G. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J*. 2020;35(5):e166. <https://doi.org/10.5001/omj.2020.108>
16. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250796>
17. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, Voort PH, Mulder DJ, Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
18. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, Wen F, Huang X, Ning G, Wang W. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6:11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
19. Abramovici A, Gandley RE, Clifton RG, Leveno KJ, Myatt L, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Mercer MB, Peaceman AM, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Saade G, Sorokin Y. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *BJOG*. 2015;122(13):1740-1747. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13201>
20. Gryzunova EM, Sovershaeva SL, Soloviev AG, Kazakevich EV, Chumakova GN, Kotlov AP, Kiseleva LG, Kharkova OA. Hemodynamics State in «Mother-Placenta-Fetus» System of Pregnant Smokers. *Human Ecology*. 2016;23(9):15-20. (In Russ). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-9-15-20>
21. Kohlhammer Y, Schwartz M, Raspe H, Schäfer T. Risk factors for community acquired pneumonia (CAP). A systematic review. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(8):381-386. <https://doi.org/10.1055/s-2005-863061>
22. [Dolgushina NV, Artyukov NV, Belokrinskaya TE, Romanov AY, Volochaeva MV, Filippov OS, Adamyan LV. Normal pregnancy. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020. 80 p. (In Russ). Available at: http://cr.rosmindzdrav.ru/recomend/288_1 15.03.2021 Accessed: February 11, 2023.
23. Andeweg SP, Vennema H, Veldhuijzen I, Smorenburg N, Schmitz D, Zwagemaker F, van Gageldonk-Lafeber AB, Hahné SJM, Reusken C, Knol MJ, Eggink D; SeqNeth Molecular surveillance group; RIVM COVID-19 Molecular epidemiology group. Elevated risk of infection with SARS-CoV-2 Beta, Gamma, and Delta variant compared to Alpha variant in vaccinated individuals. *Sci Transl Med*. 2022:eabn4338. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn4338>
24. Del Rio C, Malani PN, Omer SB. Confronting the Delta variant of SARS-CoV-2, summer 2021. *JAMA*. 2021;326(11):1001-1002. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14811>
25. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, Knight M. Management and implications of severe COVID-19 in pregnancy in the UK: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(4):461-470. <https://doi.org/10.1111/aogs.14329>.
26. Dyer O. COVID-19: Omicron is causing more infections but fewer hospital admissions than delta, South African data show. *BMJ*. 2021;375:n3104. <https://doi.org/10.1136/bmj.n3104>

Сведения об авторах

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета ДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а)

Вклад в статью: написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0002-5447-4223

Фролова Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета ДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а)

Вклад в статью: статистическая обработка материала, написание и корректировка статьи
ORCID: 0000-0002-7433-6012

Каргина Кристина Андреевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета ДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а)

Вклад в статью: набор первичного материала, формирование баз данных
ORCID: 0000-0002-8817-6072

Шаметова Евгения Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета ДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а)

Вклад в статью: набор первичного материала, формирование баз данных
ORCID: 0000-0002-2205-2384

Чупрова Мария Игоревна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета ДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а)

Вклад в статью: набор первичного материала, формирование баз данных
ORCID: 0000-0002-4342-7456

Родионова Кристина Александровна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета ДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а)

Вклад в статью: набор первичного материала, формирование баз данных
ORCID: 0000-0002-9844-3760

Статья поступила: 03.02.2023 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (39a, Gorkogo Street, Chita, 672000, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5447-4223

Prof. Natalia I. Frolova, MD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (39a, Gorkogo Street, Chita, 672000, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-7433-6012

Dr. Kristina A. Kargina, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (39a, Gorkogo Street, Chita, 672000, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-8817-6072

Dr. Evgenia A. Shametova, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (39a, Gorkogo Street, Chita, 672000, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-2205-2384

Dr. Maria I. Chuprova, MD, Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (39a, Gorkogo Street, Chita, 672000, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-4342-7456

Dr. Kristina A. Rodionova, MD, Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (39a, Gorkogo Street, Chita, 672000, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-9844-3760

Received: 03.02.2023 г.

Accepted: 28.02.2023 г.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 578.835.11:616.9

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-43-53>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ (НЕПОЛИО) ИНФЕКЦИИ

НОВОСЁЛОВА М.В.^{1*}, ПОЦЕЛУЕВ Н.Ю.², БРУСИНА Е.Б.¹¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Резюме

Цель. Изучить возможные модели прогнозирования заболеваемости энтеровирусными (неполио) инфекциями (ЭВНИ) в Кемеровской области – Кузбассе.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование заболеваемости ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе в 2006–2021 гг. (n = 2158).

Изучение динамики и тенденций развития эпидемического процесса проводилось с помощью автокорреляционного анализа, спектрального анализа Фурье с последующим использованием технологии искусственного интеллекта – нейронных сетей для отображения неизвестных взаимосвязей и составления прогноза. Использован инструмент STATISTICA Automated Neural Networks (SANN), а также программа StatTech v. 3.0.5.

Результаты. В динамике заболеваемости ЭВНИ наблюдались 3 выраженных подъёма: в 2009 (9,39⁰/₀₀₀₀), 2015 (15,78⁰/₀₀₀₀) и в 2019 (8,41⁰/₀₀₀₀) годах, когда показатели заболеваемости превышали среднемедианное значение (2006–2021 гг.) в 2,4, 4,1 и 2,2 раза соответственно. Характер динамической кривой заболеваемости ЭВНИ определяли энтеровирусные менингиты. В структуре заболеваемости подавляющее число случаев заболеваний (89,94%) зарегистрировано у детей. Анализ тренда забо-

леваемости с помощью стандартных математических моделей выявил неудовлетворительную аппроксимацию, что не позволяло достоверно описать тренд заболеваемости. Методом отношения фактических данных к 12-месячным цепным средним установлена летне-осенняя сезонность (август–октябрь), которая подтверждена и автокорреляционным анализом. Моделирование проявлений эпидемического процесса ЭВНИ с помощью нейронных сетей позволило составить прогноз заболеваемости с высокой вероятностью до 52 месяцев.

Заключение. Эпидемический процесс ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе характеризуется низкой интенсивностью проявлений, выраженной летне-осенней сезонностью. Технологии математического моделирования эпидемического процесса ЭВНИ позволяют с высокой вероятностью составить прогноз заболеваемости.

Ключевые слова: энтеровирусная (неполио) инфекция, заболеваемость, цикличность, сезонность, математическое моделирование, прогнозирование.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Новосёлова М.В., Поцелуев Н.Ю., Брусина Е.Б. Современные подходы к созданию прогностических моделей энтеровирусной (неполио) инфекции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 43-53 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-43-53>

*Корреспонденцию адресовать:

Новосёлова Маргарита Владимировна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: nov-rita@mail.ru
© Новосёлова М.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CURRENT APPROACHES TO MODELING OF EPIDEMIC PROCESS OF NON-POLIO ENTEROVIRUS INFECTIONS

MARGARITA V. NOVOSELOVA^{1*}, NIKOLAY YU. POTSELUEV², ELENA B. BRUSINA¹,¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

English ▶

Abstract

Aim. To study mathematical models for predicting the incidence of non-polio enterovirus infections (NPEVI) in the Kemerovo Region.

Materials and Methods. Here we conducted a retrospective epidemiological study of NPEVI incidence in the Kemerovo region from 2006 to 2021 (n = 2152 cases). Epidemic process was studied using autocorrelation analysis, Fourier analysis, and neural networks using STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) tool and StatTech v. 3.0.5.

Results. The incidence rates of NPEVI were 9,39 per 100,000 population (2009), 15,78 per 100,000 population (2015) and 8,41 per 100,000 population (2019), exceeding the average median value (2006-2021) by a factor of 2.4, 4.1, and 2.2, respectively. NPEVI incidence was largely determined by enteroviral meningitis. The majority of cases (89.94%) were registered in children. Notably, standard mathemati-

cal models failed to provide an objective analysis of the incidence trend. Autocorrelation analysis found the summer-autumn seasonality (August-October) by evaluating the ratio of actual data to 12-month rolling averages. Modeling of the epidemic process of NPEVI using neural networks highly likely predicted its incidence up to 52 months.

Conclusion. The epidemic process of NPEVI in Kemerovo region has been characterized by a low intensity and summer-autumn seasonality. Neural networks are suggested as a promising tool to forecast the incidence of NPEVI.

Keywords: non-polio enterovirus infections, incidence, mathematical modeling, cyclicity, seasonality, forecasting.

Conflict of Interest

None declared.

Financing

There was no funding for this project.

For citation:

Margarita V. Novoselova, Nikolay Yu. Potseluev, Elena B. Brusina. Current approaches to modeling of epidemic process of non-polio Enterovirus infections. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 43-53. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-43-53>

***Corresponding author:**

Dr. Margarita V. Novoselova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: nov-rita@mail.ru

© Margarita V. Novoselova, et al.

Введение

Неполиомиелитные энтеровирусы (НПЭВ) имеют широкое распространение во всем мире, вызывают заболевания у детей и взрослых [1]

Возбудителями НПЭВ служат многочисленные серотипы энтеровирусов, входящие в состав видов А, В, С, D [2]. НПЭВ входят в семейство *Picornaviridae* и представляют собой мелкие (15–30 нм) безоболочечные вирусы с геномом в виде одноцепочечной +РНК.

Клинические признаки ЭВНИ переменны и могут проявляться герпетической ангиной, экзантемой полости рта и конечностей, геморрагическим конъюнктивитом, увеитом, энцефалитом, острыми вялыми параличами [3]. Часто НПЭВ вызывают асептический менингит у детей [4]. Разнообразие клинических

форм энтеровирусной (неполио) инфекции (ЭВНИ) свидетельствует о способности энтеровирусов к репродукции в различных органах и тканях человека на основе специфического взаимодействия вирусов с рецепторами чувствительных клеток [5]. Несмотря на клиническую важность энтеровирусных инфекций, мало что известно о механизмах, лежащих в основе их пространственной и временной динамики.

Энтеровирусы легко передаются от человека к человеку аэрогенным и/или фекально-оральным механизмами. Длительное бессимптомное выделение вируса обеспечивает возможность внезапных эпидемических вспышек энтеровирусных инфекций на разных континентах и усложняет их прогнозирование [2].

Вместе с тем, создание адекватной прогностической модели инфекционной заболеваемости необходимо для понимания закономерностей развития эпидемического процесса, выявления предикторов эпидемического неблагополучия, оценки эффективности проводимых мероприятий, совершенствования эпидемиологического надзора, контроля и снижения риска эпидемических вспышек [6].

Цель исследования

Изучить возможные модели прогнозирования заболеваемости энтеровирусными (неполио) инфекциями в Кемеровской области – Кузбассе.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование заболеваемости ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе в 2006–2021 гг. Всего изучено 2158 случаев ЭВНИ.

Данные о случаях заболеваний получены из форм федерального государственного статистического наблюдения №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Кемеровской области Кузбассе» (месячная), №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Кемеровской области – Кузбассе» (месячная и годовая).

Показатели заболеваемости оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Изучение динамики и тенденций развития эпидемического процесса (тренда и цикличности) проводилось с помощью автокорреляционного анализа, спектрального анализа Фурье с последующим использованием технологии искусственного интеллекта (нейронных сетей) для отображения неизвестных взаимосвязей и составления прогноза.

Для анализа заболеваемости нами была использована автокорреляционная функция, ха-

рактеризующая последовательность коэффициентов автокорреляции между уровнями первого и последующих порядков и определяющая тесноту линейной связи между последующими и предыдущими членами временного ряда, что позволило выявить компоненты структуры ряда. Так как вариационный ряд заболеваемости представляется сложно аппроксимируемым, для моделирования процессов и построения модели периодических колебаний вокруг общей тенденции, с учётом полученных коэффициентов автокорреляции, были использованы модели типа ARIMA. Данный тип моделей учитывает авторегрессионные процессы и скользящее среднее. Анализ качества моделей проводился с помощью оценки типа распределения остатков на гистограмме и наличия автокорреляции между остатками. Сезонность оценивали методом отношения фактических данных к 12-месячному цепным средним, которую подтверждали и автокорреляционным анализом.

Использовали инструмент STATISTICA Automated Neural Networks (SANN), позволяющий автоматически генерировать, оценивать и экспортировать нейронные сети с использованием многоуровневой архитектуры перцептрона в соответствии с входными переменными. Отбор наиболее эффективных нейронных сетей проводился вручную. При использовании этого подхода машинное обучение и перекрёстная проверка выполнялись на общем наборе данных (70:30 обучение: соотношение выборок для перекрестной проверки).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.5 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты исследования

Интенсивность проявлений эпидемического процесса ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе была менее выражена, чем в Сибирском федеральном округе и Российской Федерации (таблица 1).

Таблица 1. Заболеваемость ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе, Сибирском федеральном округе и Российской Федерации (2006–2021 гг.)

Table 1. Incidence rates of non-polio enterovirus infections in Kemerovo region, Siberian Federal District, and Russian Federation (2006–2021)

Территория Territory	Заболеваемость ЭВНИ (на 100 тыс. чел) Incidence of non-polio enterovirus infections per 100,000 population				
	Me Median	Q ₁ – Q ₃ Quartiles	n	min	max
Кемеровская область – Кузбасс Kemerovo Region	3,88	3,43 – 5,63	16	0,04	15,80
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	5,93	4,65 – 9,95	16	1,12	15,1
Российская Федерация Russian Federation	5,1	3,99 – 9,82	16	0,81	16,4

В динамике наблюдались 3 выраженных подъёма: в 2009 (9,39⁰/₀₀₀₀), в 2015 (15,78⁰/₀₀₀₀) и в 2019 (8,41⁰/₀₀₀₀) годах, когда показатели заболеваемости превышали среднемедианное значение (2006–2021гг.) в 2,4, 4,1 и 2,2 раза соответственно (рисунок 1).

Минимальные значения заболеваемости регистрировались в 2007 г. (0,04⁰/₀₀₀₀), в 2011 г.

(3,62⁰/₀₀₀), в 2018 г. (3,3⁰/₀₀₀) и в 2020 г. (0,34⁰/₀₀₀).

Подъёмы заболеваемости ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе не совпадают по времени с подъёмами таковой в Российской Федерации до 2019 года.

Характер динамической кривой заболеваемости ЭВНИ определяют энтеровирусные менингиты (рисунок 2).

Рисунок 1.

Динамика заболеваемости ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг.).

Figure 1.

Incidence rates of non-polio enterovirus infections (2006–2021) in Kemerovo Region.

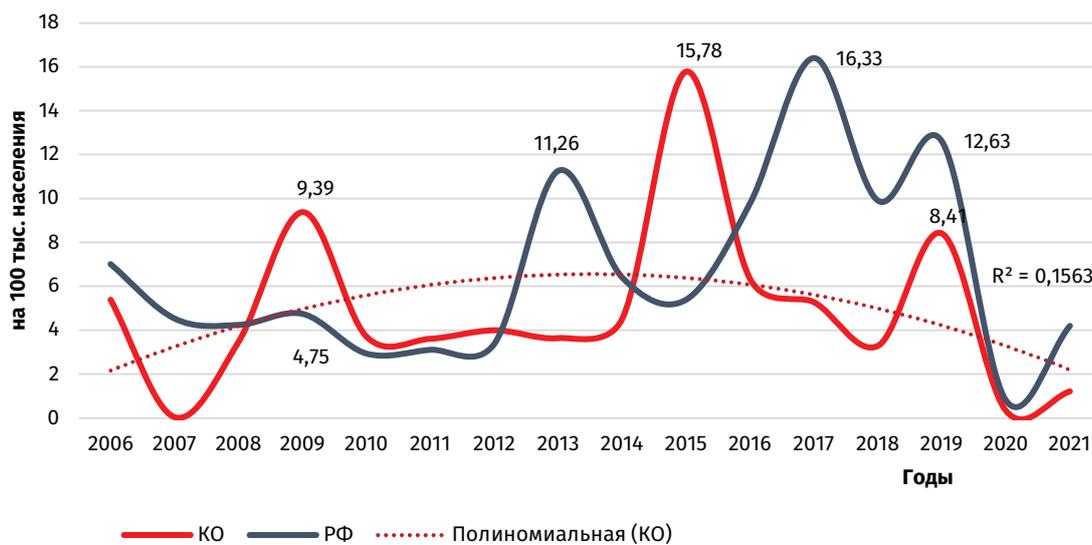
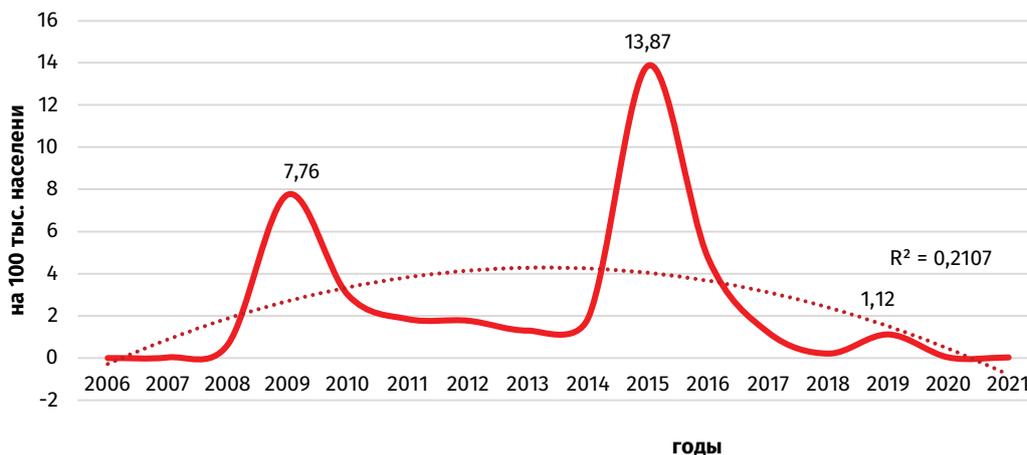


Рисунок 2.

Динамика заболеваемости энтеровирусными менингитами в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг.).

Figure 2.

Incidence rates of enteroviral meningitis (2006–2021) in Kemerovo Region.



Анализ тренда заболеваемости с помощью стандартных линейной, логарифмической, степенной, экспоненциальной математических моделей выявил, что все они неудовлетворительно аппроксимируют временной ряд и не позволяют достоверно описать тренд заболеваемости: при оценке корреляционной зависимости с помощью автокорреляции временного ряда

установлено, что все коэффициенты автокорреляции являются недостоверными ($p \geq 0,05$) (таблица 2, рисунок 3).

Методом отношения фактических данных к 12-месячным цепным средним выявлено, что индексы сезонных колебаний максимальны с августа по октябрь и составляют 285,05; 315,85; 260,21 (рисунок 4).

Годы Years	Показатель (уровни ряда) Incidence per 100,000 population	Абсолютный прирост (убыль) Increment or decrement of the incidence per 100,000 population	Показатель наглядности, % Transparency, %	Показатель роста (снижения), % Incidence as compared to the previous year, %	Темп роста (снижения), % Increase or reduction of the incidence as compared to the previous year, %	Значение 1% прироста 1% increment	Метод укрупнения интервала Increasing interval	Метод скользящей средней Rolling average
2006	5.39	-	100.0	-	-	-	2.7	3.4
2007	0.04	-5.4	0.7	0.7	-99.3	0.1		3.0
2008	3.47	3.4	64.3	8675.0	8575.0	0.0	6.4	4.3
2009	9.39	5.9	173.9	270.6	170.6	0.0		5.5
2010	3.76	-5.6	69.6	40.0	-60.0	0.1	3.7	5.6
2011	3.63	-0.1	67.2	96.5	-3.5	0.0		3.8
2012	4.00	0.4	74.1	110.2	10.2	0.0	3.8	3.8
2013	3.65	-0.4	67.6	91.3	-8.7	0.0		4.1
2014	4.54	0.9	84.1	124.4	24.4	0.0	10.2	8.0
2015	15.78	11.3	292.6	348.0	248.0	0.0		8.9
2016	6.34	-9.5	117.4	40.1	-59.9	0.2	5.8	9.1
2017	5.29	-1.0	98.0	83.4	-16.6	0.1		5.0
2018	3.32	-2.0	61.5	62.8	-37.2	0.1	5.9	5.7
2019	8.51	5.2	157.6	256.3	156.3	0.0		4.1
2020	0.34	-8.2	6.3	4.0	-96.0	0.1	0.8	3.4
2021	1.22	0.9	22.6	358.8	258.8	0.0		-0.8

Таблица 2.
Показатели динамического ряда ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг.)

Table 2.
Parameters of incidence of non-polio enterovirus infections in Kemerovo Region (2006–2021)

Рисунок 3.

Автокорреляция временного ряда заболеваемости ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг.).

Figure 3.

Autocorrelation analysis of the incidence of non-polio enterovirus infections (2006–2021) in Kemerovo Region.

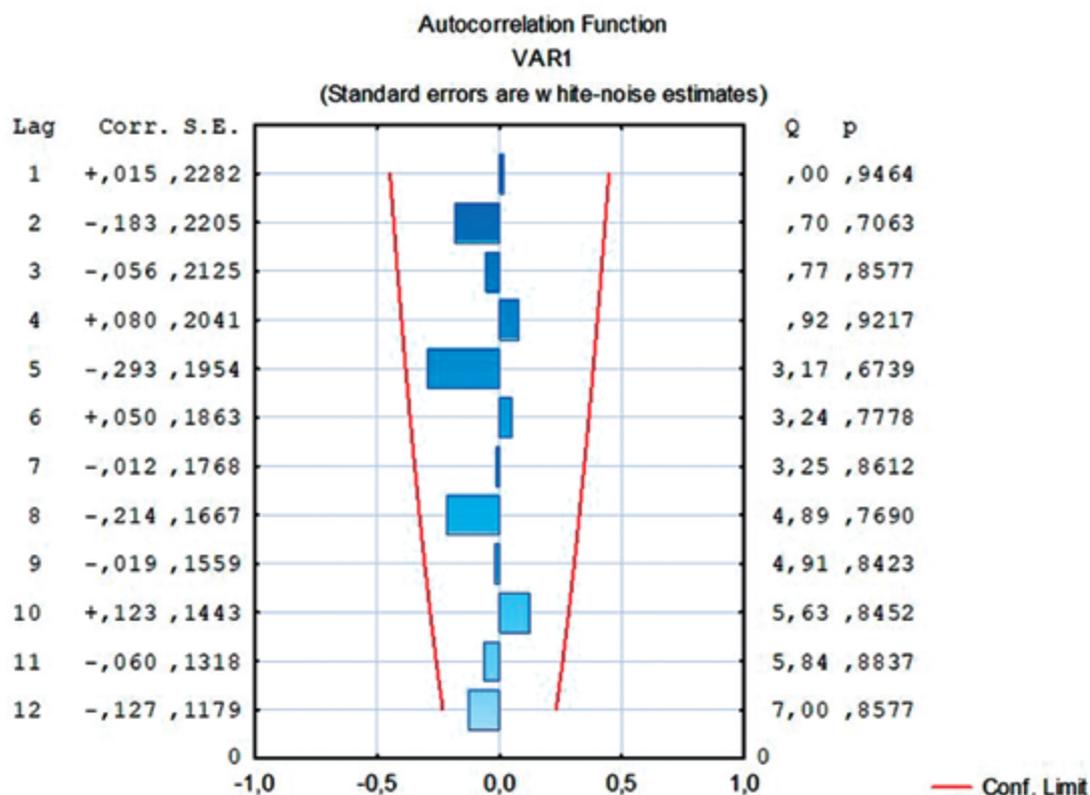


Рисунок 4.

Сезонность эпидемического процесса ЭВНИ инфекций в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг.).

Figure 4. Seasonality of non-polio enterovirus infections in Kemerovo Region (2006–2021).



Для оценки сезонной зависимости были использованы модели класса ARIMA. На первом этапе нами был проведён автокорреляционный анализ внутригодовой заболеваемости. Установлено, что для временного лага вплоть до пятнадцати все коэффициенты корреляции значимы (рисунок 5). Далее необходимо было установить ARIMA – функция какого вида лучше всего описывает временной ряд.

Уже в модели 1-го порядка выявлена высоко значимая автокорреляция. Однако модель авторегрессии 2-го порядка наиболее адекватно описывает вариационный ряд (таблица 3, рисунок 6) и имеет вид

$$Y = 0,396 + 0,967yt - 1,393yt^2.$$

Сдвиг временного ряда на один, три или более показывал худшие результаты моделирования.

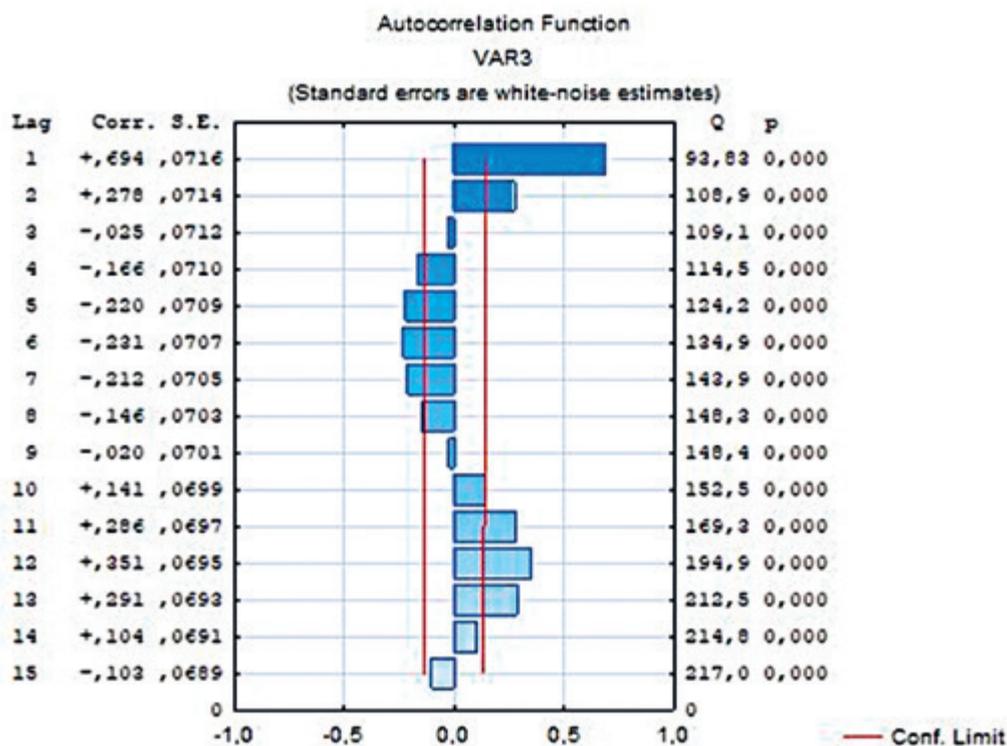


Рисунок 5. Автокорреляционный анализ сезонности эпидемического процесса ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг.).

Figure 5. Autocorrelation analysis of seasonality of non-polio enterovirus infections in Kemerovo Region (2006–2021).

Input: VREMR (Spreadsheet9 in Workbook111.stw)						
Transformations: none						
Model:(2,0,0) MS Residual= ,27599						
Paramet.	Param.	Asympt. Std.Err.	Asympt. t(189)	p	Lower 95% Conf	Upper 95% Conf
Constant	0,396000	0,088535	4,47280	0,000013	0,221356	0,570643
p(1)	0,967440	0,067112	14,41525	0,000000	0,835055	1,099826
p(2)	-0,393286	0,067099	-5,86128	0,000000	-0,525645	-0,260927

Таблица 3. Параметры авторегрессии 2-го порядка

Table 3. Second-order autoregressive model

Спектральный анализ Фурье месячной заболеваемости ЭВНИ выявил выраженную 12-месячную периодичность (рисунк 7).

Моделирование нейронных сетей позволяет прогнозировать эпидемический процесс с высокой вероятностью до 52 месяцев (рисунк 8).

В структуре заболеваемости подавляющее число случаев заболеваний (89,94%) зарегистрировано у детей (рисунк 9).

Обсуждение

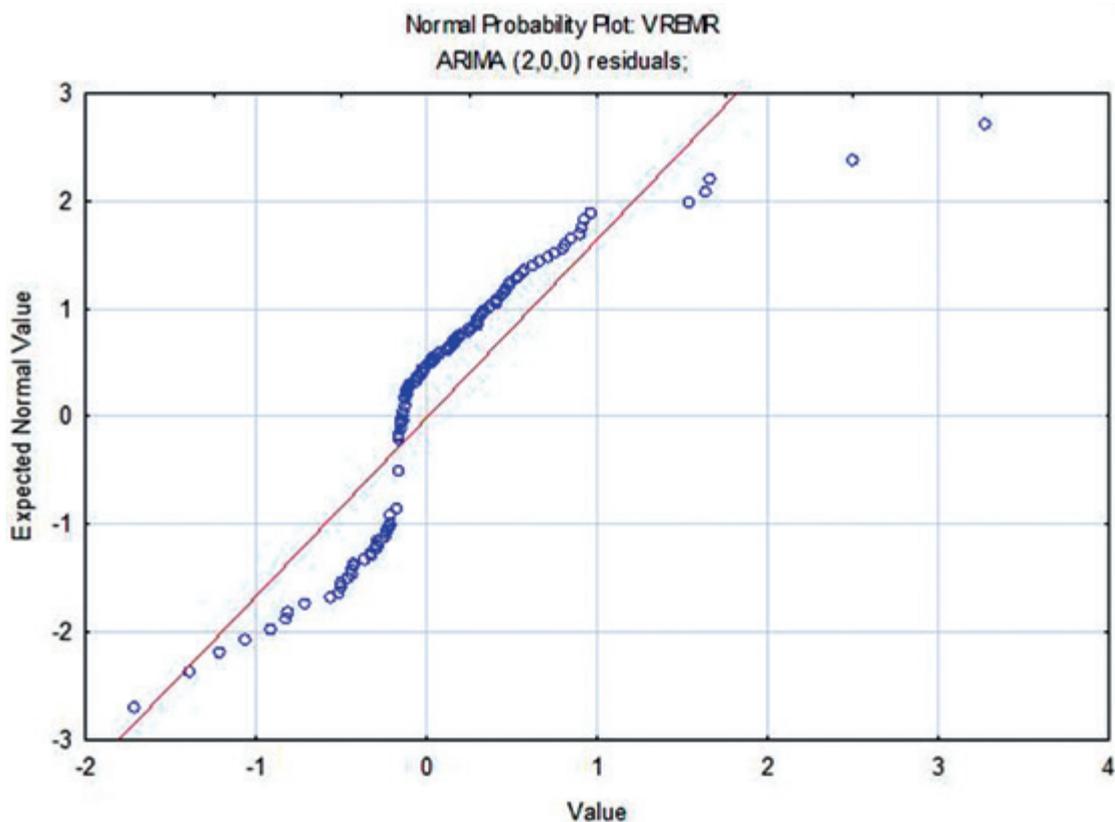
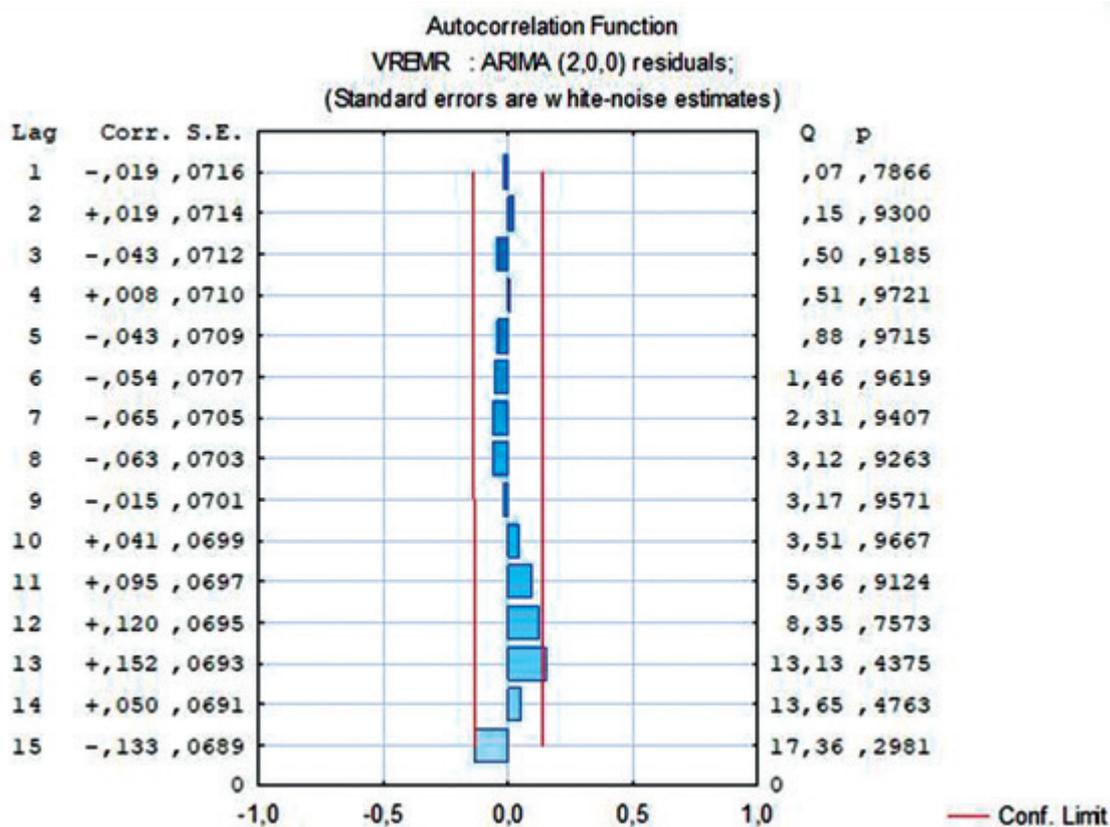
Анализ уровней и динамики развития эпидемического процесса лежит в основе прогнозирования. Кемеровская область – Кузбасс относится к территориям с низкой интенсивностью проявлений эпидемического процесса ЭВНИ [7]. Неравномерность уровней заболеваемости ЭВНИ в зависимости от территории отмечена и другими исследователями [8]. Фельдблум И.В. и соавт. указывают на необходимость дифференцированных технологий эпидемиологиче-

ской диагностики и системы профилактики на территориях с разной интенсивностью эпидемического процесса [9]. Характер динамической кривой ЭВНИ на территории наблюдения сложен и не подчиняется описанию стандартными математическими моделями, что требует применения современных возможностей математического моделирования [10]. Кроме того, в настоящее время преобладает регистрация генерализованных форм и вспышечной заболеваемости, часто в организованных коллективах, другие формы инфекции остаются не диагностированными и не учтёнными. Для уточнения закономерностей эпидемического процесса ЭВНИ необходим мониторинг распространения возбудителя в популяции в различные периоды года среди разных групп населения.

Нами выявлена летне-осенняя сезонность эпидемического процесса, что касается цикличности, то для её установления требуются более длительные наблюдения.

Рисунок 6. Автокоррелограмма остатков и график их распределения (модель автокорреляционного анализа сезонности эпидемического процесса ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг.))

Figure 6. Autocorrelation analysis of residuals and plot of their distribution as related to the seasonality of non-polio enterovirus infections in Kemerovo Region (2006–2021)



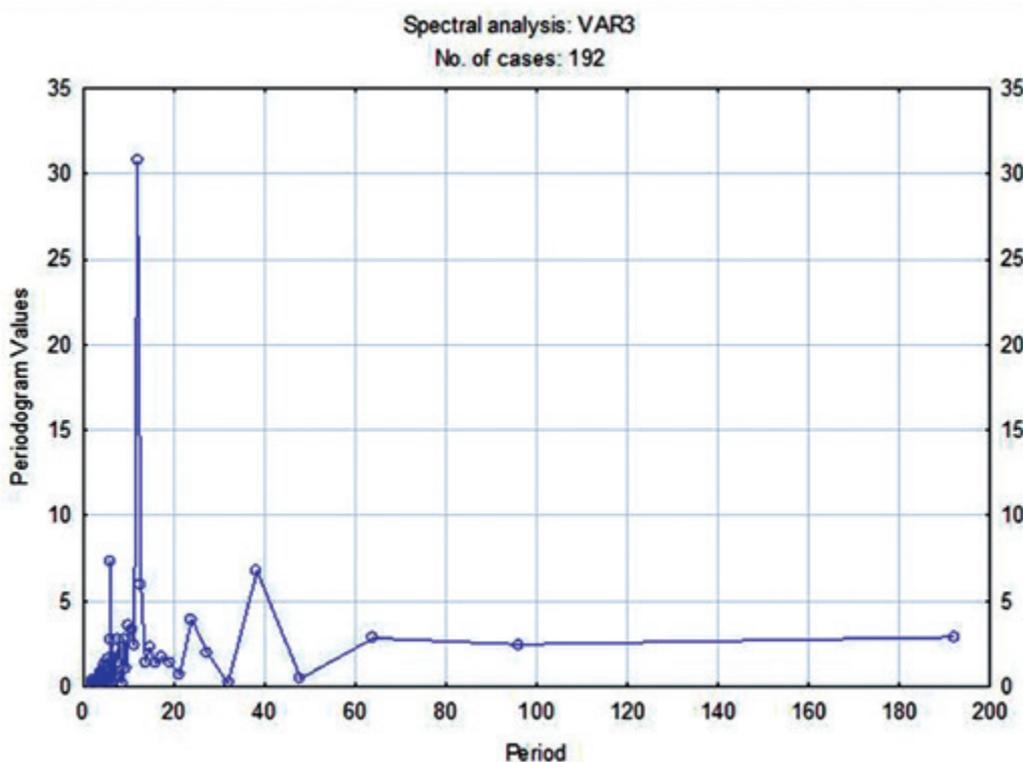


Рисунок 7. Спектральный анализ периодичности эпидемического процесса ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг., «period» – месяц)

Figure 7. Fourier analysis of periodicity of non-polio enterovirus infections in Kemerovo Region (2006–2021, each step is equal to 1 month)

Таблица 4. Моделирование нейронных сетей эпидемического процесса ЭВНИ инфекций в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг.)

Summary of active networks (Spreadsheet9 in Workbook111.stw)
Include cases: 1:146

Index	Net. name	Training perf.	Test perf.	Validation perf.	Training error	Test error
1	MLP 12-5-1	0,778734	0,890307		0,145675	0,068446
2	MLP 12-7-1	0,758311	0,895710		0,157110	0,069371
3	MLP 12-2-1	0,785453	0,892322		0,141672	0,065778
4	MLP 12-4-1	0,770698	0,887293		0,150286	0,076877
5	MLP 12-5-1	0,770834	0,887998		0,150203	0,068571

Table 4. Neural network forecasting of non-polio enterovirus infections (including their seasonality and periodicity) in Kemerovo Region (2006–2021)

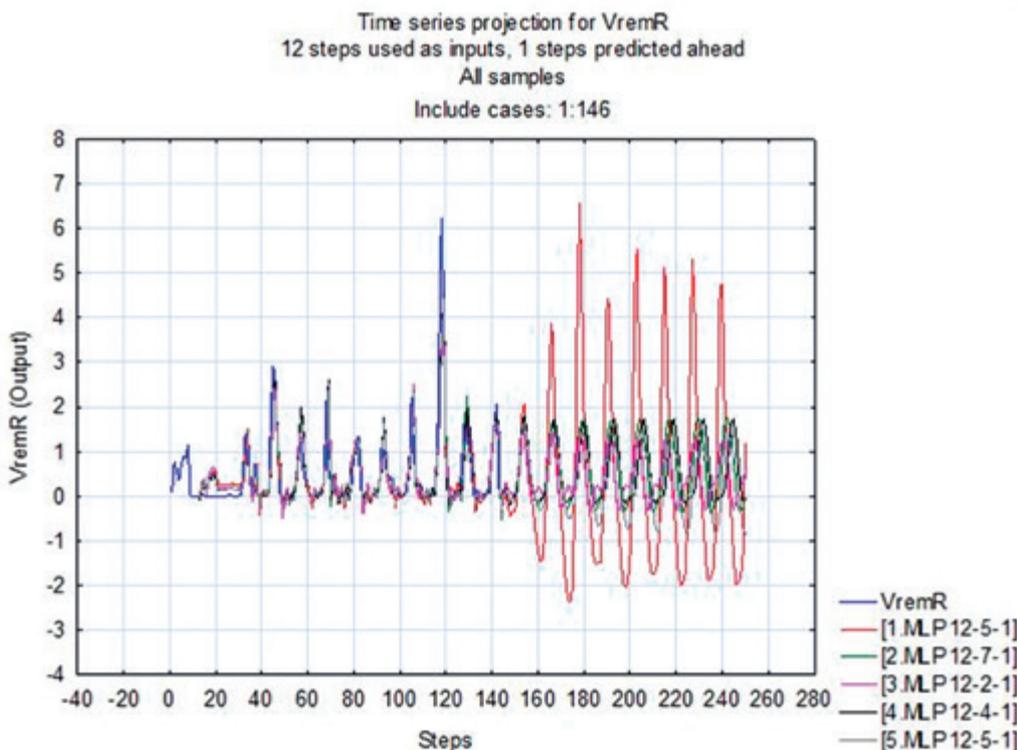


Рисунок 8. Моделирование нейронных сетей эпидемического процесса ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг. «steps» – месяц).

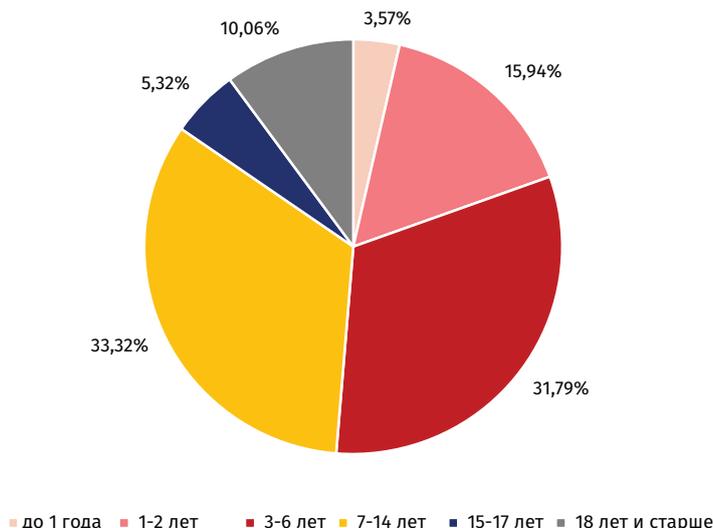
Figure 8. Neural network modeling of periodicity of non-polio enterovirus infections in Kemerovo Region (2006–2021, each step is equal to 1 month).

Рисунок 9.

Возрастная структура заболеваемости ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе (2006–2021 гг.).

Figure 9.

Age-specific incidence of non-polio enterovirus infections (2006–2021) in Kemerovo Region.



Исследователи считают [11], что для прогнозирования основным предиктором интенсивности передачи энтеровируса является температура точки росы: интенсивность передачи энтеровируса увеличивалась с увеличением этого параметра, а репликация вируса была максимальной при значениях точки росы от 0 °С до 12 °С [12]. Вероятно, этот параметр может быть включен в систему мониторинга за ЭВНИ. Вместе с тем авторы считают, что причины сезонных колебаний заболеваемости ЭВНИ остаются открытым вопросом, в кото-

ром доминируют исследования гриппа и других вирусов с зимней сезонностью, таких как респираторно-синцитиальный вирус [13].

Заключение

Эпидемический процесс ЭВНИ в Кемеровской области – Кузбассе характеризуется низкой интенсивностью проявлений, выраженной летне-осенней сезонностью. Технологии математического моделирования эпидемического процесса ЭВНИ позволяют с высокой вероятностью составить прогноз заболеваемости.

Литература:

- Brouwer L, Moreni G, Wolthers KC, Pajkrt D. World-Wide Prevalence and Genotype Distribution of Enteroviruses. *Viruses*. 2021;13(3):434. <https://doi.org/10.3390/v13030434>
- Nikonov OS, Chernykh ES, Garber MB, Nikonova EYu. Enteroviruses: Classification, Diseases They Cause, and Approaches to Development of Antiviral Drugs. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(13):1615-1631. <https://doi.org/10.1134/S0006297917130041>
- Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Черкасская И.В., Кириллова Л.П., Батаева А.Ю., Барышникова А.С., Новикова Н.А. Неполиомиелитные энтеровирусы, которые вызвали рост энтеровирусной инфекции на некоторых территориях России в 2016 году. *Журнал инфектологии*. 2017;9(3):98-108. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108>
- Fischer TK, Simmonds P, Harvala H. The importance of enterovirus surveillance in a post-polio world. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):e35-e40. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30852-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30852-5)
- Wang J, Hu Y, Zheng M. Enterovirus A71 antivirals: Past, present, and future. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(4):1542-1566. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.08.017>
- Yadav SK, Akhter Y. Statistical Modeling for the Prediction of Infectious Disease Dissemination With Special Reference to COVID-19 Spread. *Front Public Health*. 2021;9:645405. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.645405/full>
- Чалапа В.И., Резайкин А.В., Усольцева П.С., Алимов А.В. Энтеровирусная инфекция в Уральском федеральном округе и Западной Сибири: результаты эпидемиологического наблюдения с применением молекулярно-генетических методов. *Медицинский алфавит*. 2020;(18):38-43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-38-43>
- Голицына Л.Н., Сапега Е.Ю., Пономарева Н.В., Бутакова Л.В., Зверев В.В., Леонов А.В., Троценко О.Е., Новикова Н.А. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в РФ в 2020 году: заболеваемость, результаты лабораторной диагностики, прогноз на 2021 г. *Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции*. Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. Нижний Новгород; 2021:3-9.
- Фельдблюм И.В., Акимкин В.Г., Алимов А.В., Питерский М.В., Захарова Ю.А., Михайленко Ю.А., Маркович Н.И., Захаров А.А. Новые подходы к оценке и прогнозу заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации с использованием математических моделей. *Анализ риска здоровью*. 2021;(3):108-117. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.10>
- Суханова Н.В. Разработка нейросетевой модели для мониторинга заболеваемости и прогнозирования эффективности противоэпидемических мер. *Вестник Брянского государственного технического университета*. 2020;(7):42-50. <https://doi.org/10.30987/1999-8775-2020-10-42-50>
- Сергеев В.И., Тряслобова М.А. Летняя сезонность заболеваемости энтеровирусной инфекцией населения разных климатических поясов и ее причины. *Медицинский алфавит*. 2019;3(32(407):29-31. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-32\(407\)-29-31](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-32(407)-29-31)
- Pons-Salort M, Oberste MS, Pallansch MA, Abedi GR, Takahashi S, Grenfell BT, Grassly NC. The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(12):3078-3083. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721159115>
- Pitzer VE, Vibud S, Alonso WJ, Wilcox T, Metcalf CJ, Steiner KA, Haynes AK, Grenfell BT. Environmental factors in the spatiotemporal dynamics of respiratory syncytial virus in the United States. *PLoS Pathog*. 2015;11(1):e1004591. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004591>

References:

1. Brouwer L, Moreni G, Wolthers KC, Pajkrt D. World-Wide Prevalence and Genotype Distribution of Enteroviruses. *Viruses*. 2021;13(3):434. <https://doi.org/10.3390/v13030434>
2. Nikonov OS, Chernykh ES, Garber MB, Nikonova EYu. Enteroviruses: Classification, Diseases They Cause, and Approaches to Development of Antiviral Drugs. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(13):1615-1631. <https://doi.org/10.1134/S0006297917130041>
3. Romanenkova NI, Bichurina MA, Golitsyna LN, Rozaeva NR, Kanaeva OI, Cherkasskaya IV, Kirillova LP, Bataeva AY, Baryshnikova AS, Novikova NA. Nonpolio Enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia 2016. *Journal Infektologii*. 2017;9(3):98-108. (In Russ). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108>
4. Fischer TK, Simmonds P, Harvala H. The importance of enterovirus surveillance in a post-polio world. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):e35-e40. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30852-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30852-5)
5. Wang J, Hu Y, Zheng M. Enterovirus A71 antivirals: Past, present, and future. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(4):1542-1566. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.08.017>
6. Yadav SK, Akhter Y. Statistical Modeling for the Prediction of Infectious Disease Dissemination With Special Reference to COVID-19 Spread. *Front Public Health*. 2021;9:645405. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.645405/full>
7. Chalapa VI, Rezyaykin AV, Usoltseva PS, Alimov AV. Enteroviral infection in Ural Federal District and West Siberia: results of epidemiologic observation involving molecular-genetic methods. *Medical alphabet*. 2020;(18):38-43. (In Russ). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-38-43>
8. Golitsyna LN, Sapaga EYu, Ponomareva NV, Butakova LV, Zverev VV, Leonov AV, Trotsenko OE, Novikova NA. Epidemiologicheskaya situatsiya po enterovirusnoy infektsii v RF v 2020 godu: zaboлеваemost', rezul'taty laboratornoy diagnostiki, prognoz na 2021 g. *Zaboлеваemost', etiologicheskaya struktura i voprosy profilaktiki enterovirusnoy (nepolio) infektsii*. Informatsionnyy byulleten' Referens-tsentra po monitoringu enterovirusnykh infektsiy. Nizhniy Novgorod; 2021: 3-9. (In Russ).
9. Feldblum IV, Akimkin VG, Alimov AV, Piterskiy MV, Zakharova YuA, Mikhaylenko YuA, Markovich NI, Zakharov AA. New approaches to assessing and forecasting morbidity with enterovirus (non-polio) infection in the Russian Federation using mathematical models. *Health Risk Analysis*. 2021;(3):108-117. (In Russ). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.10>
10. Sukhanova NV. Neural network model development for disease rate monitoring and prediction of antiepidemic measure effectiveness. *Bulletin of the Bryansk State Technical University*. 2020;(7):42-50. (In Russ). <https://doi.org/10.30987/1999-8775-2020-10-42-50>
11. Sergevnik VI, Tryasolobova MA. Summer seasonality of incidence of enterovirus infection in population of different climatic zones and its causes. *Medical Alphabet*. 2019;3(32(407)):29-31. (In Russ). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-32\(407\)-29-31](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-32(407)-29-31)
12. Pons-Salort M, Oberste MS, Pallansch MA, Abedi GR, Takahashi S, Grenfell BT, Grassly NC. The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(12):3078-3083. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721159115>
13. Pitzer VE, Vibud S, Alonso WJ, Wilcox T, Metcalf KJ, Steiner KA, Haynes AK, Grenfell BT. Environmental factors in the spatiotemporal dynamics of respiratory syncytial virus in the United States. *PLoS Pathog*. 2015;11(1):e1004591. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004591>

Сведения об авторах

Новосёлова Маргарита Владимировна, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)
Вклад в статью: сбор и статистическая обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1635-5458

Поцелуев Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены и основ экологии человека ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40)

Вклад в статью: статистическая обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-9733-5039

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

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

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Статья поступила: 11.01.2023 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Margarita V. Novoselova, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0003-1635-5458

Dr. Nikolay Y. Potseluev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hygiene and Human Ecology, Altay State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, Altai Territory, 656038, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote manuscript.

ORCID: 0000-0002-9733-5039

Prof. Elena B. Brusina, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Received: 11.01.2023 г.

Accepted: 28.02.2023 г.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.33-002.2-08

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-54-62>

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ХАРАКТЕРИСТИК ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

СМАКОТИНА С.А.*, КОРОЛЁВА Т.О.

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

Резюме

Цель. Изучение особенностей внутренней картины болезни в сочетании с уровнем комплаентности больных хроническим гастритом.

Материалы и методы. Обследовано 302 пациента с хроническим гастритом (ХГ). В зависимости от уровня приверженности лечению пациенты включены в 4 группы: группа 1 – 96 пациентов с ХГ, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (НР), группа 2 – 110 пациентов с ХГ, не ассоциированным с НР (группы с высоким уровнем комплаентности), группа 3 – 36 пациентов с ХГ, ассоциированным с НР, которые отказались от лечения, группа 4 – 60 пациентов с ХГ, ассоциированным с НР, которые частично выполняли рекомендации врача. Уровень приверженности обследуемых проводимому лечению оценивали по опроснику «Уровень комплаентности» Давыдова, личностное реагирование на болезнь – с помощью опросника ТОБОЛ. Поиск взаимосвязей исследуемых показателей проводили с использованием корреляционного анализа.

Результаты. Установлено, что максимальная степень эрадикации возбудителя ХГ наблюдалась у больных с высокими уровнями приверженности лечению, минимальный результат лечения выявлен у больных с низким уровнем комплаентности. У большинства пациентов (56,0%) установлены адаптивные типы отношения к заболеванию, значительно реже – смешанные типы (18,2%), у 12,5% – дезадаптивные типы с

интрапсихической направленностью и в 11,6% случаях – дезадаптивные типы с интерпсихической направленностью. В группе 3 среди «некомплаентных» обследуемых статистически значимо реже, чем в группах 1 и 2, выявлялись адаптивные типы, в то же время в третьей группе было значительно больше пациентов с анозогнозическим и дезадаптивным типами отношения к заболеванию с интрапсихической направленностью. Корреляционный анализ показал, что уровень приверженности лечению больных с ХГ положительно коррелирует с частотой выявления гармоничного типа отношения к заболеванию, а также с эргопатическим типом реагирования. У некомплаентных пациентов более высокой является частота анозогнозического типа отношения к заболеванию.

Заключение. Тип отношения пациента с хроническим гастритом к болезни существенно влияет на его комплаентность, этот фактор следует учитывать при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, комплаентность, эрадикация, отношение к болезни, гармоничный тип, анозогнозический тип

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Смакотина С.А., Королёва Т.О. Оценка взаимосвязи характеристик внутренней картины болезни с приверженностью лечению пациентов с хроническим гастритом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 54-62 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-54-62>

*Корреспонденцию адресовать:

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

ORIGINAL RESEARCH

ASSOCIATION OF ATTITUDE TO ILLNESS WITH ADHERENCE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS

SVETLANA A. SMAKOTINA *, TATIANA O. KOROLEVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the associations between the attitude towards illness and the level of compliance in patients with chronic gastritis.

Materials and Methods. The study included 302 patients with chronic gastritis which have been stratified into 4 groups: 1) 96 patients with *Helicobacter pylori* (HP)-associated chronic gastritis and high treatment adherence; 2) 110 patients with HP-negative chronic gastritis and high treatment adherence; 3) 36 patients with HP-associated gastritis who refused treatment; 4) 60 patients with HP-associated gastritis and moderate treatment adherence. The level of adherence to treatment and personal response to the disease was assessed using Davydov and TOBOL questionnaires, respectively. Interrelations of the studied parameters were evaluated using correlation analysis.

Results. Eradication of HP was associated with

a high treatment adherence. The majority of patients (56.0%) had adaptive behavioural response, whilst mixed (18.2%) and maladaptive types (12.5% for intrapsychic and 11.6% for interpsychic orientation) were less frequently observed. In patients who refused treatment, adaptive behavioural response was less common than anosognosic and maladaptive attitudes. Correlation analysis revealed that treatment adherence positively correlates with harmonious and ergopathic attitudes.

Conclusion. Attitude to illness affects adherence to treatment in patients with chronic gastritis.

Keywords: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, treatment adherence, eradication, attitude to illness, harmonious attitude, anosognosic attitude

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

[◀ English](#)

For citation:

Svetlana A. Smakotina, Tatiana O. Koroleva. Association of attitude to illness with adherence to treatment in patients with chronic gastritis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 54-62 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-54-62>

*Corresponding author:

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

Введение

Хронический гастрит (ХГ) – заболевание, при котором одним из наиболее часто встречающихся этиологических факторов является возбудитель *Helicobacter pylori* (HP) [1, 2]. Недостаточная эффективность антихеликобактерной терапии нередко обусловлена неудачной эрадикацией HP [3, 4], при этом в последние годы внимание исследователей всё больше привлекает проблема комплаентности пациентов, всё больше уделяется внимания контролю за корректным выполнением врачебных назначений [5–8].

В ряде исследований показано, что личностные характеристики являются значимыми факторами, способными повлиять на возникновение негативного эмоционального фона, вызывающего снижение уровня приверженности больных хроническим гастритом проводимому

лечению [6, 7, 9]. Одной из наиболее важных характеристик пациента с точки зрения влияния на течение заболевания является внутренняя картина болезни (ВКБ) [10–12], которая представляет собой многомерный феномен, находящий своё отражение в психике пациента.

Отношение человека к заболеванию и понимание его причин и особенностей проявления в значительной степени обуславливает поведение пациента в отношении проводимого лечения и его мотивацию к выздоровлению. Sawyer A.T. et al. (2019) считают, что анализ отношения к заболеванию даёт возможность охарактеризовать основные психические феномены личности пациента, связанные с болезнью [13]. Такая оценка осуществляется путём установления принадлежности к определённым психологическим типам отношений [12, 14–16].

Установление типа реагирования на заболевание даёт возможность врачу проводить адекватное лечение. В то же время в доступной литературе практически отсутствуют сведения о взаимосвязи отношения к болезни и приверженности пациента с хроническим гастритом в проводимой терапии.

Цель исследования

Изучение особенностей внутренней картины болезни в сочетании с уровнем комплаентности больных хроническим гастритом.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе АО Клиническая медико-санитарная часть «Энергетик», в него было включено 302 руководителя высшего и среднего звена холдинговой компании «Сибирский деловой союз» (ХК «СДС») с хроническим гастритом, в том числе 101 женщина (33,4 %) и 201 (66,6 %) мужчина, средний возраст – 42,0 (32,4; 51,3) года. Все обследуемые имели высшее образование.

Дизайн исследования – открытое, сравнительное, в параллельных группах.

Диагноз хронического гастрита всем пациентам был установлен на основании результатов фиброгастродуоденоскопии. Диагностику HP выполняли с помощью быстрого уреазного теста и метода определения антигена *Helicobacter pylori* в кале.

Приверженность пациентов лечению ХГ оценивали по опроснику «Уровень комплаентности» Давыдова [17].

В процессе диагностики и лечения был оценён уровень приверженности больных лечению, по результатам которого пациенты были включены в 4 группы.

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

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

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

В группу 3 были включены 36 пациентов с ХГ, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, которые отказались от выполнения процедур лечения. Причинами этого явились: нежелание принимать лекарственные препараты, отсутствие времени, недоверие к врачу. Уровень комплаентности у них был оценен как резко отрицательный -7,35 (-10,32; -3,62).

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

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

Таблица 1.

Характеристики групп исследования и уровни приверженности лечению по опроснику Давыдова.

Table 1.
Features of study groups and adherence to treatment according to the Davydov questionnaire.

Примечание:

* $p < 0,05$ группы 1 и 4;

$p < 0,05$ группы 2 и 4;

^ $p < 0,05$ группы 3 и 4 (критерий Манна-Уитни)

* $p < 0,05$ between groups 1 and 4;

$p < 0,05$ between groups 2 and 4;

^ $p < 0,05$ between groups 3 and 4 (Mann-Whitney U-test)

Характеристики Features	Группа 1 (Group 1) HP-associated chronic gastritis, high treatment adherence (n = 96)	Группа 2 (Group 2) HP-negative chronic gastritis, high treatment adherence (n = 110)	Группа 3 (Group 3) HP-associated chronic gastritis, no treatment adherence (n = 36)	Группа 4 (Group 4) HP-associated chronic gastritis, moderate treatment adherence (n = 60)
<i>H. pylori</i>	Выявлена Revealed	Не выявлена Not identified	Выявлена Revealed	Выявлена Revealed
Выполнение рекомендаций врача и процедур лечения Adherence to treatment	В полном объёме Complete	В полном объёме Complete	Не выполняли None	Выполняли частично Partial
Интегральный показатель приверженности к лечению, баллы Points of treatment adherence Me (Q_{25} ; Q_{75})	4,67 (3,20; 6,48)	5,58 (3,59; 7,16)	-7,35 [#] (-10,32; -3,62)	-1,59 ^{*^} (-1,82; 0,75)

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 HP-associated chronic gastritis, high treatment adherence (n = 96)		Группа 3 Group 3 HP-associated chronic gastritis, no treatment adherence (n = 36)		Группа 4 Group 4 HP-associated chronic gastritis, moderate treatment adherence (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%
% эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> % <i>Helicobacter pylori</i> eradication	78	81,2	-	-	18	30,4*

Таблица 2.
Частота эрадикации
Helicobacter pylori в
группах пациентов с
хроническим гастри-
том, абс.(%).

Table 2.
Frequency of
Helicobacter pylori
eradication in
patients with chronic
gastritis, n (%).

Примечание:
* $p < 0,05$ группы 1 и 4
(критерий χ^2)
* $p < 0.05$ between
groups 1 and 4 (χ^2 test)

Оценку личностного реагирования на болезнь осуществляли с использованием метода диагностики типа отношения к болезни (ТОБОЛ), который позволяет определить тип отношения к болезни на основании информации об отношении пациента к различным жизненным ситуациям и проблемам, непосредственно или опосредованно связанным с его заболеванием.

Метод основан на типологии отношения к болезни, предложенной А.Е. Личко и Н.Я. Ивановым (1980), которая позволяет диагностировать 12 типов отношения к болезни: гармоничный (Г), эргопатический (Р), анозогностический (З), тревожный (Т), ипохондрический (И), невротический (Н), меланхолический (М), апатический (А), сенситивный (С), эгоцентрический (Э), паранойяльный (П) и дисфорический (Д). 12 типов отношения к болезни объединены в 3 блока на основании критериев адаптивности-дезадаптивности и интер-интрапсихической направленности дезадаптации в случае дезадаптивного характера отношения [18, 19].

Анкетирование пациентов исследуемых групп с помощью опросника ТОБОЛ было проведено однократно в начале исследования.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ StatSoft STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. При распределении признака, отличном от нормального, для описания результатов использовали медиану (Me), верхний и нижний квартили (Q_{25} ; Q_{75}). При попарном сравнении количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерии Манна-Уитни. При критическом уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Поиск взаимосвязей показателей с использованием метода корреляционного анализа осуществляли с помощью коэффициентов корреляции Спирмена.

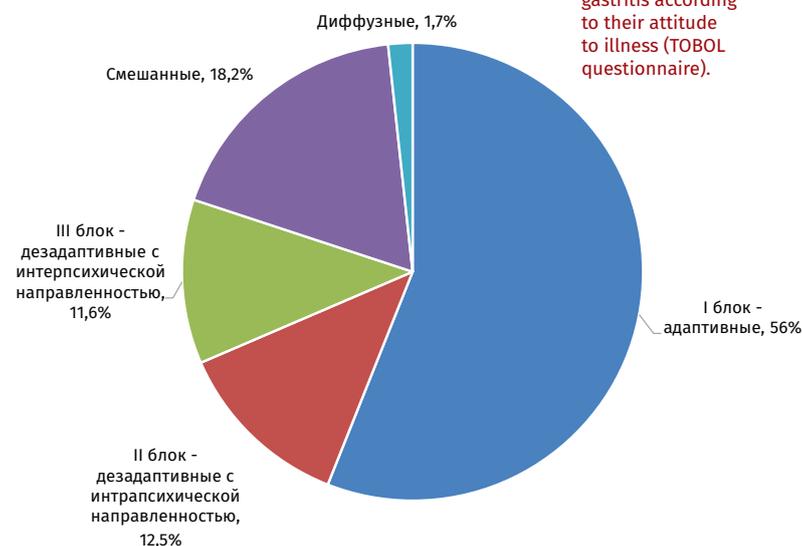
Результаты

Оценка эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* через месяц после окончания терапии показала, что доля пациентов с успешной эрадикацией возбудителя в группе 1 составила 81,2% (таблица 2), в группе 4 – 30,0%, что было достоверно ниже, чем в группе 1 ($p=0,004$). У пациентов третьей группы не было установлено эрадикации *Helicobacter pylori*.

Оценка распределения пациентов всей выборки показала, что у абсолютного большинства из них – у 162 человек (56,0%) были диагностированы адаптивные типы отношения к болезни (рисунок 1). Значительно реже выявлялись смешанные типы – у 55 (18,2%) больных, в 38 случаях (12,5%) – дезадаптивные типы с интрапсихической направленностью и у 35 пациентов (11,6%) – дезадаптивные типы с интерпсихической направленностью. Диффузный тип отношения к болезни был диагностирован только у 5 (1,7%) пациентов.

Рисунок 1.
Распределение па-
циентов всей выбо-
рки по характери-
стикам отношения к бо-
лезни (ТОБОЛ).

Figure 1.
Distribution of
patients with chronic
gastritis according
to their attitude
to illness (TOBOL
questionnaire).



Сравнение частоты выявления различных типов отношения к болезни пациентов с хроническим гастритом по блокам показало, что в группе 3 среди «некомплаентных» обследуемых статистически значимо реже ($p < 0,05$), чем в группах 1 и 2, выявлялись адаптивные типы (таблица 3). В то же время в третьей группе было достоверно больше ($p < 0,05$) пациентов с дезадаптивным типом отношения с интрапсихической направленностью, чем в первой и второй группах. В группе 4 с промежуточным уровнем приверженности лечению значения вышеуказанных показателей были выше, чем в группе некомплаентных пациентов, но ниже, чем в группах 1 и 2.

Не было отмечено достоверных отличий по частоте выявления дезадаптивных типов с интерпсихической направленностью. В группе 3 отмечено максимальное количество пациентов с смешанными типами отношения к болезни

относительно других групп, но статистически значимых межгрупповых различий по этому показателю не наблюдалось.

Установлено, в группе 3 среди «некомплаентных» больных было статистически значимо меньше ($p < 0,05$), чем в группах с более высокой комплаентностью, пациентов с эргопатическим типом отношения к болезни (таблица 4). Также в группе 3 была ниже доля больных с гармоничным типом, чем в группах 1 и 2, в то же время в третьей группе было существенно больше относительное количество пациентов с анозонозическим типом, однако при этом достоверных межгрупповых различий отмечено не было. В группе пациентов с низкой приверженностью лечению было несколько больше, чем в группах 1, 2 и 3, пациентов с таким «чистым» типом отношения к болезни, как меланхолический, однако при этом выявленные различия не достигали статистической значимости.

Таблица 3. Распределение пациентов с хроническим гастритом в группах по блокам типов отношения к болезни (по опроснику ТОБОЛ).

Table 3. Distribution of patients with chronic gastritis according to their attitude to illness (TOBOL questionnaire).

Примечание:
* $p < 0,05$ группы 1 и 4;
$p < 0,05$ группы 2 и 4 (критерий χ^2)
* $p < 0,05$ between groups 1 and 4; # $p < 0,05$ between groups 2 and 4 (χ^2 test)

+	Группы пациентов Patient groups							
	Группа 1 (Group 1) HP-associated chronic gastritis, high treatment adherence (n = 96)		Группа 2 (Group 2) HP-negative chronic gastritis, high treatment adherence (n = 110)		Группа 3 (Group 3) HP-associated chronic gastritis, no treatment adherence (n = 36)		Группа 4 (Group 4) HP-associated chronic gastritis, moderate treatment adherence (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I блок (адаптивные типы Г, Р, З) Block I (adaptive types G, R, Z)	66	68,7	68	61,8	9	25,0*#	26	43,3
II блок (дезадаптивные типы с интрапсихической направленностью Т, И, Н, М, А) Block II (maladaptive types with intrapsychic orientation T, I, N, M, A)	6	6,3	7	6,4	13	36,1*#	12	20,0
III блок (дезадаптивные типы с интерпсихической направленностью С, Э, П, Д) Block III (maladaptive types with interpsychic orientation S, E, P, D)	9	9,4	15	13,6	3	8,3	8	13,3
«Смешанные» типы Mixed types	12	12,5	20	18,2	10	27,8	13	21,7
«Диффузные» типы Diffuse types	3	3,1	-	-	1	2,8	1	1,7

Тип отношения к болезни <i>Attitude to illness</i>			Группы пациентов <i>Patient groups</i>							
			Группа 1 (Group 1) <i>HP-associated chronic gastritis, high treatment adherence (n = 96)</i>		Группа 2 (Group 2) <i>HP-negative chronic gastritis, high treatment adherence (n = 110)</i>		Группа 3 (Group 3) <i>HP-associated chronic gastritis, no treatment adherence (n = 36)</i>		Группа 4 (Group 4) <i>HP-associated chronic gastritis, moderate treatment adherence (n = 60)</i>	
			п	%	п	%	п	%	п	%
«Чистые» типы <i>"Pure" types</i>	I	Гармоничный (Г) <i>Harmonious (H)</i>	17	17,7	16	14,5	2	5,5	3	5,0
		Эргопатический (Р) <i>Ergopathic (P)</i>	29	30,2	28	25,5	2	5,5*#	7	11,7
		Анозогностический (З) <i>Anosognosic (Z)</i>	20	20,8	24	21,8	16	44,4	16	26,7
	II	Тревожный (Т) <i>Anxious (T)</i>	2	2,1	3	2,8	1	2,8	2	3,3
		Ипохондрический (И) <i>Hypochondriasis (I)</i>	-	-	1	0,9	1	2,8	4	6,6
		Неврастенический (Н) <i>Neurasthenic (N)</i>	2	2,1	4	3,6	1	2,8	4	6,6
		Меланхолический (М) <i>Melancholic (M)</i>	2	2,1	-	-	2	5,5	2	3,3
		Апатический (А) <i>Apathetic (A)</i>	-	-	-	-	1	2,8	-	-
	III	Сенситивный (С) <i>Sensitive (S)</i>	3	3,1	5	4,5	1	2,8	1	1,7
		Эгоцентрический (Э) <i>Egocentric (E)</i>	4	4,2	6	5,5	-	-	3	5,0
		Паранойяльный (П) <i>Paranoid (P)</i>	-	-	1	0,9	1	2,8	3	5,0
		Дисфорический (Д) <i>Dysphoric (D)</i>	2	2,1	3	2,8	1	2,8	1	1,7
	«Смешанные» типы <i>"Mixed types"</i>		РЗ (RZ)	9	9,4	15	13,6	1	2,8	6
		РС (RS)	1	1,0	-	-	-	-	2	3,3
		РТС (RTS)	-	-	1	0,9	2	5,5	1	1,7
		РЗС (RZS)	-	-	-	-	1	2,8	-	-
		ТС (TS)	2	2,1	2	1,8	-	-	2	3,3
		ИС (IS)	-	-	1	0,9	1	2,8	1	1,7
		ИСД (ISD)	-	-	-	-	1	2,8	1	1,7
	«Диффузные» типы <i>Diffuse types</i>	3	3,1	-	-	1	2,8	1	1,7	

Таблица 4.

Частота встречаемости типов отношения к болезни (по опроснику ТОБОЛ) в группах пациентов с хроническим гастритом.

Table 4.

Prevalence of attitudes to illness among the patients with chronic gastritis according to the TOBOL questionnaire.

* $p < 0,05$ группы 1 и 4; # $p < 0,05$ группы 2 и 4 (критерий χ^2)* $p < 0.05$ between groups 1 and 4; # $p < 0.05$ between groups 2 and 4 (χ^2 test)

Полученные данные свидетельствуют, что преобладание у пациентов с хроническим гастритом адаптивного типа отношения к болезни может рассматриваться в качестве одного из критериев высокой приверженности к лечению, в то же время преобладание пациентов с анозогнозическим типом, напротив, может свидетельствовать о низкой комплаентности больных.

Результаты корреляционного анализа между уровнем комплаентности обследованных пациентов и показателями опросника ТОБОЛ приве-

дены в **таблице 5**. Уровень приверженности лечению больных с хроническим гастритом был положительно статистически значимо умеренно ассоциирован с частотой выявления гармоничного типа отношения к заболеванию. аналогичная, ещё более сильная прямая корреляционная связь была характерна для уровня комплаентности пациентов с эргопатического типа реагирования. В то же время для анозогнозического типа реагирования сила связи была также статистически значимой, но отрицательной.

Таблица 5.

Взаимосвязь уровня комплаентности с характеристиками отношения к болезни пациентов с хроническим гастритом – коэффициенты корреляции Спирмена, r (p).

Table 5.
Correlation of treatment adherence with attitude to illness in patients with chronic gastritis (Spearman's correlation coefficient).

Типы отношение к болезни <i>Attitude to illness</i>	Интегральный показатель приверженности лечению (опросник Давыдова) <i>Integral adherence to treatment (Davydov questionnaire)</i>
Гармоничный (Г) <i>Harmonious (H)</i>	0,369 ($p = 0,035$)
Эргопатический (Р) <i>Ergopathic (P)</i>	0,482 ($p < 0,001$)
Анозогнозический (З) <i>Anosognosic (Z)</i>	-0,328 ($p = 0,023$)

Обсуждение

В настоящее время общепризнано, что структура заболевания оказывает влияние на формирование ВКБ. В то же время полноценная ВКБ складывается у пациента из его субъективных представлений о сути болезни и отношения к различным областям его жизни – к самочувствию, лечению, профессиональной деятельности, досугу, сну [10, 12, 14]. Ряд авторов полагают, что ВКБ играет важнейшую роль в отношении уровня приверженности пациентов проводимой терапии, поскольку определяет адекватные представления больного о наличии заболевания и предлагаемом лечении [9, 20].

Это подтверждают результаты проведённого нами исследования, которые в значительной степени согласуются с данными других авторов. В работе Корочанской Н.В. и др. (2019) был изучен «психоэмоциональный статус у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной суб- и декомпенсированным стенозом. Авторы оценивали влияние типов отношения к болезни и депрессии на приверженность к лечению пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Приверженность к лечению была оценена у 43 пациентов с суб- и декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом в возрасте от 21 до 74 лет (средний возраст $47,5 \pm 26,5$ лет), которым было проведено оперативное устранение стеноза в объёме дуоденопластики. 43 пациента по степени привержен-

ности к лечению больные были разделены на 2 группы: комплаентные (20 пациентов) и некомплаентные (23 человека), была проведена оценка типов отношения к болезни и уровня депрессии. Установлено, что адаптивные типы отношения к болезни встречались у 51,2% больных. Известно, что адаптивные варианты реагирования на болезнь обеспечивают в целом приспособительное поведение за счет адекватной оценки своего состояния, либо за счёт одержимого стремления к активной трудовой деятельности, что характерно для эргопатического типа отношения к болезни, либо вследствие отрицания всего связанного с болезнью при анозогнозическом типе отношения к болезни [15].

По данным авторов, благоприятный тип реакции на болезнь («благополучная триада» – сочетание гармонично-эргопатического и гармонично-анозогнозического) наблюдался у 13 человек, что составило 37%. Гармоничный тип реагирования на заболевание позволяет лечащему врачу сконструировать рациональную тактику ведения данных пациентов, а также стремление самих пациентов оказать содействие в лечении, приводит к более ускоренному лечению со значительно меньшим количеством рецидивов заболевания. Пациенты с данным типом реагирования, как правило, активно выполняют все лечебно-диагностические процедуры и нацелены на выздоровление» [15].

В нашей работе продемонстрировано, что уровень приверженности лечению больных

с хроническим гастритом положительно коррелирует с частотой выявления гармоничного типа отношения к заболеванию, а также с эргопатическим типом реагирования. В то же время у некоплаентных пациентов более высокой является частота анозогнозического типа отношения к заболеванию.

Ряд исследователей полагают, что медикаментозную терапию необходимо сочетать с психотерапевтическим лечением, при этом характеристики ВКБ следует оценивать в динамике заболевания, отмечая изменения усталовок на лечение. При этом следует выявлять группы больных с неблагоприятным типом реагирования на болезнь, с такими пациентами целесообразно проводить курсы психотерапии, тренинги и фармакотерапию [9, 12, 13].

Некоторые исследователи задаются вопросом – каким образом можно изменить отношение к болезни пациента? По мнению К.Д. Petrie и J. Weinman (2012), прямые психообразовательные вмешательства могут изменить негативные убеждения о болезни и привести к улучшению результатов терапии [16]. При этом психологическое консультирование должно быть направлено на диагностику степени дезадаптации больного, а в зависимости от полученных результатов следует выбирать тактику

психокоррекции, которая должна способствовать формированию адекватного отношения пациента к заболеванию и лечению. Например, у больных с апатическим и ипохондрическим типами отношения к болезни может эффективно использоваться дыхательный релаксационный тренинг, у пациентов с тревожным типами – аутогенные тренировки. Пациентами с параноидальным и дисфорическим типами отношения к болезни рекомендуется проводить когнитивно-поведенческую терапию [10, 11].

Заключение

Установлено, что комплаентность является важным фактором, влияющим на течение и клиническую эффективность лечения хронического гастрита.

Уровень приверженности лечению больных с хроническим гастритом положительно коррелирует с частотой выявления эргопатического и гармоничного типов отношения к своему заболеванию по опроснику ТОБОЛ, в то же время при низкой комплаентности чаще наблюдается анозогнозический тип.

Тип отношения пациента с хроническим гастритом к болезни существенно влияет на его комплаентность, этот фактор следует учитывать при выборе тактики лечения.

Литература:

- Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog.* 2016;8:8. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0091-7>
- Sipponen P, Maaroos H. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(6):657-667. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1019918>
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:212-239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
- Saracino IM, Pavoni M, Zullo A, Fiorini G, Saccomanno L, Lazzarotto T, Cavallo R, Antonelli G, Vaira D. Antibiotic resistance and therapy outcome in *H. pylori* eradication failure patients. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(3):121. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030121>
- Налётов А.В., Налётов С.В., Барнинова А.С., Вьюниченко Ю.С. Проблема комплаентности в современной гастроэнтерологии. *Университетская клиника.* 2017;13(2):213-218.
- Chen Y, Yuan H, Ye H, Shi Z, Deng X, Zhang X, Hou X. Application of a semi-automatic, intensive follow-up for improving efficacy and adherence of *Helicobacter pylori* eradication therapy: A randomized controlled trial. *Microbiology Open.* 2021;10(1):e1172. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1172>
- Toole J, Kohansieh M, Khan U, Romero S, Ghali M, Zeltser R, Makaryus AN. Does Your Patient Understand Their Treatment Plan? Factors Affecting Patient Understanding of Their Medical Care Treatment Plan in the Inpatient Setting. *J Patient Exp.* 2020;7(6):1151-1157. <https://doi.org/10.1177/237437352>
- Эльзессер А.С., Капустина Т.В. О проблеме комплаентности в контексте социально значимых заболеваний. *Российская наука и образование сегодня: проблемы и перспективы.* 2019;5(30):93-96.
- Chua BQY, Chong VWS, Teng TZJ, Chia CTW, Aung MO, Shelat VG. Does technology-enhanced communication improve *Helicobacter pylori* eradication outcomes? – A meta-analysis. *Helicobacter.* 2022;27(3):e12890. <https://doi.org/10.1111/hel.12890>
- Заришняк Н.В., Кулбаисов А.М., Гаврилова Е.В. Госпитализированные пациенты терапевтического профиля – взаимосвязь типа отношения к болезни и качества жизни. *Клиническая и специальная психология.* 2020;9(4): 36-56. <https://doi.org/10.17759/cpse.2020090403>
- Солодунин А.В., Беззубова В.А., Кухарева И.Н., Иноземцева А.А., Серый А.В., Яницкий М.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Взаимосвязь психологических характеристик внутренней картины болезни и копинг-поведения пациентов с ишемической болезнью сердца с параметрами их когнитивного статуса. *Вестник РУДН. Серия: Психология и педагогика.* 2017;14(2):178-189. <https://doi.org/10.22363/2313-1683-2017-14-2-178-189>
- Adrián-Arrieta L, Casas-Fernández de Tejerina JM. Self-perception of disease in patients with chronic diseases. *Semergen.* 2018;44(5):335-341. <https://doi.org/10.1016/j.semergen.2017.10.001>
- Sawyer AT, Harris SL, Koenig HG. Illness perception and high readmission health outcomes. *Health psychology open.* 2019;6(1). Adrián-Arrieta L, Casas-Fernández de Tejerina J.M. Self-perception of disease in patients with chronic diseases. *Semergen.* 2018;44(5):335-341. <https://doi.org/10.1016/j.semergen.2017.10.001>
- Дзэбоева А.Ю., Татров А.С., Внутренняя картина болезни у гинекологических больных по данным, полученным с помощью методики ТОБОЛ (типология отношения к болезни). *Современные проблемы науки и образования.* 2016;4:21.
- Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Сердюк А.А. Психо-эмоциональный статус у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложнённой суб- и декомпенсированным стенозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;169(9): 38-44. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-169-9-38-44>

16. Petrie KJ, Weinman J. Patients' perceptions of their illness: the dynamo of volition in health care. *Current Directions in Psychological Science*. 2012;1(1): 60-65. <https://doi.org/10.1177/0963721411429456>
17. Давыдов С.В. Медицинские аспекты качества жизни у больных гипертонической болезнью. *Казанский медицинский журнал*. 2001;82(1):35-37.
18. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. *Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей*. СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2005. 31 с.
19. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А., Щелкова О.Ю. *Психологическая диагностика и коррекция в соматической клинике: научно-практическое руководство*. СПб: Речь, 2011. 271 с.
20. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2004;6(4):159-162.

References:

1. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog*. 2016;8:8. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0091-7>
2. Sipponen P, Maaros H. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):657-667. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1019918>
3. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:212-239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
4. Saracino IM, Pavoni M, Zullo A, Fiorini G, Saccomanno L, Lazzarotto T, Cavallo R, Antonelli G, Vaira D. Antibiotic resistance and therapy outcome in *H. pylori* eradication failure patients. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(3):121. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030121>
5. Nalyotov AV, Nalyotov SV, Barinova AS, Vunichenko YUS. The problem of compliance in modern gastroenterology. *Universitetskaya klinika*. 2017;13(2):213-218. (In Russ).
6. Chen Y, Yuan H, Ye H, Shi Z, Deng X, Zhang X, Hou X. Application of a semi-automatic, intensive follow-up for improving efficacy and adherence of *Helicobacter pylori* eradication therapy: A randomized controlled trial. *Microbiology Open*. 2021;10(1):e1172. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1172>
7. Toole J, Kohansieh M, Khan U, Romero S, Ghali M, Zeltser R, Makaryus AN. Does Your Patient Understand Their Treatment Plan? Factors Affecting Patient Understanding of Their Medical Care Treatment Plan in the Inpatient Setting. *J Patient Exp*. 2020;7(6):1151-1157. <https://doi.org/10.1177/237437352>
8. El'zesser A.S., Kapustina T.V. On the problem of compliance in the context of socially significant diseases. *Rossiyskaya nauka i obrazovanie segodnya: problemy i perspektivy*. 2019;5(30):93-96. (In Russ).
9. Chua BQY, Chong VWS, Teng TZJ, Chia CTW, Aung MO, Shelat VG. Does technology-enhanced communication improve *Helicobacter pylori* eradication outcomes? - A meta-analysis. *Helicobacter*. 2022;27(3):e12890. <https://doi.org/10.1111/hel.12890>
10. Zarishnyak NV, Kulbaisov AM, Gavrilova EV. Hospitalized patients of a therapeutic profile - the relationship between the type of attitude towards the disease and the quality of life. *Klinicheskaya i special'naya psihologiya*. 2020;9(4):36-56. (In Russ). <https://doi.org/10.17759/cpse.2020090403>
11. Soloduhin AV, Bezzubova VA, Kuhareva IN, Inozemceva AA, Seryj AV, Yanickij MS, Trubnikova OA, Barbarash OL. The relationship between psychological characteristics of the attitude to the disease, coping behavior of patients with ischemic heart disease, and their cognitive status. *Rudn journal of psychology and pedagogics*. 2017;14(2):178-189. (In Russ). <https://doi.org/10.22363/2313-1683-2017-14-2-178-189>
12. Adrián-Arrieta L, Casas-Fernández de Tejerina JM. Self-perception of disease in patients with chronic diseases. *Semergen*. 2018;44(5):335-341. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.10.001>
13. Sawyer AT, Harris SL, Koenig HG. Illness perception and high readmission health outcomes. *Health psychology open*. 2019;6(1). Adrián-Arrieta L, Casas-Fernández de Tejerina J.M. Self-perception of disease in patients with chronic diseases. *Semergen*. 2018;44(5):335-341. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.10.001>
14. Dzeboeva AYU, Tatrov AS. The internal picture of the disease in gynecological patients according to the data obtained using the method TAD (typology of attitude to the disease). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;4:21. (In Russ). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24880>
15. Korochanskaya NV, Durlshter VM, Serdyuk AA. Psychoemotional status in patients with duodenal ulcer disease complicated by suband decompensated stenosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9):38-44 (In Russ) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-169-9-38-44>
16. Petrie KJ, Weinman J. Patients' perceptions of their illness: the dynamo of volition in health care. *Current Directions in Psychological Science*. 2012;1(1): 60-65. <https://doi.org/10.1177/0963721411429456>
17. Davydov SV. Medical aspects of quality of life in patients with hypertension. *Kazan medical journal*. 2001;8(1):35-37. (In Russ).
18. Vasserman LI, Iovlev BV, Karpova EB, Vuks AY. *Psichologicheskaya diagnostika otnosheniya k bolezni: posobie dlya vrachej*. SPb: Izd-vo NIPNI im VM Bekhtereva, 2005. 32 s. (In Russ).
19. Vasserman LI, Trifonova EA, Schelkova OYu. *Psichologicheskaya diagnostika i korrekciya v somaticheskoy klinike*. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo. SPb: Rech'; 2011. 271 p. (In Russ).
20. Neznanov NG, Vid VD. The problem of compliance in clinical psychiatry. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2004;6(4):17-19. (In Russ).

Сведения об авторах

Смакотина Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: дизайн исследования, анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-0304-4263

Королёва Татьяна Олеговна, аспирант ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: дизайн исследования, анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3956-4458

Статья поступила: 19.01.2023 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Svetlana A. Smakotina, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0003-0304-4263

Dr. Tatiana O. Koroleva, MD, PhD student, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3956-4458

Received: 11.09.2023

Accepted: 28.02.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 579.834.114:595.421

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-63-70>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАДЗОР НА ОСНОВЕ ИНДИКАЦИИ И ИДЕНТИФИКАЦИИ БОРРЕЛИЙ В ИКСОДОВЫХ КЛЕЩАХ

РУДАКОВА С.А. *, ТЕСЛОВА О.Е.^{1,2}, МУТАЛИНОВА Н.Е.^{1,2}, КУЗЬМЕНКО Ю.Ф.¹, ШТРЕК С.В.^{1,2}, ПЕНЬЕВСКАЯ Н.А.^{1,2}, РУДАКОВ Н.В.^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Совершенствование тактики проведения экстренных диагностических и профилактических мероприятий (превентивная антибиотикотерапия) лицам, обратившимся по поводу присасывания иксодовых клещей на основе молекулярно-генетических методов индикации и идентификации боррелий.

Материалы и методы. Выделение штаммов боррелий проведено путём посева суспензий клещей на питательную среду BSK-H (SIGMA, США). Исследование суспензий клещей выполнено методом ПЦР в режиме реального времени. Генотипирование боррелий осуществляли путем секвенирования.

Результаты. В эпидсезоны 2019–2021 гг. было обследовано 4276 пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу присасывания клеща, из них с клещами *Ixodes persulcatus* – 272 человека, *Dermacentor reticulatus* – 3108 человек, кровь исследована у 896 пациентов. При исследовании клещей *Ixodes persulcatus* и крови лиц, подвергшихся укусам переносчиков этого вида, установлено, что частота выявления боррелий методом ПЦР составила 30,1% (95% ДИ 24,7–35,6) и 1,1% (95% ДИ 0,8–1,5) соответственно. При исследовании клещей *Dermacentor reticulatus* получены следующие результаты: методом ПЦР установлена заражённость клещей боррелиями в 3,2% (95% ДИ 2,6–3,8), однако в биологическом материале людей боррелии обнаружены только в двух случаях. Результаты генотипирования боррелий в 8 пробах суспензий клещей (снятых с пациентов

переносчиков) показали наличие *Borrelia garinii* – в 1 пробе, *Borrelia afzelii* – в 5, *Borrelia bavariensis* – в 1 пробе, *Borrelia miyamotoi* – 1 пробе. Пациентам с положительными результатами исследования снятых переносчиков рекомендовано проведение экстренной антибиотикопрофилактики, назначение которой конкретизирует врач с учётом результатов лабораторных исследований в ПЦР. Из числа наблюдаемых лиц заболел один пациент, которому антибиотикопрофилактика не проводилась в связи с наличием противопоказаний к введению антибиотиков.

Заключение. Результаты экспресс-диагностики боррелий в снятых переносчиках у обратившихся лиц и проведение дифференцированной экстренной антибиотикопрофилактики свидетельствуют о целесообразности данной тактики предупреждения заболеваний. Комплексное молекулярно-биологическое исследование показало наличие инфицированности снятых с людей иксодовых клещей боррелиями определённых генотипов, что подтверждает существование и активное функционирование природных очагов, а также их потенциальную опасность для человека.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз, иксодовые клещи, эпидемиология, профилактика, лабораторная диагностика, превентивная терапия.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Кузьменко Ю.Ф., Штрек С.В., Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В. Молекулярно-генетический надзор на основе индикации и идентификации боррелий в иксодовых клещах. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 63-70 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-63-70>

*Корреспонденцию адресовать:

Рудакова Светлана Анатольевна, 644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7. E-mail: svetruda@mail.ru

© Рудакова С.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

MOLECULAR GENETIC SURVEILLANCE BASED ON THE IDENTIFICATION OF BORRELIA IN IXODID TICKS

SVETLANA A. RUDAKOVA^{1*}, OLGA E. TESLOVA^{1,2}, NADIA E. MUTALINOVA^{1,2}, YULIA F. KUZMENKO¹, SERGEY V. STREK^{1,2}, NATALIA A. PENYEVSKAYA^{1,2}, NIKOLAY V. RUDAKOV^{1,2}

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

²Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To improve emergency diagnostic measures and preventive antimicrobial therapy in patients with ixodid tick bites using molecular genetic techniques for identification of *Borrelia* spp.

Materials and Methods. *Borrelia* strains were isolated by inoculation of tick suspension on the BSK-H medium. Molecular genetic screening of *Borrelia* spp. was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR) and sequencing. In total, we examined 4,276 patients including 272 bitten by *Ixodes persulcatus* and 3,108 bitten by *Dermacentor reticulatus*. In addition, we investigated blood of 896 patients for molecular signatures of *Borrelia* spp.

Results. *Borrelia* spp. was detected by PCR in 30.1% of *Ixodes persulcatus* and 3.2% of *Dermacentor reticulatus* suspensions. However, detection

of *Borrelia* spp. in blood was rare, reaching only 1.1% in those bitten by *Ixodes persulcatus* and two cases of *Dermacentor reticulatus* bites. Genotyping of *Borrelia* spp. in 8 tick suspensions showed the presence of *Borrelia garinii* in 1 sample, *Borrelia afzelii* in 5 samples, *Borrelia bavariensis* in 1 sample, and *Borrelia miyamotoi* in 1 sample.

Conclusion. Molecular genetic screening showed the significant proportion of *Ixodid* ticks bearing *Borrelia* spp., indicating the need in specific antimicrobial therapy.

Keywords: tick-borne borreliosis, ixodid ticks, epidemiology, prevention, laboratory diagnostics, preventive therapy.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Svetlana A. Rudakova, Olga E. Teslova, Nadia E. Mutalinova, Yulia F. Kuzmenko, Sergey V. Strek, Natalia A. Penyevskaya, Nikolay V. Rudakov. Molecular genetic surveillance based on the identification of borrelia in ixodid ticks. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 63-70 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-63-70>

***Corresponding author:**

Dr. Svetlana A. Rudakova, 7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation, E-mail: svetruda@mail.ru
©Svetlana A. Rudakova, et al.

Введение

Иксодовые клещевые боррелиозы – ИКБ (синонимы: Лайм-боррелиоз, клещевой боррелиоз) – группа инфекционных трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, вызываемых бактериями рода *Borrelia* семейства *Spirochaetaceae*, входящих в комплекс *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передающихся иксодовыми клещами и характеризующихся поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца, имеющих склонность к хроническому и рецидивирующему течению [1, 2].

Возбудители ИКБ – различные геновиды боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* s. l., включающего более 20 генотипов [3–5]. Этиологическая роль в развитии ИКБ доказана для

Borrelia burgdorferi sensu stricto (в Северной Америке и Европе), *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia bavariensis* и *Borrelia spielmanii* (в Евразии), а также для *Borrelia miyamotoi*, имеющей генетической сходство не только с боррелиями комплекса *Borrelia burgdorferi* s. l., но и боррелиями клещевых возвратных лихорадок. Кроме того, имеются сообщения об обнаружении у пациентов *Borrelia valaisiana*, *Borrelia lusitaniae* и *Borrelia bissettii* [5–9].

Изучение нуклеотидных последовательностей штаммов боррелий, выявленных в России, свидетельствует о филогенетической близости геномов *Borrelia afzelii* с азиатскими вариантами боррелий. Штаммы *Borrelia bavariensis*, выделенные на территории России, отличаются

неоднородной структурой и включают представителей разных групп азиатских штаммов. *Borrelia garinii* также отличаются неоднородной структурой, однако преимущественно близки штаммам, выявляемым в Японии [22, 23]. Для этого вида характерна высокая степень генетической гетерогенности, при которой к одной генетической линии могут принадлежать штаммы, выделенные в различных регионах Евразии [10, 11]. Существенно влияет на спектр боррелий видовой состав резервуарных хозяев возбудителей ИКБ – соответствующих видов диких животных, обеспечивающих циркуляцию возбудителей ИКБ и сохранение их как биологических видов. Так, была показана ассоциация *Borrelia afzelii* и *Borrelia bavariensis* с млекопитающими (мелкими мышевидными зверьками), а *Borrelia garinii* – с птицами [12]. При мультилокусном сиквенс-анализе в регионах России были выявлены и более редкие представители *Borrelia burgdorferi s. l.* – *B. spielmanii*, *Borrelia finlandensis* [18], которые также могут вызывать заболевания ИКБ. ДНК *Borrelia miyamotoi* в Российской Федерации впервые выявили в 2006 г. в клещах рода *Ixodes*, собранных на территории Удмуртии и в крови пациентов с диагнозом ИКБ. Было показано, что заболевание с лихорадочным синдромом, диагностируемое обычно как «ИКБ в безэритемной форме», вызывается в части случаев *Borrelia miyamotoi* [20, 26]. Безэритемные и сочетанные с лихорадочной формой клещевого энцефалита формы ИКБ чаще принимают хроническое течение и труднее поддаются лечению.

Молекулярно-генетический надзор, в том числе установление видовой принадлежности возбудителя, является важным аспектом при диагностике и лечении ИКБ. Генотипические особенности боррелий находят отражение в характере органных поражений, что обуславливает полиморфность клинической картины в зависимости от этиологии заболевания. Так, мигрирующая эритема наблюдается наиболее часто (до 90%) при инфицировании *Borrelia afzelii*, тогда как *Borrelia garinii* обуславливает преимущественно поражение нервной системы (до 40%). *Borrelia burgdorferi s. s.* обуславливает преимущественное поражение опорно-двигательного аппарата. Кроме того, имеются убедительные доказательства, что часть безэритемных форм ИКБ связана с видом *Borrelia miyamotoi*, которая генетически ближе к борре-

лиям группы клещевых возвратных лихорадок, но передается иксодовыми клещами [16, 20].

В России наиболее широко распространены и имеют наибольшее эпидемиологическое значение очаги иксодовых клещевых боррелиозов, расположенные в лесных и в лесостепных ландшафтах. Переносчиками и основным резервуаром возбудителей ИКБ являются клещи рода *Ixodes*, в России основное эпидемическое значение имеют клещи *Ixodes persulcatus* (восточная часть нозоареала) и *Ixodes ricinus* (западная часть нозоареала), а также *Ixodes pavlovskyi* (Сибирь и Дальний Восток), не исключается участие в поддержании циркуляции боррелий в природных очагах и других видов иксодовых клещей. В 2021 г. зарегистрировано 3875 случаев заболеваний иксодовыми клещевыми боррелиозами (2,65 случаев на 100 тыс. населения) [13, 14, 28]. В Российской Федерации на протяжении последних 20 лет эпидемиологическая ситуация по ИКБ остается напряжённой, эта нозологическая форма находится на первом месте по распространённости и частоте регистрации среди группы инфекций, передаваемых клещами. Постоянный рост числа людей, контактирующих с природными очагами, ставит проблему клещевых трансмиссивных инфекций в ряд наиболее актуальных для здравоохранения Российской Федерации.

Сибирский регион является эндемичным по ряду природно-очаговых трансмиссивных инфекций, наиболее распространёнными из которых являются клещевой энцефалит и клещевой боррелиоз. В природных очагах установлена циркуляция боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi s. l.* Наиболее существенную значимость в распространении ИКБ в Сибири имеют таёжные клещи *I. persulcatus*. Определены уровни инфицированности клещей рода *Ixodes* на различных территориях Западной Сибири. Методом ПЦР в реальном времени установлена заражённость боррелиями *Borrelia burgdorferi s. l.* клещей *I. persulcatus* от 22,4% до 53,5%, клещей *I. pavlovskyi* от 24,1% до 56,9%. ДНК *Borrelia miyamotoi* была выявлена в *I. persulcatus* в 10,0% – 17,1% экземплярах клещей, собранных на различных территориях Западной Сибири [4, 14, 15].

Цель исследования

Усовершенствование тактики проведения экстренных диагностических и профилактических мероприятий (превентивная антибиотико-

терапия) лицам, обратившимся по поводу присасывания иксодовых клещей, на основе молекулярно-генетических методов индикации и идентификации боррелий.

Материал и методы

Многолетние исследования (в эпидсезоны 2019–2021 гг.) проведены путем сплошного тестирования, изучена инфицированность боррелиями иксодовых клещей, снятых с людей, проживающих на территории Омской области, а также биологического материала (кровь) этих лиц. Всего было обследовано 4276 пациентов, из них с клещами *Ixodes persulcatus* (Schulze, 1930) – 272 человека, *Dermacentor reticulatus* (Koch, 1844) – 3108 человек, кровь исследована у 896 пациентов. Сроки обращения пациентов составляли от 1 до 3 суток от момента нападения клещей.

Выделение штаммов боррелий проводили путём посева суспензий клещей на питательную среду BSK-H (SIGMA, США). Положительные в ПЦР пробы суспензий клещей засевали на питательную среду, термостатировали при 33°C с просмотром через 3 недели после посева и далее еженедельно в течение 2 месяцев. Выделение нуклеиновых кислот проводили из индивидуальных экземпляров, отмытых и гомогенизированных на аппарате TissueLyser LT («Qiagen», Германия) клещей, наборами «АмплиПрайм РИБО-преп» компании «ИнтерЛабСервис» (Москва) и набором реагентов «РеалБест экстракция 100» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Исследование суспензии клещей методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе «CFX96» (фирма Bio-Rad, США). Для выявления ДНК боррелий использовали наборы: «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l./PHK ВКЭ» и «РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi*» ЗАО «Вектор-Бест».

Генотипирование проводили путем секвенирования межгенного спейсера *rrf* (5S)-*rrl* (23S) с использованием генетического анализатора Applied Biosystems 3500/3500xL США, полимер POP-6, длина капилляра 50 см. Секвенсовая реакция проводилась с использованием реагентов BigDye Terminator v. 1.1. Ready Reaction Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Выравнивание биологической последовательности осуществляли в редакторе BioEdit. Сравнение установленных нуклеотидных последовательностей по степе-

ни гомологии с данными, представленными в базе данных GenBank, проводили с помощью поисковой системы BLAST.

Результаты и обсуждение

При исследовании клещей *Ixodes persulcatus* и крови лиц, подвергшихся укусам переносчиков этого вида, установлено: частота выявления боррелий в клещах *Ixodes persulcatus* и крови людей методом ПЦР составила 30,1% (95% ДИ 24,7–35,6) и 1,1% (95% ДИ 0,8–1,5) соответственно. Полученные результаты подтверждают данные о локализации возбудителя в начальной стадии инфекционного процесса в организме человека. Так, при клещевом боррелиозе возбудитель в первые дни локализуется в кожных покровах в области присасывания клеща и в крови не обнаруживается. Это подтверждают положительные результаты исследования кожных биоптатов в ПЦР, полученных у лиц, в снятом клеще у которых обнаруживали боррелий. При исследовании клещей *Dermacentor reticulatus* получены следующие результаты: методом ПЦР установлена заражённость боррелиями в 3,2% (95% ДИ 2,6–3,8), однако в биологическом материале людей боррелии обнаружены только в двух случаях. У обоих заболевших в дальнейшем развилась характерная для ИКБ клиника с появлением эритемы, выявлено нарастание титров антител.

Анализ полученных результатов исследования снятых клещей *Ixodes persulcatus* и плазмы крови людей позволяет сделать вывод об их высокой эпидемической значимости. Уровни инфицированности снятых переносчиков боррелиями также имеют существенное значение для оценки риска заражения людей этими возбудителями. Пациентам с положительными результатами исследования снятых переносчиков в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» проводится экстренная антибиотикопрофилактика ИКБ, КР, МЭЧ и ГАЧ по показаниям медицинскими организациями при обращении человека за медицинской помощью в связи с присасыванием клеща, в том числе с учётом результатов лабораторных исследований. Рекомендовано проведение экстренной антибиотикопрофилактики препаратами пенициллинового ряда или антибиотиками широкого спектра действия. Поскольку экстренную

профилактику в соответствии с пунктами 991 и 1675 данных СанПиН необходимо проводить в максимально короткий срок (не более 72 ч с момента присасывания клеща), рекомендации по её назначению конкретизирует врач с учётом результатов лабораторных исследований. Из числа наблюдаемых лиц заболел один пациент, которому антибиотикопрофилактика не проводилась в связи с наличием противопоказаний к введению антибиотиков. Правильное назначение препарата выбора крайне важно у лихорадящих больных с неясной клинической картиной после присасывания иксодовых клещей при отсутствии лабораторного подтверждения этиологии заболевания [8]. При отрицательных результатах лабораторных исследований на ИКБ, учитывая частую микст-инфицированность иксодовых клещей бактериальными патогенами, для эмпирической терапии до лабораторного подтверждения диагноза по назначению врача возможно применение обладающего широким спектром активности в их отношении доксициклина.

На питательной среде BSK-H выделены 24 штамма боррелий, которые были изучены путем секвенирования. В результате генотипирования штаммов боррелий геновид *Borrelia garinii* определен в 20 изолятах, *Borrelia afzelii* – в 3 изолятах и *Borrelia bavariensis* – 1 культуре боррелий. Результаты генотипирования боррелий в 8 пробах суспензий клещей (снятых с пациентов переносчиков) показали наличие *Borrelia garinii* – в 1 пробе, *Borrelia afzelii* – в 5, *Borrelia bavariensis* – в 1 пробе, *Borrelia miyamotoi* – 1 пробе. Полученные в результате секвенирования межгенного спейсера 5S-23S и поверхностного белка OspA 45 нуклеотидных последовательностей (НП) депонированы в международной базе данных GenBank: 15 НП - *Borrelia afzelii* (МК118769.1, МК118768.1, МК118767.1, МК118766.1, МК118763.1, МК118757.1, МК118756.1, МК118755.1, МК118754.1, МК118753.1, МК118752.1, МК118751.1, МК118750.1, MN719904, MT084765); 25 НП - *Borrelia garinii* (МК118765.1, МК118764.1, МК118762.1, МК118761.1, МК118760.1, MN782659.1, MN782658.1, MN782657.1, MN777466.1, MN777465.1, MN401039.1, MN388433.1, MT084762, MT084763, MT084764, MT084766, MT084767, MT084768, MT084769, MN746111, MN746112, MN746113, MN719903, MN719906, MN719907); 2 НП – *Borrelia bavariensis* (МК118758, МК118759), 2 НП

– *Borrelia spielmanii* (MN685134, MN695027) и 1 нуклеотидная последовательность *Borrelia sp.* (MN719905).

Среднемноголетняя инфицированность боррелиями клещей *Dermacentor reticulatus* по данным ПЦР составляет 1,14%. В 2019 г. в клещах *Dermacentor reticulatus*, снятых с людей, боррелии выявлены в 1,53% случаев. Методом ПЦР в реальном времени установлено наличие ДНК *Borrelia miyamotoi* в клещах этого вида в 0,13% случаев. Ранее нами при исследовании *Dermacentor reticulatus* методом ПЦР с применением рестрикционного анализа было показано наличие боррелий, близких к *Borrelia afzelii*, в 4,8% случаев. Нуклеотидные последовательности ДНК боррелий, полученные при исследовании двух клещей *Dermacentor reticulatus* в 2004 г., депонированы в GenBank как *Borrelia sp.* (AY540051, AY540052) [28,29]. В 2019 г. при сравнении этих нуклеотидных последовательностей с последовательностями, представленными в базе GenBank, с помощью поисковой системы BLAST получены данные о более чем 95% гомологии с *Borrelia spielmanii* (AF497994.1, JX910054.1, JX448322.1). Геномный надзор, предполагающий проведение полногеномного или фрагментного секвенирования, необходим для отслеживания угрозы повышения способности к распространению у циркулирующих возбудителей природно-очаговых инфекций, в том числе боррелий.

Заключение

Таким образом, результаты экспресс-диагностики боррелий в снятых переносчиках у обратившихся лиц и проведение дифференцированной экстренной антибиотикопрофилактики свидетельствуют о целесообразности данной тактики предупреждения заболеваний. Комплексное молекулярно-биологическое исследование показало наличие инфицированности снятых с людей иксодовых клещей боррелиями определённых генотипов, что подтверждает существование и активное функционирование природных очагов, а также их потенциальную опасность для человека. Необходимо дальнейшее совершенствование методов и схем лабораторной диагностики и превентивной терапии ИКБ с учётом микст-инфицированности переносчиков и патогенетических особенностей вызываемых заболеваний.

Литература:

1. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013; 5(72):7-17.
2. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. *Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами*. Москва: Наука, 2013.
3. Платонов А.Е., Авксентьев Н.А., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Платонова О.В., Титков А.В., Колясникова Н.М. Социально-экономическое бремя пяти природно-очаговых инфекций в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015;8(1):47-56.
4. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е., Штрек С.В., Якименко В.В., Пеньевская Н.А. Генотиповое разнообразие боррелий в иксодовых клещах на территории юга Западной Сибири. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;4:92-96. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-4-92-96>
5. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379(9814):461-473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60103-7)
6. Wang G. *Borrelia burgdorferi* and other *Borrelia* species. In: Tang YW, Sussman M, Liu D, Poxton IR, Schwartzman J, editors. *Molecular Medical Microbiology*. 2nd edit. Boston: Academic Press; 2015. Vol. 3. P. 1867-909. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00104-9>
7. Wang G, Liveris D, Mukherjee P, Jungnick S, Margos G, Schwartz I. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi*. *Curr Protoc Microbiol*. 2014;34(1):12C.5.1-31. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mc12c05s34>
8. Sprong H, Azagi T, Hoomstra D, Nijhof AM, Knorr S, Baarsma ME, Novius JW. Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2744-5>
9. Estrada-Peña A, Cutler S, Potkonjak A, Vassier-Tussaut M, Van Bortel W, Zeller H, Fernández-Ruiz N, Mihalca AD. An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in ticks in Europe. *Int. J. Health Geogr*. 2018;17(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12942-018-0163-7>
10. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Novius JW, Li X, Mead PS. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16090. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.90>
11. *Глобальные меры по борьбе с переносчиками инфекций на 2017-2030 гг.* ВОЗ: Женева; 2017. Ссылка активна на 12.02.2023. https://www.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274856/A70_26Rev1-r...
12. Sykes RA, Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J. Public Health (Oxf)*. 2017;39(1):74-81. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdw017>
13. Манзенюк И.Н., Манзенюк О.Ю. *Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма): пособие для врачей*. Кольцово, 2005.
14. Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Пакскина Н.Д., Савельев Д.А., Блох А.И. Интенсивность и тенденции развития эпидемического процесса иксодовых клещевых боррелиозов в Российской Федерации в 2002-2018 гг. и прогноз на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;2:22-29. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-2-22-29>
15. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. *Клещевые трансмиссивные инфекции*. Новосибирск: Наука; 2015.
16. Карань Л.С., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., Гриднева К.А., Федорова М.В., Есаулкова А.Ю., Романенко В.В. Инфицированность иксодовых клещей и мелких млекопитающих боррелиями различных таксономических групп. *Молекулярная диагностика: сб труд, конф.* 2014;1:493-494.
17. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, Nakao M. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *Int J Syst Bacteriol*. 1995;45(4):804-810. <https://doi.org/10.1099/00207713-45-4-804>
18. Mukhacheva TA, Salikhova II, Kovalev SY. Multilocus spacer analysis revealed highly homogeneous genetic background of Asian type of *Borrelia miyamotoi*. *Infect Genet Evol*. 2015;31:257-262. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.02.009>
19. Mukhacheva TA, Salikhova II, Kovalev SY. Multilocus spacer analysis revealed highly homogeneous genetic background of asian type of *Borrelia miyamotoi*. *Infect genet evol*. 2015;31:257-262. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.02.009>
20. Sinski E, Welc-Faleciak R, Zajkowska J. *Borrelia miyamotoi*: A human tick-borne relapsing fever spirochete in Europe and its potential impact on public health. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):255-260. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.03.001>
21. Платонов А.Е., Коетсвелд Ж., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., Топоркова М.Г., Шипулин Г.А., Новийс Дж.В. Микробиологическое подтверждение этиологии иксодового клещевого боррелиоза в безэритемной форме – инфекции, вызываемой *Borrelia miyamotoi*. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):29-35. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-29-35>
22. Фадеева И.А., Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Генетические варианты *Borrelia afzelii* – одного из возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2005;3:18-22.
23. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Генетические варианты *Borrelia garinii* – широко распространенного евразийского возбудителя заболеваний группы иксодовых клещевых боррелиозов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2010;3:7-12.
24. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Мультилокусный сиквенс-анализ «нетипичных» *Borrelia burgdorferi sensu lato*, изолированных в России. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2017;35(4):145-150. <https://doi.org/10.18821/0208-0613-2017-35-4-145-150>
25. Коренберг Э.И., Сироткин М.Б., Ковалевский Ю.В. Общая схема циркуляции возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Евразии. *Зоологический журнал*. 2016;3(95):283-299. <https://doi.org/10.7868/S0044513416030090>
26. Москвитина Н.С., Коробицин И.Г. Тютеньков О.Ю., Гашков С.И., Кононова Ю.В., Москвитин С.С., Романенко В.Н., Микрюкова Т.П., Протопопова Е.В., Карташов М.Ю., Чаусов Е.В., Коновалова С.Н., Тупота Н.Л., Семенцова А.О., Терновой В.А., Локтев В.Б. Возможная роль мигрирующих птиц в распространении клещевых инфекций на территории Сибири и Дальнего Востока. *Успехи наук о жизни*. 2014;9:127-131.
27. Бондаренко Е.И., Леонова Г.Н., Щучинова Л.Д., Суховеркова А.В., Иванов Л.И., Мжельская Т.В., Драгомерецкая А.Г., Мокрецова Е.В., Андаев Е.И., Трушина Ю.Н., Зверева Н.Г., Тимофеев Д.И., Офицеров В.И. Распространенность *Borellia miyamotoi* – возбудителя клещевой возвратной лихорадки в семи регионах Сибири и Дальнего Востока. *Молекулярная диагностика: сб. трудов*. 2017;2:168-170.
28. Сарксян Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы – современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2015;13(2):61-67.
29. Rar V, Fomenko N, Dobrotvorsky A, Livanova N, Rudakova S, Fedorov E, Astanin V, Morozova O. Tickborne Pathogen Detection, Western Siberia, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(11):1708-1715.
30. Рудакова С.А., Фоменко Н.В., Тупикин А.Е., Ливанова Н.Н. Результаты генотипирования боррелий в клещах *Dermacentor reticulatus* в Западной Сибири. *Медицинская микробиология – XXI век*. Саратов: 2004:196-197.

References:

1. Korenberg EI. Infections transmitted by ticks in the forest area and the strategy of prevention: changing of priorities. *Epidemiology and vaccination prevention*. 2013;5(72):7-17. (In Russ).
2. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. *Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами*. Moscow : Nauka; 2013. (In Russ).
3. Platonov AE, Avksentyev NA, Avksentyeva MV, Derkach EV, Platonova OV, Titkov AV, Kolyasnikova NM. Social and economic burden of five natural focal infections in the Russian Federation *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2015;8(1):47-56. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2015.8.1.047-056>

4. Rudakova SA, Teslova OE, Kaneshova NE, Shtrek SV, Yakimenko VV, Penyevskaia NA. Genospecies diversity of borrelia in ixodes ticks of the west Siberia. *Problems of particularly dangerous infections*. 2019;4:92-96. (In Russ.) [https://doi.org/ 10.21055/0370-1069-2019-4-92-96](https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-4-92-96)
5. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379(9814):461-473. [https://doi.org/ 10.1016/S0140-6736\(11\)60103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60103-7)
6. Wang G. Borrelia burgdorferi and other Borrelia species. In: Tang YW, Sussman M, Liu D, Poxton IR, Schwartzman J, editors. *Molecular Medical Microbiology*. 2nd edit. Boston: Academic Press; 2015. Vol. 3. P. 1867-909. [https://doi.org/ 10.1016/B978-0-12-397169-2.00104-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00104-9)
7. Wang G, Liveris D, Mukherjee P, Jungnick S, Margos G, Schwartz I. Molecular typing of Borrelia burgdorferi. *Curr Protoc Microbiol*. 2014;34(1):12C.5.1-31. [https://doi.org/ 10.1002/9780471729259.mc12c05s34](https://doi.org/10.1002/9780471729259.mc12c05s34)
8. Sprong H, Azagi T, Hoornstra D, Nijhof AM, Knorr S, Baarsma ME, Hovius JW. Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):145. [https://doi.org/ 10.1186/s13071-018-2744-5](https://doi.org/10.1186/s13071-018-2744-5)
9. Estrada-Peña A, Cutler S, Potkonjak A, Vassier-Tussaut M, Van Bortel W, Zeller H, Fernández-Ruiz N, Mihalca AD. An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of Borrelia burgdorferi s.l. in ticks in Europe. *Int. J. Health Geogr*. 2018;17(1):41. [https://doi.org/ 10.1186/s12942-018-0163-7](https://doi.org/10.1186/s12942-018-0163-7)
10. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JW, Li X, Mead PS. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16090. [https://doi.org/ 10.1038/nrdp.2016.90](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.90)
11. Global vector control response 2017-2030. World Health Organization: Geneva; 2017. (In Russ). Available at: https://www.who.int/malaria/areas/vector_control/Draft-WHO-GVCR-2017-2030_RU.pdf Accessed: February 11, 2023.
12. Sykes RA, Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J. Public Health (Oxf)*. 2017;39(1):74-81. [https://doi.org/ 10.1093/pubmed/fdw017](https://doi.org/10.1093/pubmed/fdw017)
13. Manzenyuk IN, Manzenyuk OYu. *Kleshchevye borreliozы (bolezni' Layma): posobie dlya vrachev*. Kol'tsovo, 2005. (In Russ.)
14. Rudakova SA, Pen'evskaya NA, Rudakov NV, Pakskina ND, Savel'ev DA, Blokh AI. Intensity and Trends in Development of Epidemic Process of Ixodes Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2002–2018 and Forecast for 2019. *Problems of particularly dangerous infections*. 2019;2:22-29. (In Russ). [https://doi.org/ 10.21055/0370-1069-2019-2-22-29](https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-2-22-29)
15. Zlobin VI, Rudakov NV, Malov IV. *Kleshchevye transmissivnye infektsii*. Novosibirsk: Nauka; 2015. (In Russ).
16. Karan' L.S., Kolyasnikova N.M., Sarksyana D.S., Gridneva K.A., Fedorova M.V., Esaulkova A.Yu., Romanenko V.V. Infitsirovannost' iksodovykh kleshchey i melkikh mlekopitayushchikh borreliami razlichnykh taksonomicheskikh grupp. *Molekulyarnaya diagnostika: sb trud. konf*. 2014;1:493-494. (In Russ).
17. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, Nakao M. Genetic and phenotypic analysis of Borrelia miyamotoi sp. nov., isolated from the ixodid tick Ixodes persulcatus, the vector for Lyme disease in Japan. *Int J Syst Bacteriol*. 1995;45(4):804-810. [https://doi.org/ 10.1099/00207713-45-4-804](https://doi.org/10.1099/00207713-45-4-804)
18. Mukhacheva TA, Salikhova II, Kovalev SY. Multilocus spacer analysis revealed highly homogeneous genetic background of Asian type of Borrelia miyamotoi. *Infect Genet Evol*. 2015;31:257-262. [https://doi.org/ 10.1016/j.meegid.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.02.009)
19. Mukhacheva TA, Salikhova II, Kovalev SY. Multilocus spacer analysis revealed highly homogeneous genetic background of asian type of Borrelia miyamotoi. *Infect Genet Evol*. 2015;31:257-262. [https://doi.org/ 10.1016/j.meegid.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.02.009)
20. Sinski E, Welc-Faleciak R, Zajkowska J. Borrelia miyamotoi: A human tick-borne relapsing fever spirochete in Europe and its potential impact on public health. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):255-260. [https://doi.org/ 10.1016/j.advms.2016.03.001](https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.03.001)
21. Platonov AE, Koetsveld J, Kolyasnikova NM, Sarksyana DS, Toporkova MG, Shipulin GA, Hovius JW. Microbiological evidence of etiology "ixodes tick-borne borreliosis without erythema migrans" - infection caused by borrelia miyamotoi. *Epidemiology and vaccination prevention*. 2017;16(1):29-35. (In Russ). [https://doi.org/ 10.31631/2073-3046-2017-16-1-29-35](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-29-35)
22. Fadeeva IA, Nefedova VV, Korenberg EI, Gorelova NB. [Genetic variants of Borrelia afzelii, a pathogen of the ixodes tick borrelioses]. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*. 2005;3:18-22. (In Russ).
23. Nefedova VV, Korenberg EI, Gorelova NB. Genetic variants of borrelia garinii, a widespread eurasian pathogen of ixodic tick borreliosis. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2010;25(3):95-100. (In Russ).
24. Nefedova VV, Korenberg EI, Gorelova NB. Multilocus sequence analysis of "atypical" Borrelia burgdorferi sensu lato isolated in Russia. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2017;32(4):196-203. (In Russ). [https://doi.org/ 10.18821/0208-0613-2017-35-4-145-150](https://doi.org/10.18821/0208-0613-2017-35-4-145-150)
25. Korenberg EI, Sirotkin MB, Kovalevskii Yu.V. A general scheme of the circulation of ixodid tick-borne borrelioses pathogens in natural foci of Eurasia. *Zoologicheskii zhurnal*. 2016;95(3):283-299. (In Russ.) [https://doi.org/ 10.7868/S0044513416030090](https://doi.org/10.7868/S0044513416030090)
26. Moskvitina NS, Korobitsyn IG, Tyutenkov OYu, Gashkov SI, Kononova YuV, Moskvitin SS, Romanenko VN, Mikryukova TP, Protopyova EV, Kartashov MYu, Chausov EV, Konovalova SN, Tupota NL, Sementsova AO, Ternovoy VA, Loktev VB. Possible role of migratory birds in the spread tick-borne infections in the territory of Siberia and Russian far east. *Uspekhi nauk o zhizni*. 2014;9:127-131. (In Russ)
27. Bondarenko EI, Leonova GN, Shchuchinova LD, Shchuchinov LV, Sukhoverkova AV, Ivanov LI, Mzhel'skaya TV, Dragomeretskaya AG, Mokretsova EV, Andaev EI, Trushina YuN, Zvereva NG, Timofeev DI, Ofitserov VI. The prevalence of Borellia miyamotoi – the causative agent of tick-borne recurrent fever in seven regions of Siberia and the Far East. *Molekulyarnaya diagnostika*. 2017;2:61-67. (In Russ).
28. Sarksyana DS. Ixodes tick borreliosis - current state of problem. *Infectious diseases*. 2015;13(2):61-67. (In Russ).
29. Rar V, Fomenko N, Dobrotvorsky A, Livanova N, Rudakova S, Fedorov E, Astanin V, Morozova O. Tickborne Pathogen Detection, Western Siberia, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(11):1708-1715.
30. Rudakova SA, Fomenko NV, Tupikin AE, Livanova NN. Rezul'taty genotipirovaniya borrelii v kleshchakh Dermacentor reticulatus v Zapadnoy Sibiri. *Meditsinskaya mikrobiologiya – XXI vek*. Saratov; 2004:196-197. (In Russ).

Сведения об авторах

Рудакова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной диагностики с группой клещевых боррелиозов, главный научный сотрудник; заведующая отделом природно-очаговых бактериальных зоонозов ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр. Мира, д. 7)

Вклад в статью: концепция статьи, анализ данных, написание статьи

ORCID: 0000-0001-6262-129X

Теслова Ольга Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики с группой клещевых боррелиозов отдела природно-очаговых бактериальных зоонозов

Authors

Dr. Svetlana A. Rudakova, MD, DSc, Head of the Laboratory for Molecular Diagnostics with a Group of Tick-Borne Borrelioses, Chief Scientific Officer; Head of the Department of Zoonotic Infections, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0001-6262-129X

Dr. Olga E. Teslova, MD, Junior Research Fellow, Laboratory for Molecular Diagnostics with a Group of Tick-Borne Borrelioses, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russian Federation); Assistant Professor, Department of

ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр. Мира, д. 7); ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи, лабораторные исследования.

ORCID: 0000-0002-1897-5522

Муталинова Надия Ералыевна, младший научный сотрудник группы клещевых боррелиозов лаборатории молекулярной диагностики отдела природно-очаговых бактериальных зоонозов ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр. Мира, д. 7); ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи, лабораторные исследования.

ORCID: 0000-0002-9572-7792

Кузьменко Юлия Францевна, младший научный сотрудник группы клещевых боррелиозов лаборатории молекулярной диагностики отдела природно-очаговых бактериальных зоонозов федерального ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр. Мира, д. 7)

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи, лабораторные исследования.

ORCID: 0000-0001-8267-7012

Штрек Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией зоонозных инфекций с группой риккетсиозов отдела природно-очаговых бактериальных зоонозов ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр. Мира, д. 7); доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: анализ литературы, анализ данных, лабораторные исследования.

ORCID: 0000-0002-4509-1212

Пеньевская Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр. Мира, д. 7); профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7220-4366

Рудаков Николай Викторович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр. Мира, д. 7); заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0002-1897-5522

Dr. Nadia E. Mutalynova, MD, Junior Research Fellow, Laboratory for Molecular Diagnostics with a Group of Tick-Borne Borrelioses, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russian Federation); Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0002-9572-7792

Dr. Yulia F. Kuzmenko, MD, Junior Research Fellow, Laboratory for Molecular Diagnostics with a Group of Tick-Borne Borrelioses, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0001-8267-7012

Dr. Sergey V. Shtrek, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory for Molecular Diagnostics with a Group of Tick-Borne Borrelioses, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russian Federation); Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0002-4509-1212

Prof. Natalia A. Penyevskaya, MD, DSc, Chief Scientific Officer, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7220-4366

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, DSc, Professor, Chief Executive Officer, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russian Federation); Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Статья поступила: 03.11.2022 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 03.11.2022

Accepted: 28.02.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.718.41-021.4-002.4-018-092.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-71-79>

ВОЗМОЖНОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ТЕЧЕНИИ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ШАБАЛДИН Н.А.^{1*}, ШАБАЛДИН А.В.¹, ПЛОХИХ Д.А.³, СИНИЦКАЯ А.В.², МУХАМАДИЯРОВ Р.А.², БОГДАНОВ Л.А.²¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово, Россия³ ГАУЗ КО «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Провести гистологическое исследование головки бедренной кости, анализ эффективности методик световой, электронной микроскопии у крыс линии Вистар после хирургической индукции асептического некроза.

Материалы и методы. Выполнен модельный эксперимент на 12 крысах линии Вистар, в ходе которого проводилась хирургическая индукция асептического некроза головки бедренной кости. Животные выводились из эксперимента по 3 особи каждые 2 недели в течение 8 недель, с экстирпацией бедренной кости со стороны асептического некроза и с условно-здоровой в качестве сравнения. Исследовалась головка бедренной кости с использованием рентгенографии, а также гистологии при помощи световой микроскопии с окрашиванием гематоксилин-эозином, электронной сканирующей микроскопии.

Результаты. Рентгенологическая, гистологическая картины отображали прогрессирующее развитие остеорезорбции от 2 к 6 неделе, активацию остеорепаративных процессов на 8 недели эксперимента. Наименее информативной оказалась рентгенография в виду малого размера исследуемого объекта. Гистологическое исследование при помощи световой микроскопии отобразило прогрессирующую потерю объема костных балок в следствие остеолитического, истончение гиалинового хряща, замещения костной,

хрящевой ткани плотными фиброзными разрастаниями. Сканирующая электронная микроскопия позволила оценить клеточный состав, определить максимальную активность остеокластов на 6 недели эксперимента, остеобластов на 8 неделе, деструктивные изменения ядер хондроцитов с 6 недели эксперимента.

Заключение. Наименее эффективным видом обследования оказалась рентгенография, в виду малого размера исследуемого объекта. Гистологическое исследование при использовании световой микроскопии, окрашивании препарата головки бедренной кости гематоксилин-эозином позволило определить не только количественные, но и качественные признаки развития остеорезорбции. Применение сканирующей электронной микроскопии способствовало более эффективной визуализации клеточного состава кости.

Ключевые слова: асептический некроз, гистологическое исследование, сканирующая электронная микроскопия.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет финансирования Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук, МК-4132.2022.3

Для цитирования:

Шабалдин Н.А., Шабалдин А.В., Плохих Д.А., Синицкая А.В., Мухамадияров Р.А., Богданов Л.А. Возможности гистологического исследования при течении асептического некроза головки бедренной кости в эксперименте. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 71-79. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-71-79>

*Корреспонденцию адресовать:

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

ORIGINAL RESEARCH

STRUCTURAL EXAMINATION OF EXPERIMENTAL FEMORAL HEAD AVASCULAR NECROSIS

NIKITA A. SHABALDIN^{1*}, ANDREY V. SHABALDIN¹, DMITRY A. PLOKHIKH³, ANNA V. SINITSKAYA²,
RINAT A. MUKHAMADIYAROV², LEO A. BOGDANOV²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

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

³Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To conduct histological analysis of femoral head avascular necrosis in Wistar rats.

Materials and Methods. Femoral head avascular necrosis was artificially induced in 12 Wistar rats which have been euthanised at 2, 4, 6, and 8 weeks postoperation (n = 3 per time point). Affected and intact femoral heads were examined by X-ray examination, haematoxylin and eosin staining, and scanning electron microscopy.

Results. X-ray examination and haematoxylin and eosin staining showed the progressive development of osteonecrosis from 2 to 6 weeks and initiation of bone repair at 8 weeks postoperation. X-ray examination had less informative value as compared to routine histological examination. Progressive loss of bone volume was accompanied by osteolysis, resorption of hyaline cartilage, and replacement of bone and cartilage tissues with collagen fibers. Scanning electron microscopy

provided an opportunity to assess cellular composition and showed that the maximum activity of osteoclasts and osteoblasts occurs at 6 and 8 weeks postoperation, respectively.

Conclusion. X-ray examination was dispensable when investigating features of femoral head avascular necrosis. Histological examination using haematoxylin and eosin staining permitted detection of bone resorption, while scanning electron microscopy contributed to high-resolution visualisation of the bone cellular composition.

Keywords: aseptic necrosis, histological examination, scanning electron microscopy.

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

For citation:

Nikita A. Shabaldin, Andrey V. Shabaldin, Dmitry A. Plokhikh, Anna V. Sinitskaya, Rinat A. Mukhamadiyarov, Leo A. Bogdanov. Structural examination of experimental femoral head avascular necrosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 71-79. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-71-79>

***Corresponding author:**

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

© Nikita A. Shabaldin, et al.

Введение

Асептический некроз головки бедренной кости представляет собой стадийный процесс развития остеодеструкции с последующим ремоделированием, приводящим в ряде случаев к формированию дисконгруэнтности в тазобедренном суставе [1]. В основе манифестации аваскулярного некроза лежит нарушение кровообращения проксимального отдела бедра с созданием зоны локальной ишемии. Гипоперфузия приводит к нарушению регуляции ра-

боты сигнальных путей, регулирующих костный гомеостаз [2]. Однако природа сосудистого коллапса, особенности сигналинга остеокластогенеза, остеобластогенеза в течении асептического некроза остаются до конца неизвестными. При этом ведётся активная научно-исследовательская работа, в том числе экспериментальная, с использованием лабораторных животных по исследованию патогенеза остеодеструктивных процессов в головке бедренной кости [3].

Течение аваскулярного некроза характеризуется изменениями костной, хрящевой ткани в зависимости от стадии патологического процесса. Гистологическое исследование играет ведущую роль в диагностике остеодеструкции, хондродеструкции, активности процессов остеорезорбции, остеорепарации, идентификации клеток костной, хрящевой тканей [4]. Большое значение имеют методики фиксации, декальцинации, окрашивания препарата. Наиболее часто используется рутинная световая микроскопия с окраской гематоксилин-эозином, позволяющая визуализировать костные трабекулы, сосудистый компонент, гиалиновый хрящ и др. При этом гистологическое исследование имеет ряд преимуществ над рентгенографическим, таких как возможность изучения конкретной зоны интереса, большая детальность исследования [5].

Наряду с этим определенное распространение достигла методика сканирующей электронной микроскопии в экспериментальных исследованиях костной ткани. Преимуществами представленного метода являются большая разрешающая способность, кратность увеличения [6]. Тем не менее, трудности в подготовке материала для изучения обусловили ограниченность применения сканирующей электронной микроскопии в клинической практике.

В исследовательской деятельности крайне важное значение имеют: диагностика характера изменений костной, хрящевой ткани, динамическое наблюдение за течением деструктивных, репаративных процессов, оценка эффективности медикаментозных, хирургических способов лечения. Для этого в экспериментальных работах применяются различные методики обследования полученных препаратов, при этом их диагностическая ценность различная.

Цель исследования

Провести гистологическое исследование головки бедренной кости, анализ эффективности методик световой, электронной микроскопии у крыс линии Wistar после хирургической индукции асептического некроза.

Материалы и методы

Проведен модельный эксперимент на 12 самцах крыс линии Wistar, массой тела 250 гр. ± 25 г, возрастом 3 мес. Эксперимент выполнялся согласно «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой Со-

вета 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».

С целью индукции аваскулярного некроза головки бедренной кости всем животным под ингаляционным наркозом изофлурана проведены хирургические манипуляции в виде наложения плотной лигатуры вокруг шейки бедренной кости, что создало зону гипоперфузии, а также введения в полость сустава 1,5 мл 10% раствора реополиглюкина для увеличения внутрисуставного давления. Крысы выводились из эксперимента путем декапитации каждые 2 недели в течении 8 недель по 3 особи.

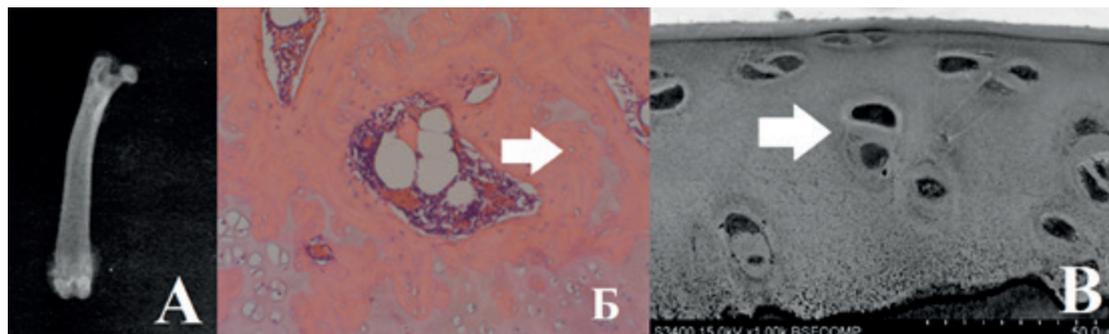
Проводились рентгенологическое, гистологическое исследования с окраской гематоксилин эозином, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ). При этом оценивалась головка бедренной кости со стороны манифестации асептического некроза, а также с условно-здоровой в качестве сравнения.

После экстирпации бедренных костей выполнялась рентгенография с подсчетом эпифизарного индекса, который определяется как соотношение высоты эпифиза головки бедренной кости к ширине.

Головки бедренных костей подвергали мягкой декальцификации в 14% растворе этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) на протяжении 10 дней, после чего промывали водопроводной водой 2 часа и нарезали на замораживающем микротоме Thermo Scientific NX 50 толщиной 5 мкм, полученные срезы хранили в морозильной камере при температуре - 60°C до востребования. Для оценки общего состояния тканей выполняли окрашивание гематоксилином и эозином, для этого срезы отмывали в бидистиллированной воде в течение 15 минут и далее проводили окрашивание по модифицированному протоколу производителя: ядра контрастировали гематоксилином Майера (DiaPath, Италия) на протяжении 10 минут, затем производили подсинение в проточной воде 5 минут, инкубировали в водно-спиртовом растворе эозина (DiaPath, Италия) в течение 1 минуты, обезвоживали в 3 сменах 95% этанола по 15 секунд в каждой, просветляли в ксилоле в течение 3 минут и заключали под покровное стекло при помощи монтирующей среды Diamount на основе лимонена (DiaPath, Италия).

Рисунок 1.

Результаты исследований головки бедренной кости через 2 недели после хирургической индукции асептического некроза. А) Рентгенография: сохранение высоты эпифиза на фоне снижения костной плотности; Б) Световая микроскопия, окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$. Стрелочкой указаны дистрофические изменения пластины роста; В) Электронная микроскопия, увеличение $\times 1000$. Стрелочкой указано сохранение строения ядра хондроцитов.

**Figure 1.**

Examination of femoral head avascular necrosis 2 weeks postoperation. A) X-rat examination reveals retained height of the epiphysis and reduced bone density; B) Light microscopy, haematoxylin and eosin staining, $\times 200$ magnification. The arrow indicates dystrophy of the growth plate; C) Scanning electron microscopy, magnification $\times 1000$. The arrow indicates preserved nuclei of chondrocytes.

Готовые микропрепараты анализировали при помощи светового микроскопа (AxiImager A1, Carl Zeiss) на увеличениях $\times 200$ и $\times 400$. Для оценки морфометрических параметров использовалась программа ImageJ.

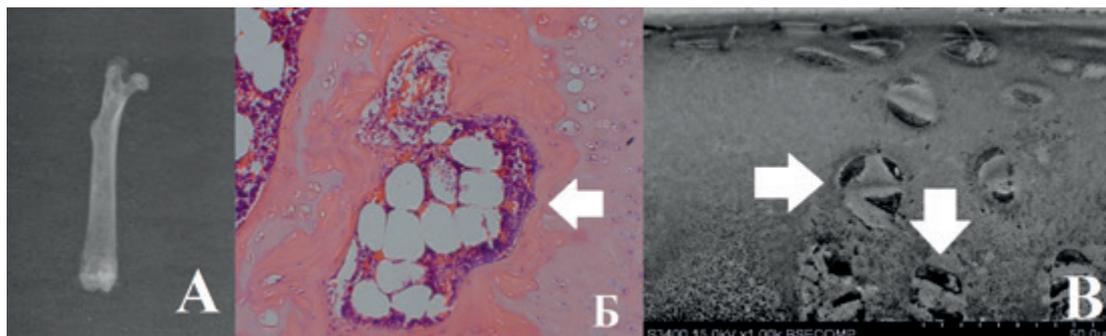
Исследование эксплантированных образцов костной ткани проводили по оригинальной методике EM-BSEM [7]. Образцы фиксировались в формалине в течение первых суток, затем выполнялась постфиксация 1% тетраоксидом осмия в 0,1М фосфатном буфере и окрашивались 2% тетраоксидом осмия в бидистиллированной воде в течение 48 часов. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации, окрашивали 2% уранилацетатом (Electron Microscopy Sciences, США) в 95% этаноле, обезвоживали 99,7% изопропанолом (BioVitrum, Россия) в течение 5 часов и ацетоном (Реахим, Россия) в течение 1 часа, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Епон (Electron Microscopy Sciences, США) в соотношении 1:1 (6 часов), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 часа) и далее проводили её полимеризацию в емкостях FixiForm (Electron Microscopy Sciences, США) при 60°C . После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, США). Контрастирование цитратом свинца проводили по Рейнольдсу в течение 7 минут путём нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. Далее проводили напыление на полированную поверхность эпоксидных блоков углерода (толщина покрытия 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica). Визуализацию структуры образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) в обратно-рассеянных электронах проводили на электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 15 кВ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе Statistica для WINDOWS фирмы StatSoft Inc., версия 10.0. Для выборок определялись медиана и межквартильный размах (25, 75 перцентиль). Для сравнения выборок был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Вероятность ошибки первого рода была принята за 5%, соответственно уровень статистической значимости – при $p < 0,05$.

Результаты

Изменения рентгенологической, гистологической картин у всех животных после хирургической индукции асептического некроза были достаточно однотипными и характеризовались прогрессирующим развитием признаков активной остеодеструкции первые 6 недель с последующим усилением остеорепарации на 8 неделе течения эксперимента.

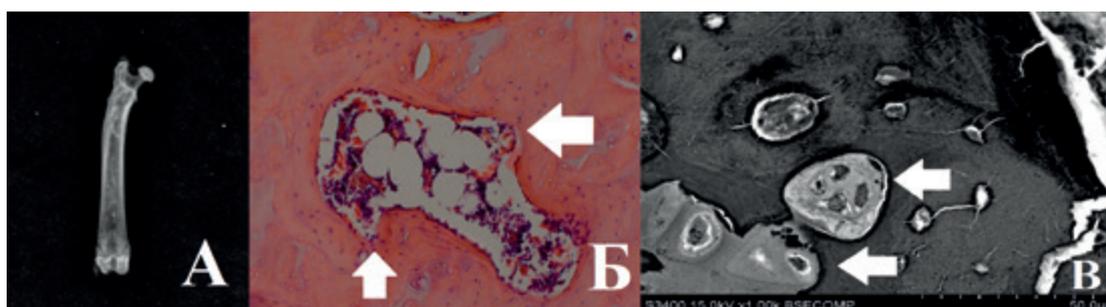
Рентгенологическая картина в первые 2 недели течения асептического некроза головки бедренной кости мало отличалась от здоровой конечности. Эпифизарный индекс не имел значимых отличий, определялось снижение костной плотности проксимального отдела бедренной кости. При гистологическом исследовании препарата головки бедра с окраской гематоксилин-эозином определялось незначительное снижение объема на фоне сохранения архитектоники костных трабекул, снижение толщины гиалинового хряща. Пластина роста – с начальными дистрофическими изменениями, клеточность красного костного мозга сохранена. Выполнение СЭМ позволило более детально изучить особенности клеточного строения костной, хрящевой тканей на фоне хирургически созданной циркуляторной гипоксии. Так, по сравнению с контралатеральной условно-здоровой конечностью количество активных остеообластов со стороны индукции асептического некроза было несколько снижено (**рисунок 1**).



Через 1 месяц течения асептического некроза по данным рентгенографии определялись снижение эпифизарного индекса, остеопения проксимальной трети бедренной кости со стороны хирургического вмешательства. Гистологическое исследование отобразило снижение плотности костных трабекул, их волнообразное расположение, пустые костные лакуны. Суставной хрящ – с дегенеративными изменениями в виде уплощения, потери части хондроцитов. Пластина роста также дегенеративно изменена. СЭМ позволила визуализировать активные остеокласты в зоне лакунарной резорбции костной ткани, истончение костных трабекул, деформацию остеоцитов, хондроцитов (рисунок 2).

Через 6 недель после начала эксперимента рентгенологическая картина по-прежнему характеризовалась снижением высоты эпифиза со стороны асептического некроза на фоне

потери костной плотности. При этом эпифизарный индекс оставался без значимых изменений по сравнению с результатами, полученными через 1 месяц течения аваскулярного некроза. Гистологическая картина характеризовалась наиболее ярко протекающими остеорезорбтивными процессами. Так, при выполнении световой микроскопии определялось истончение костных трабекул, замещение плотной соединительной тканью части кости, истончение гиалинового хряща, хаотичное расположение хондроцитов, потеря архитектоники костной ткани. Проведённая СЭМ позволила идентифицировать наибольшее количество активных остеокластов в зонах резорбции кости за всё время проведения эксперимента. Часть суставного хряща была замещена фиброзной тканью. Хондроциты характеризовались явными дегенеративными изменениями (рисунок 3).



Рентгенография через 2 месяца после индукции аваскулярного некроза мало чем отличалась от предыдущих исследований. По-прежнему эпифизарный индекс поражённой головки бедренной кости оставался сниженным, костная плотность не нормализовалась. Гистологическое исследование при помощи световой микроскопии характеризовалось картиной костной деструкции в следствие остеолитического. Большой объём костной ткани замещен фиброзной, пластина роста прерывиста, дегенеративно изменена, су-

ставной хрящ с потерей части хондроцитов, толщина его снижена. Однако, по данным СЭМ, на фоне явных остеодеструктивных процессов, таких как замещение хрящевой, костной ткани плотной фиброзной, истончения костных трабекул, визуализировались признаки остеорепаративных процессов. Так, в зонах остеорезорбции количество активных остеокластов было снижено, при этом в зонах костного склероза определялось большое количество активных остеобластов (рисунок 4).

Рисунок 2.

Результаты исследования головки бедренной кости через 4 недели после хирургической индукции асептического некроза. А) Рентгенография: снижение высоты, снижение костной плотности проксимального отдела бедра; Б) Световая микроскопия, окрашивание гематоксилин-эозин, увеличение x200. Стрелочкой указана лакунарная резорбция костной ткани; В) Электронная микроскопия, увеличение x1000. Стрелочками указаны дегенеративно измененные ядра хондроцитов.

Figure 2.

Examination of femoral head avascular necrosis 4 weeks postoperation. A) X-ray examination finds decrease in epiphysis height and reduced bone density of the proximal femur; B) Light microscopy, haematoxylin and eosin staining, x200 magnification. The arrow indicates lacunar bone resorption; C) Scanning electron microscopy, magnification x1000. Arrows indicate degeneration of chondrocyte nuclei.

Рисунок 3.

Результаты исследований головки бедренной кости через 6 недель после хирургической индукции асептического некроза. А) Рентгенография: прогрессирующее снижение высоты эпифиза, снижение костной плотности проксимального отдела бедра; Б) Световая микроскопия, окрашивание гематоксилин-эозин, увеличение x200. Стрелочками указаны многочисленные лакуны резорбции костной ткани; В) Электронная микроскопия, увеличение x1000. Стрелочками указаны активные остеокласты в лакуне костной резорбции.

Figure 3.

Examination of femoral head avascular necrosis 6 weeks postoperation. A) X-ray examination detects progressive decrease in epiphysis height and reduced bone density of the proximal femur; B) Light microscopy, haematoxylin and eosin staining, x200 magnification. Arrows indicate numerous gaps in bone resorption; C) Scanning electron microscopy, magnification x1000. Arrows indicate active osteoclasts in the areas of bone resorption.

Рисунок 4.

Результаты исследования головки бедренной кости через 8 недель после хирургической индукции асептического некроза. А) Рентгенография: снижение высоты эпифиза, снижение костной плотности проксимального отдела бедра; Б) Световая микроскопия, окрашивание гематоксилин эозин, увеличение x200. Стрелочкой указано замещение костной ткани плотной фиброзной; В) Электронная микроскопия, увеличение x1000. Стрелочками указаны активные остеобласты.

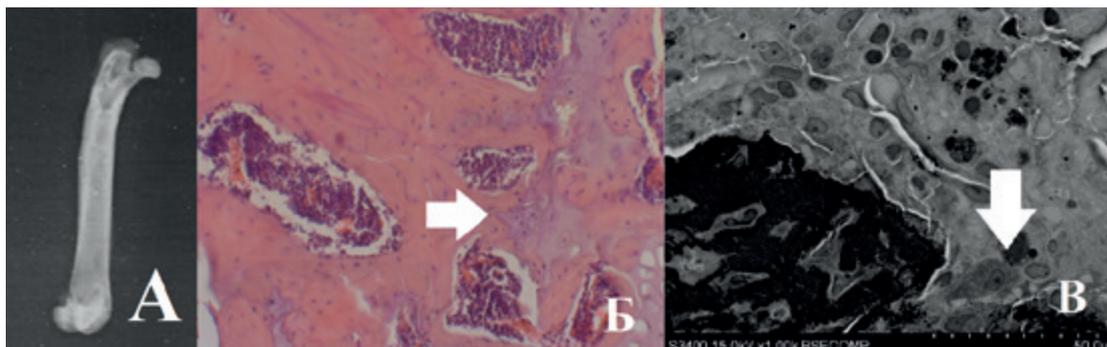


Figure 4.

Examination of femoral head avascular necrosis 8 weeks postoperation. A) X-ray examination detects progressive decrease in epiphysis height and reduced bone density of the proximal femur; B) Light microscopy, haematoxylin and eosin staining, x200 magnification. The arrow indicates the replacement of bone tissue with dense collagen fibers; C) Scanning electron microscopy, magnification x1000. Arrows indicate active osteoblasts.

Использование программы ImageJ при анализе данных гистологического исследования, световой микроскопии с окрашиванием препаратов гематоксилин-эозином позволило оценить объём костных трабекул на основании интенсивности их окрашивания. Отмечалась прогрессирующая потеря костной ткани на фоне усиления остеорезорбции. Так, со стороны асептического некроза головки бедренной кости по сравнению с условно-здоровой конечностью с 4-й по 8-ю неделю эксперимента установлено значимое снижение объёма костных балок (таблица 1).

Кроме того, при сравнении внутри групп препаратов «асептический некроз» и «условно-здоровая конечность» выявлено следующее. Объём костных балок был сопоставим во все

недели эксперимента в группе препаратов «условно-здоровая конечность». Значимые отличия между показателями препаратов после хирургической индукции аваскулярного некроза были достигнуты между 2-й и 4-й неделями (p=0,04), 4-й и 6-й неделями эксперимента (p=0,01). При сравнении 6-й, 8-й недели течения аваскулярного некроза результаты значительно не отличались (p>0,05). Тем самым можно утверждать, что с 6-й недели эксперимента устанавливается патологическое плато в остеорезорбции.

При сравнении показателей эпифизарного индекса между условно-здоровой конечностью и асептическим некрозом достоверные отличия получены с 4-й по 8-ю недели эксперимента (таблица 2).

Таблица 1.

Гистологические показатели объема костных балок (%).

Table 1.

Histological indicators of bone volume (%).

Примечание: Сравнение проводилось между препаратами с асептическим некрозом и с условно-здоровой конечности.

Недели эксперимента/ Weeks of experiment	Асептический некроз Me [25%;75%]/ Femoral head avascular necrosis Me [25%;75%]	Условно здоровая конечность, Me [25%; 75%] Intact limb, Me [25%; 75%]	p
2 недели 2 weeks	35,67 [34,33; 37,22]	37,78 [36,78; 38,22]	> 0,05
4 недели 4 weeks	31,45 [27,32; 31,56]	37,82 [37,43; 38,12]	> 0,05
6 недель 6 weeks	23,03 [21,03; 24,41]	37,92 [37,23; 38,12]	0,02
8 недель 8 weeks	24,43 [22,67; 25,34]	37,12 [37,31; 38,1]	0,03

Таблица 2.

Рентгенологические показатели эпифизарного индекса (%).

Table 2.

X-ray indicators of the epiphyseal index (%).

Примечание: Сравнение проводилось между препаратами с асептическим некрозом и с условно-здоровой конечности.

Недели эксперимента/ Weeks of experiment	Асептический некроз Me [25%;75%]/ Femoral head avascular necrosis Me [25%;75%]	Условно здоровая конечность, Me [25%; 75%] Intact limb, Me [25%; 75%]	p
2 недели 2 weeks	44,84 [41,2; 46,3]	47,35 [45,9; 48,2]	> 0,05
4 недели 4 weeks	39,67 [37,4; 40,3]	47,21 [46,3; 47,1]	0,03
6 недель 6 weeks	38,06 [36,1; 39,1]	47,66 [46,4; 48,1]	0,02
8 недель 8 weeks	38,89 [37,2; 39,1]	47,89 [46,4; 47,8]	0,02

Однако анализ различий эпифизарного индекса внутри групп показал, что значимые отличия имели место только в группе препаратов аваскулярного некроза. Эпифизарный индекс был сопоставим на 4-ю, 6-ю и 8-ю недели эксперимента ($p > 0,05$), и эти показатели значимо отличались от 2-й недели эксперимента ($p = 0,03$; $p = 0,01$; $p = 0,02$ соответственно). Это усложняет оценку процессов остеорезорбции и моделирования новой костной ткани в модельных экспериментах.

Обсуждение

Наименьшей диагностической ценностью при проведении экспериментальной работы на малых моделях животных по моделированию и изучению асептического некроза головки бедренной кости имело рентгенологическое исследование. Так, выполнение рентгенографии по мере течения аваскулярного некроза отобразило лишь факт снижения высоты эпифиза головки бедра, который выразался в снижении эпифизарного индекса со стороны хирургических манипуляций на фоне разрежения костной плотности. Однако стадийность течения асептического некроза от стадии импрессионного перелома, фрагментации до стадии восстановления визуализировать по данным рутинного рентгенографического исследования было невозможно ввиду малого размера интересующего объекта. Оценить динамику изменений костной ткани невозможно, учитывая отсутствие значимых различий между показателем эпифизарного индекса от 4-й до 8-й недель эксперимента. Для большей визуализации возможно использование микро-мультиспиральной компьютерной томографии, о чём свидетельствует ряд научных работ, однако в представленном исследовании данный вид обследования не проводился [8].

Гистологическое исследование методом световой микроскопии при окрашивании гематоксилин-эозином позволило более детально визуализировать признаки процессов остео-, хондродеструкции на фоне гипоксического стресса. Стоит отметить, что наиболее частым методом оценки структурных изменений костной и хрящевой тканей является методика световой микроскопии с окрашиванием образцов гематоксилин-эозином. Представленный способ наиболее часто используется при морфологическом исследовании течения асептического некроза, регенеративных процессов в об-

разцах кости и позволяет с достаточно высокой точностью определить степень дегенеративно-дистрофических, воспалительных процессов [9, 10]. Анализ гистологической картины отразил прогрессирующее развитие деструктивных процессов от 2-й до 8-й недели эксперимента, выражающихся в истончении, уменьшении объема костных трабекул, истончении гиалинового, суставного хряща. При этом использование программы imageJ дало возможность провести количественную оценку морфометрических показателей. Так, объём костных балок определён как пиксельное значение, соответствующее окрашенным костным трабекулам. Представленный показатель был значимо снижен между 2-й и 4-й, а также 4-й и 6-й неделями эксперимента, что даёт возможность оценить не только качественные характеристики остеодеструкции, но и количественные, которые привносят объективизацию в исследование.

Для анализа особенностей клеточного состава кости, изменений активности остеобластов, остеокластов более целесообразно применение СЭМ. Большая кратность увеличения, разрешающая способность открывают возможности лучшей визуализации клеточного состава кости. Стоит отметить некоторые сложности в определении количественных характеристик полученных данных. Подсчёт активных остеобластов, остеокластов в полях зрения – крайне трудоёмкий процесс, во многом зависящий от кратности увеличения, а также выбранного для анализа участка кости. Тем не менее проведённая работа свидетельствует о значимости электронной микроскопии в оценке морфологических изменений костной ткани. При небольшом увеличении (до 50x) возможно оценить форму головки бедренной кости, толщину хрящевого покрытия, упорядоченность, размер костных балок. При значительных увеличениях (1500-2000x) визуализируются клетки костной, хрящевой ткани в зонах интереса. Можно однозначно сделать вывод об активном или не активном состоянии остеобластов, остеокластов. Так, в ходе эксперимента по изучению течения асептического некроза головки бедренной кости наиболее значимые процессы остеолитического характера, выражающиеся, по данным гистологического исследования, большим количеством активных остеокластов в зонах лакунарной остеорезорбции, были на 6-й неделе эксперимента. При исследовании препаратов головок бедренных костей черз

2 месяца после хирургической индукции аваскулярного некроза общая гистологическая картина соответствовала последствиям значительной остеодеструкции с потерей костной, хрящевой тканей, их замещением плотной фиброзной тканью. Однако при значительном увеличении определялось большое количество активных остеобластов, что свидетельствует об усилении остеорепаративных процессов.

Заключение

Течение аваскулярного некроза головки бедренной кости сопровождалось прогрессирующим развитием остеодеструкции от 2-й до 8-й недель, по данным рентгенографического, гистологического исследований. Наименее

эффективным видом обследований оказалась рентгенография ввиду малого размера исследуемого объекта. Гистологическое исследование при использовании световой микроскопии, окрашивании препарата головки бедренной кости гематоксилин-эозином позволило определить не только количественные, но и качественные признаки развития остеорезорбции. Применение сканирующей электронной микроскопии способствовало более эффективной визуализации клеточного состава кости, отобразило наиболее значимый остеолитический процесс большого количества остеокластов на 6-й неделе эксперимента, начало репаративных процессов в виде активации остеобластов на 8-й неделе эксперимента.

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. Chong DY, Schrader T, Laine JC, Yang S, Gilbert SR, Kim HKW; International Perthes Study Group. Reliability and Validity of Visual Estimation of Femoral Head Hypoperfusion on Perfusion MRI in Legg-Calve-Perthes Disease. *J Pediatr Orthop*. 2021;41(9):e780-e786. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001945>
3. 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>
4. Янушевич О, Козлова М, Козлова Л, Белякова А. Сравнительная оценка конусно-лучевой компьютерной томографии и гистологического исследования костной ткани челюстей. *Эндодонтия Today*. 2014;12(3):49-53.
5. Новиков СВ, Румакин ВП, Иванова АС. Экспериментальное гистологическое исследование костных регенератов, полученных из костных аутоаугментатов различных донорских зон кроликов. *Пародонтология*. 2012;17(4):55-59.
6. Шамик ВБ, Давуд БА, Франциянц КГ. Сканирующая электронная микроскопия грудины у детей с различными формами воронкообразной грудной клетки. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(1):316-319.
7. Mukhamadiyarov RA, Bogdanov LA, Glushkova TV, Shishkova DK, Kostyunin AE, Koshelev VA, Shabaev AR, Frolov AV, Stasev AN, Lyapin AA, Kutikhin AG. EM bedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:739549. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.739549>
8. 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>
9. Резник ЛБ, Ерофеев СА, Стасенко ИВ, Борзунов ДЮ. Морфологическая оценка остеоинтеграции различных имплантов при замещении дефектов длинных костей (экспериментальное исследование). *Гений ортопедии*. 2019;25(3):318-323. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-3-318-323>
10. Павлова Т., Башук И. Клинико-морфологические особенности дегенеративных изменений костной ткани на фоне остеопороза в возрастном аспекте. *Врач*. 2019;30(6):47-50. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-11>

References:

1. Shostak NA, Klimentko 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. Chong DY, Schrader T, Laine JC, Yang S, Gilbert SR, Kim HKW; International Perthes Study Group. Reliability and Validity of Visual Estimation of Femoral Head Hypoperfusion on Perfusion MRI in Legg-Calve-Perthes Disease. *J Pediatr Orthop*. 2021;41(9):e780-e786. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001945>
3. 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>
4. Yanushevich O, Kozlova M, Kozlova L, Belyakova A. Comparative evaluation of cone-beam computed tomography and histological examination of jaw bone tissue. *Endodontics Today*. 2014;12(3):49-53. (In Russ).
5. Novikov SV, Rumakin VP, Ivanova AS. Experimental histological study of regenerated bone received from bone autografts from different donor parts of rabbits. *Periodontology*. 2012;17(4): 55-59. (In Russ).
6. Shamik VB, Davud BA, Franciyants KG. The scanning electron microscopy of sternum in children with different forms of funnel chest. *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(1):316-319 (In Russ).
7. Mukhamadiyarov RA, Bogdanov LA, Glushkova TV, Shishkova DK, Kostyunin AE, Koshelev VA, Shabaev AR, Frolov AV, Stasev AN, Lyapin AA, Kutikhin AG. EM bedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:739549. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.739549>
8. 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>
9. Reznik LB, Erofeev SA, Stasenkov IV, Borzunov DU. Morphological assessment of osteointegration of various implants for management of long bone defects (experimental study). *Orthopaedic genius*. 2019;25(3):318-323. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-3-318-323>
10. Pavlova T., Bashuk I. Clinical and morphological features of degenerative changes in bone tissue with osteoporosis in age aspect. *Vrach*. 2019;30(6):47-50. (In Russ). <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-11>

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

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

Плохих Дмитрий Александрович, кандидат медицинских наук, врач детский хирург, заместитель главного врача по учебно-методической работе ГАУЗ КО «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова», (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21)
Вклад в статью: анализ данных, написание разделов рукописи.
ORCID: 0000-0002-9511-3571

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 Сосновый, д. 6)
Вклад в статью: проведение экспериментальной части, обсчет результатов
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Мухамадияров Ринат Авахдиевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФБГНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6)
Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, составление рисунков, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-5558-3229

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 Сосновый, д. 6)
Вклад в статью: подготовка гистологических препаратов, анализ полученных данных
ORCID: 0000-0003-4124-2316

Статья поступила: 27.10.2022 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

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

Prof. Andrey V. Shabaldin, MD, DSc, Leading Research Fellow, 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 the data analysis.
ORCID: 0000-0002-8785-7896

Dr. Dmitry A. Plokhikh, MD, PhD, Pediatric Surgeon, Deputy Chief Physician, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital (21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)
Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9511-3571

Dr. Anna V. Sinitskaya, PhD, Research Fellow, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)
Contribution: conducting the experimental part, calculating the results
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Dr. Rinat A. Mukhamadiyarov, PhD, Senior 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: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5558-3229

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: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0003-4124-2316

Received: 27.10.2022

Accepted: 28.02.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.133.26-089.161.1:616.13-089

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-80-92>

КОРОНАРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ВНУТРЕННЕЙ ГРУДНОЙ АРТЕРИИ В ОТДАЛЁННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ФРОЛОВ А.В.^{1*}, ЗАГОРОДНИКОВ Н.И.², ТАРАСОВ Р.С.¹, ГРИГОРЬЕВ Е.В.¹, ИВАНОВ С.В.¹, БАРБАРАШ Л.С.¹¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия²ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценить коронаропротективную роль внутренней грудной артерии (ВГА) в морфофункциональной системе (МФС) «конduit-артерия» после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Методом простого визуального анализа и применения шкал Gensini score и SYNTAX score оценены 102 ангиограммы, полученные в отдалённом послеоперационном периоде в ходе проведения коронарной ангиошунтографии (КАШГ) больным, подвергшимся ранее прямой реваскуляризации миокарда в виде КШ по поводу ишемической болезни сердца (ИБС). Определена роль ВГА и большой подкожной вены (БПВ) в способности оказывать коронаропротективное воздействие на шунтируемые коронарные артерии (КА) в МФС «конduit-артерия».

Результаты. При сравнительном анализе степени атеросклеротического поражения шунтированных ветвей тупого края (ВТК) по шкале Gensini score было выявлено, что оно менее выражено в группе, где в качестве шунтов применялась ВГА вместо БПВ (4 [0; 17] против 32 [2; 32], $p < 0,05$). Прирост в процентном соотношении относительно изначальной степени по-

ражения составил для континуумов ВГА-ВТК – 21,05%, а БПВ-ВТК – 102,87%, соответственно. При оценке динамики нарастания поражения до и после операции в бассейне ВТК установлено, что он не различался для зависимых групп в случае использования ВГА и был достоверно выше после шунтирования ВТК БПВ (ВТК (БиМКШ) против ВГА-ВТК (БиМКШ), $p = 0,125$ / ВТК (АКШ) против БПВ-ВТК (АКШ), $p = 0,0002$)

Выводы. Доказано, что ВГА редуцирует прогрессирование атеросклероза в шунтируемых КА по сравнению с БПВ и обладает значительным защитным эффектом, способным, вероятно, объяснять лучшие клинические результаты аутоартериального КШ.

Ключевые слова: внутренняя грудная артерия, протективный эффект, атеросклероз, морфофункциональная система «конduit-артерия», коронарное шунтирование.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Фролов А.В., Загородников Н.И., Тарасов Р.С., Григорьев Е.В., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Коронаропротективный эффект внутренней грудной артерии в отдалённом послеоперационном периоде после коронарного шунтирования. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 80-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-80-92>

*Корреспонденцию адресовать:

Фролов Алексей Витальевич, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, E-mail: kjerne@yandex.ru
© Фролов А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

USE OF INTERNAL THORACIC ARTERY AS A CONDUIT PROTECTS CORONARY ARTERY IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

ALEXEY V. FROLOV^{1*}, NIKITA I. ZAGORODNIKOV², ROMAN S. TARASOV¹, EVGENY V. GRIGORIEV¹, SERGEY V. IVANOV¹, LEONID S. BARBARASH¹

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

²Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess whether the internal thoracic artery (ITA) is able to protect coronary artery (CA) after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and Methods. Having performed coronary angiography in the long term after CABG surgery, we evaluated 102 angiograms by visual analysis and using Gensini score and SYNTAX score. Using these parameters, we investigated the association of internal thoracic artery and saphenous vein grafts with anatomy and pathology of the coronary artery.

Results. Calculation of Gensini score revealed that use of ITA grafts was associated with mild coronary atherosclerosis [4 (0; 17)] as compared with SV

grafts [32 (2 ; 32)]. Relative increase of atherosclerotic burden in the coronary artery was 21.05% for the ITA grafts and 102.87% for the SV grafts. Lesion growth rate was significantly higher after using SV grafts than in case with ITA grafts ($p = 0.0002$)

Conclusion. ITA grafts reduce progression of atherosclerosis in bypassed coronary arteries in comparison with SV grafts.

Keywords: internal thoracic artery, saphenous vein, protective effect, atherosclerosis, coronary artery bypass graft surgery.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Alexey V. Frolov, Nikita I. Zagorodnikov, Roman S. Tarasov, Evgeny V. Grigoriev, Sergey V. Ivanov, Leonid S. Barbarash. Use of internal thoracic artery as a conduit protects coronary artery in the long-term period after coronary artery bypass graft surgery. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 80-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-80-92>

*Corresponding author:

Dr. Alexey V. Frolov, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: kjerne@yandex.ru
© Alexey V. Frolov, et al.

Введение

На сегодняшний день в ходе проведения коронарного шунтирования (КШ) применяются два вида аутологичных кондуитов – артериальные (ВГА, лучевая артерия (ЛА), правая желудочно-сальниковая артерия) и венозные (БПВ, малая подкожная вена, вены предплечья). Последние в общем объеме используются значительно чаще за счёт своей большей доступности и одновременной простоты манипуляции в процессе шунтирующей процедуры [1]. Однако, как показывают многочисленные исследования, венозные кондуиты склонны к дисфункции, и их отдалённая проходимость достоверно

ниже, чем артериальных [2, 3, 4]. Кроме этого, венозные кондуиты по сравнению с артериальными имеют менее выраженную продуцирующую способность разного рода вазотропных веществ, которые потенциально предотвращают прогрессирование атеросклеротического процесса как в самих кондуитах, так и в шунтируемых ими коронарных артериях (КА). Вместе с тем детальное и сравнительное изучение морфологии, физиологии и биохимии ВГА показало, что её эндотелиальные клетки гораздо активнее выделяют такие вещества, как оксид азота (NO), простагландин (простагландин I₂), эндотелий-зависимый гиперполяризирующий

фактор (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF), участвующие в защите сосудистой стенки благодаря вазодилатирующему и антиатерогенному свойствам [5, 6].

Любой конduit, используемый в ходе КШ, тотчас после наложения анастомоза становится шунтом и, находясь в едином континууме с КА, согласно недавно предложенной концепции морфофункциональной системы (МФС) «конduit-артерия», представляет собой единый взаимозависимый, сформированный хирургическим путём синергичный комплекс. Последний морфологически состоит из «сосуда-донора» и «сосуда-реципиента», которые взаимно оказывают влияние друг на друга [7]. В случае КШ возможны два сценария такой МФС: вено-артериальный и артерио-артериальный континуумы. Последний представляется более естественным, так как артериальным шунтам не требуется глобальной адаптации к своему же артериальному кровотоку, а в случае с венозными происходят их существенные изменения [8].

Возможно, что указанные защитные свойства и высокое сродство между «сосудом-донором» и «сосудом-реципиентом» способны объяснить, почему отдалённые клинические результаты после КШ с преимущественным использованием артериальных кондуитов, а особенно ВГА в варианте *in situ*, лучше, чем в случае шунтирования, где преобладали венозные. Некоторые исследования указывают на такую корреляцию [9], а также демонстрируют морфологические изменения в коронарном русле и системе микроциркуляции сердца после аутоартериального шунтирования, подтверждая феномен ангиопротективного эффекта [10, 11, 12]. Вместе с тем работ, посвящён-

ных такому влиянию, очень мало, что требует дальнейшего изучения прогрессирования нативного атеросклероза (АС) после КШ, чему и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования

Оценить коронаропротективную роль ВГА в МФС «конduit-артерия» после КШ.

Материалы и методы

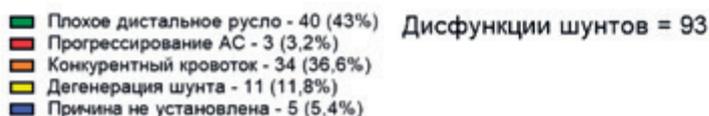
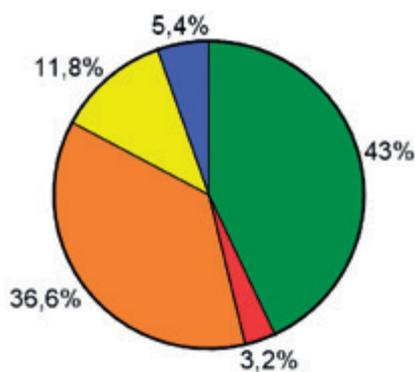
В исследовании были проанализированы все доступные для изучения ангиограммы ($n = 102$), полученные в отдалённом послеоперационном периоде в ходе проведения КШГ больным, подвергшимся ранее прямой реваскуляризации миокарда в виде КШ по поводу ИБС в 2004–2006 годах. В зависимости от типа исходного хирургического вмешательства ангиограммы были разделены на группу, включившую 49 (48%) КШГ от пациентов после бимаммарного КШ (БиМКШ), то есть КШ с изолированным использованием обеих ВГА либо их сочетанием с другими кондуитами в виде фрагментов БПВ и/или ЛА, и группу, включившую 53 (52%) КШГ после стандартного аорто-коронарного шунтирования (АКШ), когда шунтирование выполнялось с применением только одной ВГА, а также в сочетании с аутовеной или аутоартерией. Средний период времени с момента операции до проведённой КШГ составил $10,2 \pm 2,99$ (от 4 до 17) лет, а средний возраст пациентов, которым проводили КШГ, – $53,5 \pm 6,48$ (от 37 до 69) лет соответственно. Общее количество изучаемых шунтов и анастомозов составило 323, средний индекс реваскуляризации (ИР) КШ, то есть количество дистальных анастомозов между кондуитом и КА – 3 [3; 4], при этом нормально функционирующие шунты составили 230 (71,2%), а количество дисфункций шунтов, включая их стеноз и окклюзию, – 93 (28,8%) соответственно. Причинами дисфункций в 40 (43%) случаях явилось плохое дистальное коронарное русло, в 3 (3,2%) – прогрессирование АС, в 34 (36,6%) – конкурентный кровоток, в 11 (11,8%) – дегенерация шунта, в 5 (5,4%) – причина не установлена (рисунки 1).

Исходное количество основных изучаемых поражённых сегментов КА – 366, из них поражение ствола левой КА (стЛКА) составило 17 (4,6%), передней нисходящей артерии (ПНА) – 98 (26,8%), диагональной ветви (ДВ) – 38 (10,4%), огибающей артерии (ОА) – 55 (15%), ветви тупого края (ВТК) – 67 (18,3%), правой коронарной артерии

Рисунок 1.
Дисфункция шунтов в зависимости от причин.

Figure 1.
Causes of graft failure.

Примечания: АС – атеросклероз.



(ПКА) – 91 (24,9%) (рисунок 2).

В ходе исследования был использован простой визуальный анализ коронарных ангиограмм, учитывающий описание качественных и количественных изменений КА, а также применены такие шкалы, как SYNTAX score (Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery) [13] и Gensini score [14].

Шкала SYNTAX представляет собой систему балльной оценки, используемой для распределения пациентов по степени поражения в зависимости от количества и локализации стеноза КА с учётом наличия изменений ствола левой КА (стЛКА), наличия трёхсосудистого поражения, особенностей бифуркационного поражения, наличия тотальной окклюзии КА и тромбоза, их извитости и оценкой кальцификации стенок КА. Градация шкалы SYNTAX предполагает 4 группы: нормальные КА – 0 баллов, незначительное поражение – 1–22 балла, поражение средней степени – 23–32 балла, тяжёлое поражение КА – более 32 баллов. В ходе анализа оценивались артерии более 1,5 мм в диаметре при их поражении более 50%. При подсчёте баллов по шкале SYNTAX был использован специальный компьютерный калькулятор, учитывающий вышеуказанные параметры, вычисляющий степень поражения КА в баллах.

Шкала Gensini учитывает степень стенозирования всех КА, включая ветви 1 и 2 порядков, от 25 до 100% степени стеноза, совокупность множественного поражения КА, локализацию сегмента в 15 сегментах. Сужению просвета КА присваиваются баллы от 1 до 32, полученное значение умножается на коэффициент от 0,5 до 5,0 в зависимости от локализации стеноза КА. Полученные значения суммируются путём простого сложения, а результат выражается также в баллах.

Кроме этого, были дополнительно оценены встречаемость факторов риска (ФР) и прогрессирования АС, его мультифокальность, как степень агрессивности и распространённости процесса, а также интраоперационные параметры, способные влиять на состоятельность коронарных шунтов в отдалённом периоде.

Формирование базы данных проводилось в Microsoft Excel 2016 (Microsoft). Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета статистических программ Statistica версии 10.0.1011.0 (StatSoft)

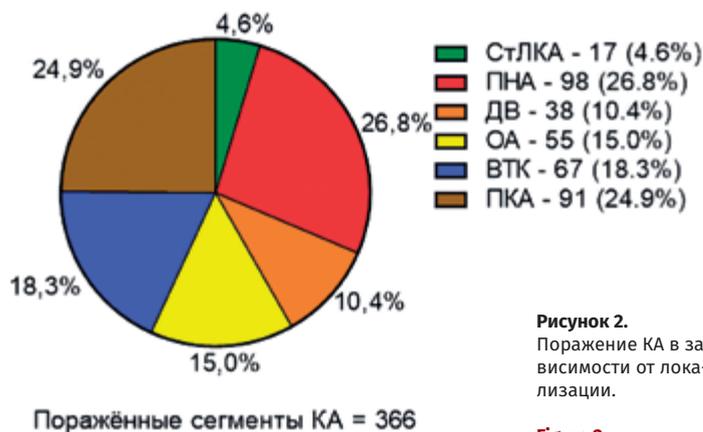


Рисунок 2. Поражение КА в зависимости от локализации.

Figure 2. Localisation of coronary artery lesions.

Примечания: СтЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПНА – передняя нисходящая артерия, ДВ – диагональная ветвь, ОА – огибающая артерия, ВТК – ветвь тупого края, ПКА – правая коронарная артерия.

и GraphPad Prism версии 8.0.2 (GraphPad Software). Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием одновыборочного критерия типа Колмогорова-Смирнова. В случае если при его расчёте $p \leq 0,05$, то гипотеза о нормальности распределения отвергалась. Для выявления статистических различий нормально распределённых данных двух независимых выборок применяли параметрическую статистику в виде t-критерия Student. В случае распределения отличного от нормального для выявления статистических различий двух независимых выборок использовали непараметрическую статистику в виде U-критерия Mann-Whitney, а в случае пограничного значения p анализ дополняли применением двухвыборочного критерия типа Колмогорова-Смирнова, при сравнении двух зависимых выборок применялся t-критерий знаковых рангов Wilcoxon. Для анализа различий качественных (бинарных) данных использовали χ^2 критерий согласия Pearson с поправкой Yates, а в случае значений в четырёхпольной таблице 10 и менее – точный тест Fisher. Количественные данные представляли в формате $M \pm SD$, где M (mean) – среднее значение (степенная средняя величина), SD (standard deviation) – стандартное отклонение, а также Me [25%, 75%] в случае распределения, отличного от нормального, где Me (median) – медиана (структурная средняя величина), [25%; 75%] – межквартильный размах (квартиль $Q_1 = 25$ процентиль и квартиль $Q_3 = 75$ процентиль), для качественных (бинарных) – в виде процентного отношения n (%).

Вероятность ошибки первого рода принималась за 5 %. Различия между группами признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В ходе анализа различных показателей, связанных с АС, были изучены предоперационные ФР, влияющие на возможное прогрессирование патологического процесса в КА после операции КИШ. Установлено, что отягощённая на-

следственность и АГ встречались чаще в первой (21 (42,86%) против 2 (3,77%), $p < 0,05$); 49 (100%) против 47 (88,68%), $p < 0,05$), однако дислипидемия, при пограничном значении p , преобладала во второй (15 (28,3%) против 6 (12,24%), $p = 0,05$) (таблица 1).

Мультифокальность АС как степень агрессивности и распространённости процесса, предполагающая вовлечение не только коронарного, но и других артериальных бассейнов, встречалась с равной частотой в группах (таблица 2).

Таблица 1.
ФР развития и прогрессирования атеросклероза пациентов в обеих группах.

Table 1.
Risk factors for the development and progression of atherosclerosis in patients who underwent bilateral internal thoracic artery (BITA) or single internal thoracic artery (SITA) grafting.

Показатели <i>Parameters</i>	БиМКШ группа, BITA grafting <i>n = 49 (48%)</i>	АКШ группа, SITA grafting <i>n = 53 (52%)</i>	<i>p</i>
Мужской пол, <i>n (%)</i> <i>Male gender, n (%)</i>	46 (93,88)	51 (96,23)	0,669
Отягощённая наследственность, <i>n (%)</i> <i>Family history of early coronary artery disease, n (%)</i>	21 (42,86)	2 (3,77)	0,000
АГ, <i>n (%)</i> <i>Arterial hypertension, n (%)</i>	49 (100)	47 (88,68)	0,027
СД, <i>n (%)</i> <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	5 (10,2)	6 (11,32)	0,999
Избыточная масса тела, <i>n (%)</i> <i>Overweight or obesity, n (%)</i>	37 (75,51)	35 (66,04)	0,405
Индекс массы тела <i>Body mass index</i>	27,94±3,08	28,28±3,87	0,629
Курение, <i>n (%)</i> <i>Smoking, n (%)</i>	15 (30,61)	12 (22,64)	0,492
Дислипидемия, <i>n (%)</i> <i>Dyslipidaemia, n (%)</i>	6 (12,24)	15 (28,3)	0,052

Примечания: БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование, АКШ – аортокоронарное шунтирование, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет.

BITA – bilateral internal thoracic artery grafting, SITA – single internal thoracic artery grafting, AH – arterial hypertension, DM – diabetes mellitus.

Таблица 2.
Мультифокальность атеросклероза в обеих группах.

Table 2.
Amount of atherosclerotic burden in different arteries in patients who underwent bilateral internal thoracic artery (BITA) or single internal thoracic artery (SITA) grafting.

Распространённость атеросклеротического поражения <i>Amount of atherosclerotic burden</i>	БиМКШ группа, BITA grafting <i>n = 49 (48%)</i>	АКШ группа, SITA grafting <i>n = 53 (52%)</i>	<i>p</i>
Поражение БЦА, <i>n (%)</i> <i>Extracranial arteries, n (%)</i>	16 (32,65)	20 (37,74)	0,741
Поражение АНК, <i>n (%)</i> <i>Lower extremity arteries, n (%)</i>	1 (2,04)	4 (7,55)	0,364
Поражение ПА, <i>n (%)</i> <i>Renal arteries, n (%)</i>	1 (2,04)	0	0,480
Всего некоронарные поражения артерий, <i>n (%)</i> <i>Total extracoronary atherosclerosis, n (%)</i>	18 (36,73)	24 (45,28)	0,499
Комбинация поражения двух артериальных бассейнов, <i>n (%)</i> <i>2 vascular beds, n (%)</i>	16 (32,65)	18 (33,96)	0,944
Комбинация поражения трёх артериальных бассейнов, <i>n (%)</i> <i>3 vascular beds, n (%)</i>	1 (2,04)	3 (5,66)	0,618

Примечания: БЦА – брахиоцефальные артерии, АНК – артерии нижних конечностей, ПА – почечные артерии.

BITA – bilateral internal thoracic artery grafting, SITA – single internal thoracic artery grafting.

Сравнение по некоторым интраоперационным показателям, способным влиять на МФС «конduit-артерия» как со стороны шунта, так и КА в отдалённом периоде, продемонстрировало, что выделение ЛВГА методом «скелетизации» достоверно чаще наблюдалось в первой группе (20 (40,82%) против 8 (15,09%),

$p < 0,05$), в то время как выделение ЛВГА «на лоскуте» (29 (59,18%) против 45 (84,91%), $p < 0,05$) – во второй, соответственно. Кроме этого, во второй группе также отмечалось преобладание частоты использования Y-образного графта (18 (33,96%) против 6 (12,24%), $p < 0,05$) (таблица 3).

Показатели Parameters	БиМКШ группа, BITA grafting n = 49 (48%)	АКШ группа, SITA grafting n = 53 (52%)	p
On-pump surgery, n (%)	42 (88,71)	51 (96,23)	0,083
Off-pump surgery, n (%)	7 (14,29)	2 (3,77)	0,083
Время ИК, мин, Ме [25%; 75%] Cardiopulmonary bypass time, min, Me [25%; 75%]	104 [85; 121]	102 [85,25;120]	0,942
Время пережатия аорты, мин, Ме [25%; 75%] Aortic cross-clamp time, min, Me [25%; 75%]	71 [58; 83,5]	71,5 [57; 81,5]	0,920
Количество кардиоплегий, n, Ме [25%; 75%] Number of cardioplegias, n, Me [25%; 75%]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,699
Выделение ЛВГА методом «скелетизации», n (%) Skeletonised harvesting, n (%)	20 (40,82)	8 (15,09)	0,004
Выделение ЛВГА методом «на лоскуте», n (%) Pedicled harvesting, n (%)	29 (59,18)	45 (84,91)	0,004
Y-образный графт, n (%) Y-shaped graft, n (%)	6 (12,24)	18 (33,96)	0,011
Секвенциальный анастомоз, n (%) Sequential anastomosis, n (%)	0	3 (5,66)	0,243
Коррекция аневризмы ЛЖ, n (%) Correction of left ventricle aneurysm, n (%)	2 (4,08)	4 (7,55)	0,679
Коррекция поражений клапанов сердца, n (%) Correction of valvular lesions, n (%)	0	1 (1,89)	0,999
Кровопотеря, мл, Ме [25%; 75%] Blood loss, ml, Me [25%; 75%]	500 [500; 700]	500 [500; 700]	0,943
Индекс реваскуляризации, n, Ме [25%; 75%] Revascularisation index, n, Me [25%; 75%]	3 [3; 4]	3 [3; 3]	0,183

Примечания: БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия, ЛЖ – левый желудочек.

BITA – bilateral internal thoracic artery grafting, SITA – single internal thoracic artery grafting.

Оценка частоты встречаемости поражения КА по данным предоперационных коронарных ангиограмм показала, что она была сопоставима в группах (таблица 4).

Однако при оценке степени поражения КА по шкале Gensini score оказалось, что в предоперационном периоде она была выше в бассейнах ПНА и ДВ в первой группе (18 [6; 37] против 6 [2,75; 20], $p < 0,05$; 12 [4; 16] против 4 [2; 8], $p < 0,05$) (таблица 5).

Оценка степени поражения КА по шкале Gensini score в ходе проведения КШГ в послеоперационном периоде также показала отсут-

ствие достоверных различий в группах, несмотря на закономерный прирост с истечением времени во всех бассейнах и вне зависимости от хирургической методики (таблица 6).

При этом частота встречаемости дисфункций шунтов в зависимости от причин была различна. Так, дисфункция по причине плохого дистального русла достоверно чаще встречалась во второй группе (27 (58,7%) против 13 (27,66%), $p < 0,05$), а дисфункция вследствие конкурентного кровотока – в первой (25 (53,19%) против 9 (19,57%), $p < 0,05$) (таблица 7).

Таблица 3.
Интраоперационные показатели в обеих группах.

Table 3.
Intraoperative parameters in patients who underwent bilateral internal thoracic artery (BITA) or single internal thoracic artery (SITA) grafting.

Таблица 4.
Мультифокальность атеросклероза в обеих группах.

Table 4.
Amount of atherosclerotic burden in different arteries in patients who underwent bilateral internal thoracic artery (BITA) or single internal thoracic artery (SITA) grafting.

Локализация поражений в коронарных артериях и их сегментах <i>Affected coronary arteries and their segments</i>	БиМКШ группа, BITA grafting n = 49 (48%)	АКШ группа, SITA grafting n = 53 (52%)	p
Ствол левой коронарной артерии, n (%) <i>Left main coronary artery, n (%)</i>	5 (10,2)	12 (22,64)	0,114
Передняя нисходящая артерия, n (%) <i>Left anterior descending artery, n (%)</i>	49 (100)	49 (92,45)	0,118
Диагональная ветвь, n (%) <i>Diagonal branches of the left anterior descending coronary artery, n (%)</i>	23 (46,94)	15 (28,3)	0,081
Огибающая артерия, n (%) <i>Circumflex branch of left coronary artery, n (%)</i>	25 (51,02)	30 (56,6)	0,714
Ветвь тупого края, n (%) <i>Obtuse marginal artery, n (%)</i>	33 (67,34)	34 (64,15)	0,895
Правая коронарная артерия, n (%) <i>Right coronary artery, n (%)</i>	41 (83,67)	50 (94,34)	0,112

Примечания: БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

BITA – bilateral internal thoracic artery grafting, SITA – single internal thoracic artery grafting.

Таблица 5.
Данные подсчета Gensini согласно коронарной ангиографии в предоперационном периоде в обеих группах.

Table 5.
Gensini score calculated according to pre-operative coronary angiography in patients who underwent bilateral internal thoracic artery (BITA) or single internal thoracic artery (SITA) grafting.

Gensini score до операции <i>Gensini score before the CABG surgery</i>	БиМКШ группа, BITA grafting n = 49 (48%)	АКШ группа, SITA grafting n = 53 (52%)	p
СтЛКА до операции, баллы, Me [25%; 75%] <i>Left main coronary artery, Me [25%; 75%]</i>	5 [0; 10]	10 [0; 20]	0,138
ПНА до операции, баллы, Me [25%; 75%] <i>Left anterior descending artery, scores, Me [25%; 75%]</i>	18 [6; 37]	6 [2,75; 20]	0,000
ДВ до операции, баллы, Me [25%; 75%] <i>Diagonal branches of the left anterior descending coronary artery, Me [25%; 75%]</i>	12 [4; 16]	4 [2; 8]	0,006
ВТК до операции, баллы, Me [25%; 75%] <i>Obtuse marginal artery, Me [25%; 75%]</i>	12 [4; 16]	8 [4; 16]	0,576
ОА до операции, баллы, Me [25%; 75%] <i>Circumflex branch of left coronary artery, Me [25%; 75%]</i>	5 [2; 20]	5 [0; 19]	0,306
ПКА до операции, баллы, Me [25%; 75%] <i>Right coronary artery, Me [25%; 75%]</i>	8 [2; 16]	4 [2; 16]	0,816
Шунтируемые КА до операции, баллы, Me [25%; 75%] <i>Bypassed coronary arteries, Me [25%; 75%]</i>	72 [40; 98]	63 [40; 93]	0,578
Все КА до операции, Me [25%; 75%] <i>All coronary arteries, Me [25%; 75%]</i>	72 [43,5; 99,5]	64 [44; 106]	0,884

Примечания: БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование, АКШ – аортокоронарное шунтирование, СтЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПНА – передняя нисходящая артерия, ДВ – диагональная ветвь, ВТК – ветвь тупого края, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, КА – коронарная артерия.

Note: BITA – bilateral internal thoracic artery, SITA – single internal thoracic artery, LM – left main coronary artery, LAD – left artery descending, DB – diagonal branch, OM – obtuse marginal branch, Cx – circumflex artery, RCA – right coronary artery, CA – coronary artery.

Gensini score после операции <i>Gensini score after the CABG surgery</i>	БиМКШ группа, <i>BITA grafting</i> n = 49 (48%)	АКШ группа, <i>SITA grafting</i> n = 53 (52%)	p
СтЛКА до операции, баллы, Ме [25%; 75%] <i>Left main coronary artery, Me [25%; 75%]</i>	15 [10; 23]	10 [10; 20]	0,669
ПНА до операции, баллы, Ме [25%; 75%] <i>Left anterior descending artery, scores, Me [25%; 75%]</i>	48 [15; 48]	32 [10; 48]	0,089
ДВ до операции, баллы, Ме [25%; 75%] <i>Diagonal branches of the left anterior descending coronary artery, Me [25%; 75%]</i>	16 [8; 29]	32 [4; 32]	0,594
ВТК до операции, баллы, Ме [25%; 75%] <i>Obtuse marginal artery, Me [25%; 75%]</i>	16 [8; 32]	30 [4; 32]	0,618
ОА до операции, баллы, Ме [25%; 75%] <i>Circumflex branch of left coronary artery, Me [25%; 75%]</i>	20 [5; 32]	16 [5; 32]	0,994
ПКА до операции, баллы, Ме [25%; 75%] <i>Right coronary artery, Me [25%; 75%]</i>	16 [4; 32]	16 [4; 32]	0,428
Шунтируемые КА до операции, баллы, Ме [25%; 75%] <i>Bypassed coronary arteries, Me [25%; 75%]</i>	120 [89; 199]	146 [112,5; 194]	0,211
Все КА до операции, Ме [25%; 75%] <i>All coronary arteries, Me [25%; 75%]</i>	144 [95; 200]	164 [118,5; 204,5]	0,148

Примечания: БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование, АКШ – аортокоронарное шунтирование, СтЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПНА – передняя нисходящая артерия, ДВ – диагональная ветвь, ВТК – ветвь тупого края, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, КА – коронарная артерия.

BITA – bilateral internal thoracic artery grafting, SITA – single internal thoracic artery grafting.

Таблица 6.

Данные подсчёта Gensini, согласно коронарной ангиографии в послеоперационном периоде в обеих группах.

Table 6.

Gensini score calculated according to post-operative coronary angiography in patients who underwent bilateral internal thoracic artery (BITA) or single internal thoracic artery (SITA) grafting.

Тип дисфункции шунта <i>Type of graft dysfunction</i>	БиМКШ группа, <i>BITA grafting</i> n = 49 (48%)	АКШ группа, <i>SITA grafting</i> n = 53 (52%)	p
Плохое дистальное русло, n (%) <i>Poor distal runoff, n (%)</i>	13 (27,66)	27 (58,7)	0,004
Прогрессирование АС, n, % <i>Atherosclerosis, n (%)</i>	1 (2,13)	2 (4,35)	0,616
Конкурентный кровоток, n (%) <i>Competitive flow, n (%)</i>	25 (53,19)	9 (19,57)	0,001
Дегенерация шунта, n (%) <i>Graft degeneration, n (%)</i>	4 (8,51)	7 (15,22)	0,354
Причина не установлена, n (%) <i>Undefined, n (%)</i>	4 (8,51)	1 (2,17)	0,361

Примечания: БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование, АКШ – аортокоронарное шунтирование, АС – атеросклероз.

BITA – bilateral internal thoracic artery grafting, SITA – single internal thoracic artery grafting.

Таблица 7.

Частота встречаемости дисфункций шунтов, по данным КШГ, в обеих группах.

Table 7.

Prevalence of graft dysfunctions detected by coronary angiography in patients who underwent bilateral internal thoracic artery (BITA) or single internal thoracic artery (SITA) grafting.

Таблица 8. SYNTAX score пациентов в обеих группах.

Table 8. SYNTAX score in patients who underwent bilateral internal thoracic artery (BITA) or single internal thoracic artery (SITA) grafting.

Оценка выраженности АС КА по шкале SYNTAX score в периоперационном периоде (до операции, непосредственно после операции

и в отдалённые сроки после операции) показала, что группы были сопоставимы (**таблица 8, рисунок 3**).

SYNTAX score	БиМКШ группа, BITA grafting n = 49 (48%)	АКШ группа, SITA grafting n = 53 (52%)	p
SYNTAX score исходный, баллы, Me [25%; 75%] Initial SYNTAX score, Me [25%; 75%]	27 [22,5; 34]	28 [21,75; 36,25]	0,439
SYNTAX score резидуальный, баллы, Me [25%; 75%] Residual SYNTAX score, Me [25%; 75%]	2 [2; 3]	2 [2; 4]	0,730
SYNTAX score поздний, баллы, Me [25%; 75%] Long-term SYNTAX score, Me [25%; 75%]	4 [0; 12]	4 [0; 14,75]	0,545

Примечания: БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Note: BITA – bilateral internal thoracic artery, SITA – single internal thoracic artery.

Рисунок 3. Оценка АС КА до и после операции по шкале SYNTAX score в обеих группах.

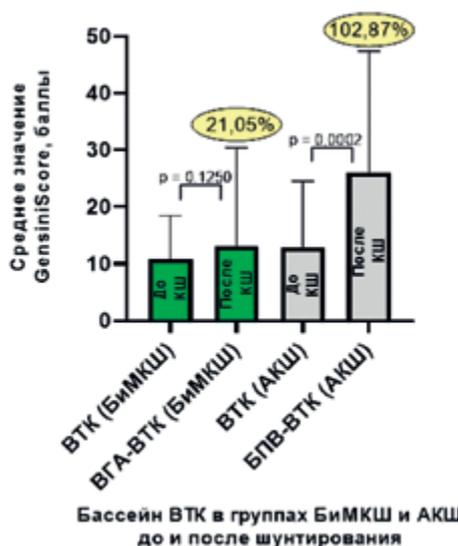
Figure 3. Assessment of coronary artery atherosclerosis in patients who underwent bilateral internal thoracic artery (BITA) or single internal thoracic artery (SITA) grafting according to the SYNTAX score.



Примечания: БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование, АКШ – аортокоронарное шунтирование, АС – атеросклероз, КА – коронарная артерия.

Рисунок 4. Прирост атеросклеротического поражения в системе функционирующий шунт-ВТК.

Figure 4. Development of atherosclerosis in the internal thoracic artery and saphenous vein grafts connected with the obtuse marginal artery.



Примечания: ВТК – ветвь тупого края, ВГА – внутренняя грудная артерия, БПВ – большая подкожная ветвь, АКШ – аортокоронарное шунтирование, БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование.

Вместе с тем в ходе сравнительного анализа степени атеросклеротического поражения только шунтированных КА по шкале Gensini score одной и той же локализации функционирующими аутоартериальными (ВГА) или аутовенозными (БПВ) кондуитами в МФС «конduit-артерия» установлено, что оно менее выражено в бассейне ВТК в первой группе, где в качестве шунтов применялась ВГА вместо БПВ (4 [0; 17] против 32 [2; 32], $p < 0,05$). При этом прирост в процентном соотношении, относительно изначальной степени поражения, составил для континуумов ВГА-ВТК – 21,05%, а БПВ-ВТК – 102,87% соответственно. При оценке динамики нарастания поражения до и после операции в бассейне ВТК установлено, что он не различался для зависимых групп в случае использования ВГА и был достоверно выше после шунтирования ВТК БПВ (ВТК (БиМКШ) против ВГА-ВТК (БиМКШ), $p = 0,125$ / ВТК (АКШ) против БПВ-ВТК (АКШ), $p = 0,0002$) (**рисунок 4**).

При анализе континуумов ВГА-ПКА и БПВ-ПКА было установлено, что степень атеросклеротического процесса в ПКА была сопоставима в обеих группах после шунтирования (32 [8; 32] против 32 [32; 32], $p < 0,411$). При этом прирост в процентном соотношении, относительно изначальной степени поражения, составил для континуумов ВГА-ПКА – 92,95%, а БПВ-ПКА – 68,69% соответственно. В ходе оценки динамики нарастания поражения до и после операции в бассейне ПКА установлено, что он не различался для зависимых групп как в случае использования ВГА, так и БПВ, и достоверно нарастал в обеих группах (ПКА (БиМКШ) против ВГА-ПКА

(БиМКШ), $p < 0,0001$ / ПКА (АКШ) против БПВ-ПКА (АКШ), $p < 0,0001$ (рисунок 5).

Такие КА, как ДВ и ОА были статистически нерепрезентативны и не могли быть объективно оценены в ходе исследования, а поэтому не включались в указанный анализ в силу того, что для критерия Mann-Whitney необходимо не менее 3 значений в каждой из групп, а для Wilcoxon не менее 5. Кроме этого, ПНА также не изучалась по причине того, что абсолютное большинство этих КА шунтировалось ВГА в обеих группах.

Обсуждение

Многие клинические исследования уже подтвердили эффективность КШ с применением аутоартериальных кондуитов в виде двух ВГА или ЛА по сравнению с аутовенозным [15], однако остаётся открытым вопрос, а что же действительно делает этот вид шунтирования таким эффективным? Среди различных объяснений, в том числе, предлагается особый морфофункциональный статус аутоартерий, которые в МФС «конduit-артерия» проявляют свойства, способные защищать шунтируемые КА от прогрессирования АС, а следовательно, и от дальнейшего ухудшения микроциркуляции миокарда и развития клинических проявлений в виде нарастания степени стенокардии и инфаркта миокарда [9, 10].

В настоящем исследовании было установлено, что анализируемые группы имели некоторые различия как в пред-, так и в интраоперационном периодах. Установлено, что АГ и отягощённая наследственность достоверно чаще встречались в первой группе с использованием двух ВГА, тогда как дислипидемия преобладала во второй, где применялась одна. Данная находка в некотором смысле представляется в равной степени неблагоприятной для обеих групп, однако очевидно, что, несмотря на преобладание ФР в первой группе, последующие результаты анализа демонстрируют в ней более эффективную систему защиты в отношении прогрессирования АС КА.

Также различиями в группах стали метод выделения ЛВГА и применение Y-образного графта как показатели, потенциально способные влиять на МФС «конduit-артерия» как со стороны шунта, так и КА в отдалённом периоде. Было установлено, что выделение ЛВГА методом «скелетизации» преобладало в первой группе, что, вероятно, было связано с мак-

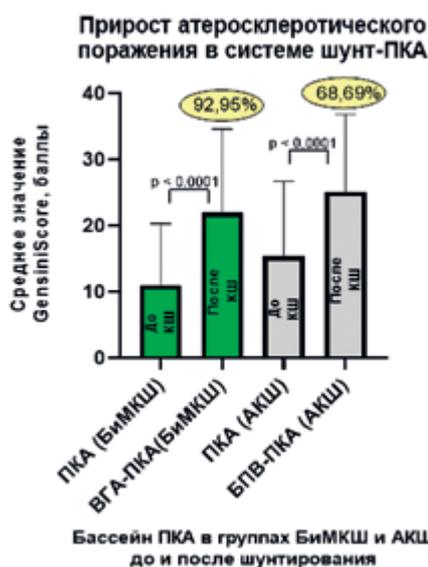


Рисунок 5.

Прирост атеросклеротического поражения в системе функционирующий шунт-ПКА.

Figure 5.

Development of atherosclerosis in the internal thoracic artery and saphenous vein grafts connected with the right coronary artery.

Примечания: ПКА – правая коронарная артерия, ВГА – внутренняя грудная артерия, БПВ – большая подкожная ветвь, АКШ – аортокоронарное шунтирование, БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование.

симальным увеличением длины кондуита для достижения целевых КА, а также с уменьшением риска развития стернальных осложнений при использовании обеих ВГА в соответствии с современными рекомендациями [16]. Однако с точки зрения влияния метода на МФС «конduit-артерия» и, в частности, на саму ВГА, «скелетизация» и метод «на лоскуте» функционально сопоставимы, в том числе и в продукции NO, вместе с тем последний в большей степени сохраняет морфологическую целостность кондуита [17]. Что касается Y-образного естественного графта, который встречался чаще во второй группе, то данный факт может быть связан с доступностью такого биоматериала и минимизацией наложения проксимальных анастомозов с аортой. Влияние его на прогрессирование АС КА не изучено.

Количественный анализ по шкале Gensini score показал, что в бассейне ПНА и ДВ у первой группы случаев поражение КА было более выражено, по сравнению со второй. Данный факт также может свидетельствовать о том, что даже в условиях исходно более агрессивного АС КА, последующее его прогрессирование, возможно, замедляется за счёт преобладания в этой группе аутоартериальных шунтов. Несмотря на это, послеоперационный подсчёт по шкале Gensini АС всех КА и только шунтированных, а также подсчёт по шкале SYNTAX score достоверных различий не показали.

Интересной, хотя и закономерной находкой явился анализ причин дисфункций шунтов, в том числе с позиции их влияния в МФС «конduit-артерия» на шунтируемые КА. Так, вполне

закономерным оказался тот факт, что в первой группе случаев преобладали дисфункции по причине конкурентного кровотока, а во второй – плохого дистального русла. С одной стороны, именно такой факт может быть интерпретирован как неспособность аутовенозных кондуитов эффективно противостоять нарастанию АС дистальнее наложенного анастомоза. С другой – ранее было доказано, что дисфункция аутоартериальных, превалирующих шунтов в первой группе часто связана с конкуренцией коронарного кровотока вследствие исходно неточного выбора целевой КА [9].

Однако самым важным в настоящем исследовании фактом стал достоверно подтвержденный коронаропротективный эффект аутоартериальных кондуитов. Так, в ходе анализа степени атеросклеротического поражения только шунтированных КА в послеоперационном периоде по шкале Gensini score одной и той же локализации функционирующими аутоартериальными (ВГА) или аутовенозными (БПВ) кондуитами в МФС «конduit-артерия», установлено, что оно было менее выражено в бассейне ВТК в первой группе, где в качестве шунтов применялась ВГА вместо БПВ. Более того, прирост в процентном соотношении, относительно изначальной степени поражения, был существенно ниже именно в континууме ВГА-ВТК по сравнению с БПВ-ВТК и статистически значимо увеличивался в динамике во второй группе. Всё это позволило заключить, что ВГА, обладая особым набором вазотропных веществ,

способна редуцировать темп прогрессирования коронарного АС, то есть защищать шунтируемое коронарное русло. Полученный результат согласуется с ранее проведенным единственным крупным в своём роде и очень важным исследованием Dimitrova K.R. ещё в 2012 году [10].

Несмотря на полученные результаты, важно отметить, что исследование имеет ряд недостатков, а именно: наличие некоторых различий в пред- и интраоперационном периодах в группах, относительно небольшая выборка случаев, невозможность проведения анализа других шунтируемых КА ввиду их статистической нерепрезентативности, субъективность расчёта процента стеноза КА для шкал Gensini score и SYNTAX score, отсутствие прицельного изучения самих шунтов в анализируемых континуумах. Указанные недостатки, а также сделанные выводы требуют дальнейшего всестороннего изучения, что позволит более точно ответить на вопросы физиологии и морфологии как кондуитов, так и коронарного кровотока в рамках МФС «конduit-артерия», формируемой в ходе проведения процедуры КШ.

Выводы

Доказано, что ВГА редуцирует прогрессирование атеросклероза в шунтируемых КА по сравнению с БПВ и обладает значительным защитным эффектом, способным, вероятно, объяснять лучшие долговременные клинические результаты аутоартериального КШ.

Литература:

1. Shevchenko YL, Borshchev GG, Ulbashev DS, Zemlyanov AV. Choice of Conduits in Coronary Surgery. *Bull Pirogov Natl Med Surg Cent.* 2019;14(1):97-104. <https://doi.org/10.25881/bpnmisc.2019.69.57.019>
2. Caliskan E, de Souza DR, Böning A, Liakopoulos OJ, Choi YH, Pepper J, Gibson CM, Perrault LP, Wolf RK, Kim KB, Emmert MY. Saphenous vein grafts in contemporary coronary artery bypass graft surgery. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):155-169. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0249-3>
3. Baganha F, de Jong A, Jukema JW, Quax PHA, de Vries MR. The Role of Immunomodulation in Vein Graft Remodeling and Failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14(1):100-109. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10001-y>
4. Gaudino M, Antoniadis C, Benedetto U, Deb S, Di Franco A, Di Giammarco G, Fremes S, Glineur D, Grau J, He GW, Marinelli D, Ohmes LB, Patrono C, Puskas J, Tranbaugh R, Girardi LN, Taggart DP; ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation.* 2017;136(18):1749-1764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597>
5. He G-W. Arterial grafting for coronary artery bypass surgery. In: *Arterial Grafting for Coronary Artery Bypass Surgery*. Second ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006:356. Available at: <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=O->. Accessed: 25 November, 2021.
6. Spadaccio C, Antoniadis C, Nenna A, Chung C, Will R, Chelilo M, Gaudino MFL. Preventing treatment failures in coronary artery disease: what can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovasc Res.* 2020;116(3):505-519. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz214>
7. Фролов А.В. Морфофункциональная система «конduit-артерия». *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(1):112-122. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-112-122>
8. Ruiter MS, Pesce M. Mechanotransduction in Coronary Vein Graft Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:20. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00020>
9. Gaudino M, Di Franco A, Bhatt DL, Alexander JH, Abbate A, Azzalini L, Sandner S, Sharma G, Rao SV, Crea F, Fremes SE, Bangalore S. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1433-1441. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab096>
10. Dimitrova KR, Hoffman DM, Geller CM, Dincheva G, Ko W, Tranbaugh RF. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(2):475-

481. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012>
11. Zhang M, Guddeti RR, Matsuzawa Y, Sara JD, Kwon TG, Liu Z, Sun T, Lee SJ, Lennon RJ, Bell MR, Schaff HV, Daly RC, Lerman LO, Lerman A, Locker C. Left Internal Mammary Artery Versus Coronary Stents: Impact on Downstream Coronary Stenoses and Conduit Patency. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9):e003568. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003568>
 12. Ferguson TBJr. Physiology of in-situ arterial revascularization in coronary artery bypass grafting: Preoperative, intraoperative and postoperative factors and influences. *World J Cardiol.* 2016;8(11):623-637. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i11.623>
 13. Григорьев В.С., Петросян К.В., Абросимов А.В. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств. *Креативная кардиология.* 2019;13(2):159-172. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172>
 14. Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis.* 2019;287:181-183. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012>
 15. Torregrossa G, Amabile A, Williams EE, Fonceva A, Hosseini L, Balkhy HH. Multi-arterial and total-arterial coronary revascularization: Past, present, and future perspective. *J Card Surg.* 2020;35(5):1072-1081. <https://doi.org/10.1111/jocs.14537>
 16. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 17. Masroor M, Zhou K, Chen C, Fu X, Zhao Y. All we need to know about internal thoracic artery harvesting and preparation for myocardial revascularization: a systematic review. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01733-2>

References:

1. Shevchenko YL, Borshchev GG, Ulbashev DS, Zemlyanov AV. Choice of Conduits in Coronary Surgery. *Bull Pirogov Natl Med Surg Cent.* 2019;14(1):97-104. <https://doi.org/10.25881/bpnmisc.2019.69.57.019>
2. Caliskan E, de Souza DR, Böning A, Liakopoulos OJ, Choi YH, Pepper J, Gibson CM, Perrault LP, Wolf RK, Kim KB, Emmert MY. Saphenous vein grafts in contemporary coronary artery bypass graft surgery. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):155-169. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0249-3>
3. Baganha F, de Jong A, Jukema JW, Quax PHA, de Vries MR. The Role of Immunomodulation in Vein Graft Remodeling and Failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14(1):100-109. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10001-y>
4. Gaudino M, Antoniadis C, Benedetto U, Deb S, Di Franco A, Di Giammarco G, Fremes S, Glineur D, Grau J, He GW, Marinelli D, Ohmes LB, Patrono C, Puskas J, Tranbaugh R, Girardi LN, Taggart DP; ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation.* 2017;136(18):1749-1764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597>
5. He G-W. Arterial grafting for coronary artery bypass surgery. In: *Arterial Grafting for Coronary Artery Bypass Surgery*. Second ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006:356. Available at: <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=O->. Accessed: 25 November, 2021.
6. Spadaccio C, Antoniadis C, Nenna A, Chung C, Will R, Chello M, Gaudino MFL. Preventing treatment failures in coronary artery disease: what can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovasc Res.* 2020;116(3):505-519. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz214>
7. Frolov AV. Morphological and functional system of graft-artery junctions. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy.* 2019;8(1):112-122. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-112-122>
8. Ruiter MS, Pesce M. Mechanotransduction in Coronary Vein Graft Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:20. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00020>
9. Gaudino M, Di Franco A, Bhatt DL, Alexander JH, Abbate A, Azzalini L, Sandner S, Sharma G, Rao SV, Crea F, Fremes SE, Bangalore S. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1433-1441. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab096>
10. Dimitrova KR, Hoffman DM, Geller CM, Dincheva G, Ko W, Tranbaugh RF. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(2):475-481. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.035>
11. Zhang M, Guddeti RR, Matsuzawa Y, Sara JD, Kwon TG, Liu Z, Sun T, Lee SJ, Lennon RJ, Bell MR, Schaff HV, Daly RC, Lerman LO, Lerman A, Locker C. Left Internal Mammary Artery Versus Coronary Stents: Impact on Downstream Coronary Stenoses and Conduit Patency. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9):e003568. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003568>
12. Ferguson TBJr. Physiology of in-situ arterial revascularization in coronary artery bypass grafting: Preoperative, intraoperative and postoperative factors and influences. *World J Cardiol.* 2016;8(11):623-637. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i11.623>
13. Григорьев В.С., Петросян К.В., Абросимов А.В. Анатомическая шкала SYNTAX Score: инструмент оценки тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярного лечения. *Креативная кардиология.* 2019;13(2):159-172 (in Russ). <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172>
14. Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis.* 2019;287:181-183. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012>
15. Torregrossa G, Amabile A, Williams EE, Fonceva A, Hosseini L, Balkhy HH. Multi-arterial and total-arterial coronary revascularization: Past, present, and future perspective. *J Card Surg.* 2020;35(5):1072-1081. <https://doi.org/10.1111/jocs.14537>
16. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
17. Masroor M, Zhou K, Chen C, Fu X, Zhao Y. All we need to know about internal thoracic artery harvesting and preparation for myocardial revascularization: a systematic review. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01733-2>

Сведения об авторах

Фролов Алексей Витальевич, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6)

Вклад в статью: написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-1746-8895

Authors

Dr. Alexey V. Frolov, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1746-8895

Загородников Никита Игоревич, сердечно-сосудистый хирург отделения нейрохирургии ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6)

Вклад в статью: формирование базы данных.

ORCID: 0000-0003-3539-0291

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6)

Вклад в статью: написание статьи, корректировка статьи.

ORCID: 0000-0003-3882-709X

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6)

Вклад в статью: корректировка статьи.

ORCID: 0000-0001-8370-3083

Иванов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6)

Вклад в статью: корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-9070-5527

Барбараш Леонид Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6)

Вклад в статью: корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-6981-9661

Статья поступила: 24.11.2022 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Dr. Nikita I. Zagorodnikov, MD, Cardiovascular Surgeon, Neurosurgery Unit, Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-3539-0291

Dr. Roman S. Tarasov, MD, DSc, Head of the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3882-709X

Prof. Evgeny V. Grigoriev, MD, DSc, Professor, Chief Scientific Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8370-3083

Dr. Sergey V. Ivanov, MD, DSc, Leading Research Fellow, Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9070-5527

Prof. Leonid S. Barbarash, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9070-5527

Received: 24.11.2022

Accepted: 28.02.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.145-089:618.173

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-93-100>

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЁЛЫМИ ФОРМАМИ ДИФФУЗНОГО АДЕНОМИОЗА, НАХОДЯЩИХСЯ В ВОЗРАСТЕ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

ЦХАЙ В.Б.^{1,2}, МИКАИЛЛЫ Г.Т.^{1,3*}, ЦХАЙ И.И.⁴

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

²Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, г. Красноярск, Россия

³КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Красноярск, Россия

⁴ФГАУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

Резюме

Цель. Изучение эффективности и отдалённых результатов органосберегающего оперативного лечения пациенток с тяжёлыми формами АМ, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте.

Материалы и методы. Объект исследования – 18 пациенток с тяжёлыми формами диффузного АМ, которым было проведено оперативное лечение в объёме аденомиомэктомии по методике Х. Осада. Эффективность оперативного лечения и последующей медикаментозной терапии оценивалась в ходе динамического наблюдения за пациентками через 12 и 24 месяца. Была проведена сравнительная оценка размеров и объёма матки, полученных в результате ультразвукового исследования, а также частоты симптомов АМ и оценки качества жизни путем использования стандартного опросника SF-36.

Результаты. В процессе наблюдения за пациентками было отмечено восстановление и нормализация менструального цикла – в 100% случаев (18/18), исчезновение болевого синдрома – в 100% случаев (18/18), ликвидация анемии – 100% (18/18), наступление менопаузы в 50% случаев (9/18), улучшение качества жизни – в 100%

случаев (18/18). Полученные результаты анализа данных опросника по оценке качества жизни SF-36, сгруппированные в показатель «физический компонент здоровья» и включавшие данные пациенток с АМ до оперативного лечения, а также через 12 и 24 месяца после оперативного, показали достоверное увеличение средних значений баллов по всем четырем шкалам.

Заключение. Операция расширенной аденомиомэктомии по методике Х. Осада является операцией выбора и может быть альтернативой гистерэктомии не только у женщин с диффузными и смешанными формами АМ, не реализовавших свои репродуктивные планы, но и у женщин с АМ, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте.

Ключевые слова: диффузный аденомиоз, оперативное лечение, аденомиомэктомия, поздний репродуктивный возраст, возраст перименопаузального перехода, качество жизни.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Цхай В.Б., Микаиллы Г.Т., Цхай И.И. Ближайшие и отдаленные результаты выполнения органосберегающих операций у пациенток с тяжёлыми формами диффузного аденомиоза, находящихся в возрасте перименопаузального перехода. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 93-100 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-93-100>

*Корреспонденцию адресовать:

Микаиллы Гюльнар Тельман кызы, 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, 2 А/1, E-mail: mitsgm@mail.ru
© Цхай В.Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

SHORT- AND LONG-TERM RESULTS OF ORGAN-SPARING SURGERY IN PATIENTS WITH SEVERE DIFFUSE ADENOMYOSIS AT PERIMENOPAUSAL TRANSITION

VITALIY B. TSKHAY^{1,2}, GULNAR T. MIKAILLY^{1,3} *, IRINA I. TSKHAY⁴

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

²Federal Siberian Research Clinical Centre, Federal Medical-Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

³Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁴Federal Siberian University, Krasnoyarsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study the short- and long-term results of organ-sparing surgery in patients with severe diffuse adenomyosis who are in the perimenopausal age.

Materials and Methods. The study included 18 patients with severe diffuse adenomyosis who underwent fertility-sparing excision of diffuse adenomyosis by means of Osada procedure. Efficiency of surgical treatment and subsequent drug therapy was evaluated at 12 and 24 months of follow-up by pelvic ultrasound examination. The frequency of adenomyosis symptoms and quality of life were assessed using the standard SF-36 questionnaire.

Results. Recovery of the menstrual cycle, freedom from pain and anemia, and improved quality of life were documented in all cases

(18/18), whereas onset of menopause occurred in half of the cases (9/18). In particular, all scales of the Physical Component Summary from SF-36 questionnaire were significantly improved at both follow-up time points.

Conclusion. Organ-sparing excision of diffuse adenomyosis using Osada procedure is the option of choice and might represent an alternative to hysterectomy in women with perimenopausal age, in addition to those of earlier reproductive age.

Keywords: diffuse adenomyosis; surgical treatment; adenomyomectomy; late reproductive age; perimenopausal age; quality of life.

Conflict of Interest

None declared.

Financing

There was no funding for this project.

For citation:

Vitaliy B. Tskhay, Gulnar T. Mikailly, Irina I. Tskhay. Short- and long-term results of organ-sparing surgery in patients with severe diffuse adenomyosis at perimenopausal transition. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 93-100. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-93-100>

*Corresponding author:

Dr. Gulnar T. Mikailly, 1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: mitsgm@mail.ru
© Vitaliy B. Tskhay, et al.

Введение

В XX веке в структуре гинекологических операций у женщин с пролиферативными заболеваниями матки, такими как аденомиоз (АМ) и миома матки, гистерэктомия занимала лидирующие позиции. До сих пор принято считать, что гистерэктомия является «золотым стандартом» лечения женщин с тяжёлыми формами АМ, которые в дальнейшем не планируют беременность [1]. Тем не менее многие пациентки с АМ, даже позднего репродуктивного возраста или перименопаузального перехода, не

согласны на её выполнение, поскольку желают сохранить матку, несмотря на отсутствие потребности в реализации репродуктивной функции.

К «тяжелому аденомиозу» мы относим активные формы диффузного или смешанного АМ (III – IV степени), которые характеризуются прогрессирующим течением патологического процесса, выраженной клинической симптоматикой (меноррагия, альгодисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния, бесплодие, хроническая постгеморрагическая анемия),

значительным увеличением размеров матки (больше 10–12 недель) и отсутствием эффекта от медикаментозной терапии [2].

Современное развитие оперативной гинекологии имеет чётко выраженную тенденцию к максимально возможному органосохраняющему лечению [3,4]. Особенно это важно для молодых женщин, не реализовавших свою репродуктивную функцию. В то же время появилось большое количество результатов исследований и публикаций о таких негативных отдалённых последствиях гистерэктомии, как дисфункция тазового дна, недержание мочи при напряжении, депрессивные расстройства, сердечно-сосудистые нарушения, депрессия, деменция, наступление ранней менопаузы, перелом шейки бедра, сексуальные нарушения и снижение качества жизни [5–11].

После того, как в 1952 году L. Nuams впервые сообщил о возможности использования консервативных хирургических операций у пациенток с АМ [12], было предложено и внедрено множество методик консервативного хирургического лечения этого заболевания [13–16]. Все они предусматривают частичную резекцию патологически изменённых аденоматозных тканей с последующим восстановлением стенки матки.

В 2011 году японским профессором Хисао Осада впервые были представлены результаты оперативного лечения 104 пациенток с тяжёлыми формами диффузного АМ по собственной методике [16]. Автором была описана оригинальная методика радикальной аденомиоэктомии с последующей метропластикой методом тройного лоскута – «triple flap method». Данный метод аденомиоэктомии имеет сле-

дующие преимущества: во-первых, он позволяет иссечь поражённые ткани более радикально, чем в ходе клиновидной резекции; во-вторых, массовые дефекты ткани после широкого иссечения поражённого участка могут быть преобразованы с помощью трёх слоев миометрия в реконструированную стенку достаточной толщины; в-третьих, отсутствовали тяжёлые послеоперационные осложнения.

С 2012 года на гинекологических базах нашей кафедры мы стали выполнять операции аденомиоэктомии по методике Х. Осада, при этом нашими пациентками являлись не только женщины репродуктивного возраста, нуждающиеся в восстановлении детородной функции, но и пациентки более старшей возрастной группы, заинтересованные в улучшении качества жизни при условии сохранения матки. В период с 2012 по 2021 гг. было прооперировано 47 пациенток с диагнозом тяжёлый диффузный аденомиоз.

Цель исследования

Изучение эффективности и отдалённых результатов органосберегающего оперативного лечения пациенток с тяжёлыми формами аденомиоза, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте.

Материалы и методы

Объект данного исследования – 18 пациенток с тяжёлыми формами диффузного АМ, которым было проведено оперативное лечение в объёме аденомиоэктомии по методике Х. Осада. Характеристика группы наблюдения представлена в **таблице 1**.

Признак <i>Parameter</i>	Значение (n = 18) <i>Meaning</i>
Средний возраст <i>Average age</i>	43 ± 7.2 (от 35 до 50)
Пациентки, заинтересованные в сохранении матки <i>Patients interested in uterine preservation</i>	100% (n = 18)
Альгоменорея <i>Algotmenorrhea</i>	96,1%
Меноррагия <i>Menorrhagia</i>	100%
Диспареуния <i>Dyspareunia</i>	80,7%

Таблица 1. Характеристика пациенток с тяжёлыми формами аденомиоза, оперированных по методике Н. Осада (2018–2021).

Table 1. Characteristics of patients with severe forms of adenomyosis operated by the approach of H. Osada (2018–2021).

Критерии включения в исследование:

- 1). лица женского пола;
- 2). поздний репродуктивный и перименопаузальный возраст;
- 3). жители Российской Федерации;
- 4). пациентки с подтверждённым диагнозом тяжёлый диффузный аденомиоз, включая смешанный (диффузный + очаговый аденомиоз, диффузный аденомиоз + миома матки);
- 5). согласие пациентки на включение в исследование.

Критерии исключения из исследования:

- 1). пациентки, не желающие выполнять протокол исследования или процедуры;
- 2). участие пациенток в других клинических исследованиях;
- 3). пациентки, находящиеся в менопаузе;
- 4). пациентки, страдающие психическими и онкологическими заболеваниями;
- 5). пациентки с тяжёлой соматической патологией на стадии декомпенсации, имеющие противопоказания к гормональной терапии.

Эффективность оперативного лечения и последующей медикаментозной терапии оценивалась в ходе динамического наблюдения за пациентками через 12 и 24 месяца после аденомиомэктомии. Была проведена сравнительная оценка размеров (длины, ширины, передне-заднего размера) и объёма матки, полученных в результате ультразвукового исследования, а также частоты характерных симптомов аденомиоза. Проводилась оценка качества жизни с помощью опросника SF-36.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (корпорации Microsoft), GraphPad Prism 8.0.2. для Windows (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com). Для оценки различий количественных признаков при сравнении более двух зависимых групп с отличным от нормального распределением был использован дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Всего прооперировано 47 пациенток с АМ. Большинство пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием (66,7%) были, в

первую очередь, заинтересованы в восстановлении и реализации своей репродуктивной функции. В то же время в 33,63% случаях операция проводилась у пациенток более старшей возрастной категории, у которых присутствовали клиническая симптоматика аденомиоза и низкое качество жизни, но при этом пациентки были заинтересованы в сохранении матки.

Медико-социальный портрет среднестатистической пациентки перименопаузального возраста с АМ выглядел следующим образом: возраст – 45 + лет, образование – высшее, социальный статус – высокий, семейное положение – замужем, материальное состояние – хорошее, клиническая симптоматика АМ – выраженная, отношение к гистерэктомии – отрицательное.

Следует отметить, что в 44,4% (8/18) случаев отмечалось сочетание диффузного АМ и миомы матки, что объяснимо с позиции общих механизмов патогенеза пролиферативных заболеваний матки.

С целью повышения эффективности хирургического лечения и предотвращения рецидивов заболевания в послеоперационном периоде нами был разработан протокол гормональной терапии [17], рассчитанный не менее чем на 12 месяцев и включающий в себя назначение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона в течение первых 6 месяцев и прогестагенов (Диеногеста) в течение последующих 6 месяцев. В случае необходимости терапию Диеногестом, в соответствии с инструкцией к препарату, продолжали до 15 месяцев. Одновременно с гормональной терапией с первых дней послеоперационного периода всем пациенткам проводилась эпигенетическая терапия растительными препаратами (Индол-3-карбинол в сочетании с Эпигаллаткатехин-3-галлат) в течение 12 месяцев (**рисунок 1**). После прекращения медикаментозного лечения у всех пациенток исчезали симптомы АМ, восстановился нормальный менструальный цикл.

Период наблюдения за пациентками, вошедшими в наше исследование, составлял от двух до восьми лет. С целью контроля за состоянием матки и выявления возможных рецидивов аденомиоза всем пациенткам не реже одного раза в год выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование. В **таблице 2** представлены данные ультразвукового исследования через 12 и 24 месяца после проведенной операции.

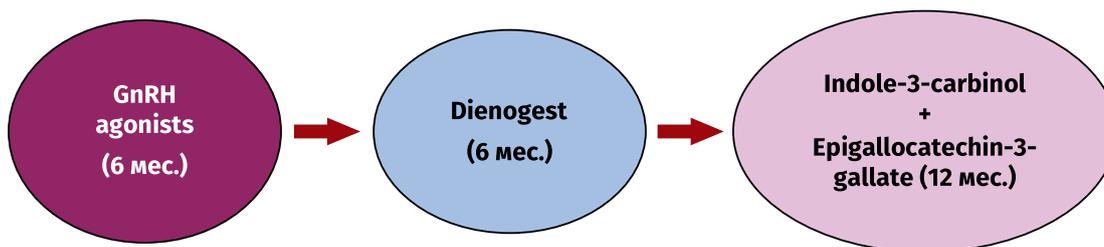


Рисунок 1.
Схема медикаментозного (гормонального) лечения пациенток с тяжёлыми формами аденомиоза в послеоперационном периоде.

Figure 1.
Protocol of hormone therapy for patients with severe diffuse adenomyosis after the organ-sparing surgery using Osada procedure..

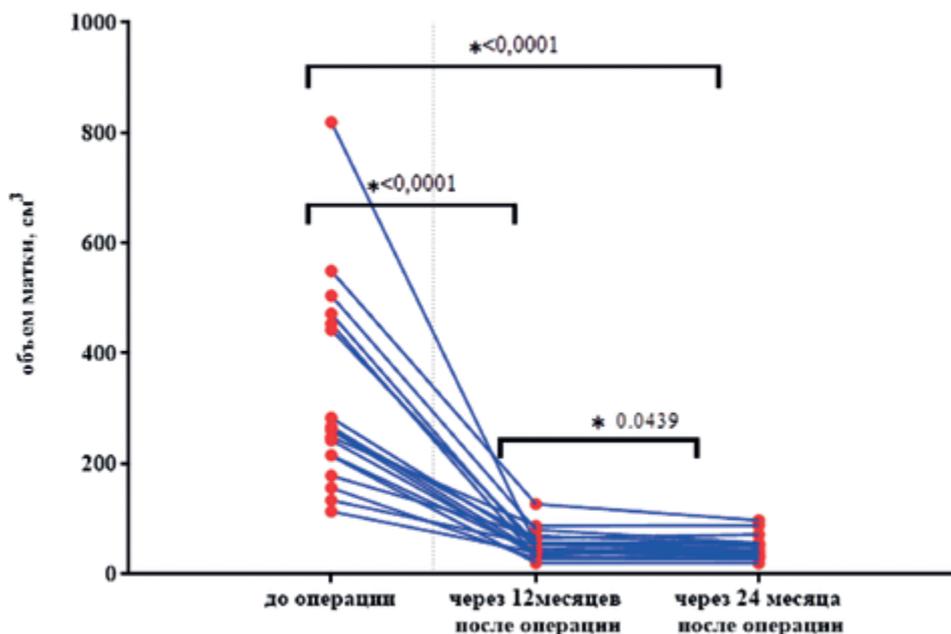
N	Возраст Age	Интра-операционные размеры матки (в нед.) Intraoperative dimensions of the uterus (weeks)	Данные ультразвукового исследования до и после операции Ultrasound data before and after surgery			Уровень значимости P value
			Размеры (в мм) и объём (в см ³) матки до операции Uterus size (mm) and volume (cm ³) before the surgery	Размеры (в мм) и объём (в см ³) матки через 12 месяцев после операции Uterus dimensions (mm) and volume (cm ³) 12 months after the surgery	Размеры (в мм) и объём (в см ³) матки через 24 месяца после операции Uterus size (mm) and volume (cm ³) after the surgery	
1	40	12	78×73×79; 215,5 см ³	48×34×47; 40,2 см ³	48×34×50; 37,8 см ³	p1-2< 0,05 p1-3< 0,05
2	43	13	87×70×96; 266,4 см ³	48×36×50; 40,7 см ³	30×33×38; 29,7 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
3	43	18	126×115×111; 819,2 см ³	56×39×53; 53,3 см ³	47×42×47; 48,4 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
4	46	14	104×68×79; 260,1 см ³	60×40×56; 64,2 см ³	59×48×58; 70,8 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
5	50	10	66×56×68; 112,8 см ³	47×37×49; 38,7 см ³	47×36×47; 36,1 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
6	40	12	104×68×79; 260,1 см ³	46×33×45; 32,7 см ³	56×39×53; 53,3 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
7	40	14	100×83×98; 442,0 см ³	54×41×52; 55,2 см ³	46×49×55; 55,5 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
8	48	12	82×78×79; 242,0 см ³	48×34×50; 37,8 см ³	48×34×47; 33,7 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
9	47	15	110×90×102; 453,1 см ³	49×28×41; 31,4 см ³	42×35×42; 27,7 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
10	45	10	67×59×65; 133,0 см ³	51×41×49; 53,5 см ³	48×38×46; 42,7 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
11	40	12	79×66×82; 177,6 см ³	54×42×65; 68,7 см ³	50×43×55; 53,6 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
12	41	14	89×81×89; 282,8 см ³	51×41×49; 53,5 см ³	52×41×43; 41,4 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
13	46	16	106×102×105; 504,4 см ³	57×49×53; 80,0 см ³	46×49×55; 55,5 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
14	46	16	103×97×106; 471,3 см ³	50×35×50; 45,8 см ³	48×32×47; 37,8 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
15	37	17	111×111× 100; 549,2 см ³	65×63×59; 126,5 см ³	58×59×54; 96,7 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
16	45	12	81×51×72; 155,7 см ³	40×31×40; 27,9 см ³	41×31×42; 25,9 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
17	35	10	79×76×80; 213,5 см ³	30×33×38; 19,7 см ³	31×32×37; 19,2 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05
18	39	12	87×80×80; 247,9 см ³	54×48×64; 86,9 см ³	56×50×60; 87,9 см ³	p1-2< 0,05; p1-3< 0,05

Таблица 2.
Сравнительные данные ультразвукового исследования размеров и объёма матки у пациенток с АМ до и после операции аденомиомэктомии.

Table 2.
Pelvic ultrasound examination in patients with severe diffuse adenomyosis before and after Osada procedure

Рисунок 2. Динамика изменения объёма матки у пациенток с аденомиозом в послеоперационном периоде (в см³).

Figure 2. Uterine volume (cm³) in patients with severe diffuse adenomyosis before and after Osada procedure.



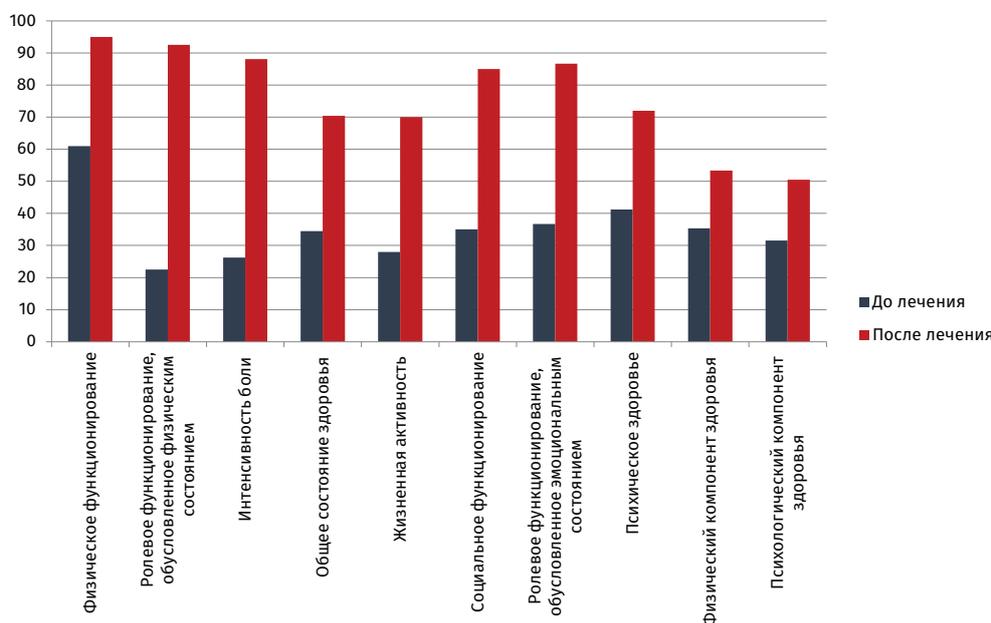
Через 12 и 24 месяца после проведённой операции аденомиомэктомии у всех пациенток размеры и объём матки не превышали нормативных значений. Мы отметили статистически значимое снижение объёма матки в среднем на 81,6% по сравнению с первоначальным через 12 месяцев и на 84,6% – через 24 месяца ($p < 0,001$) после операции (рисунок 2).

В процессе наблюдения за пациентками, вошедшими в наше исследование, были отмечены: восстановление и нормализация менструального цикла – в 100% случаев (18/18), исчезновение болевого синдрома – в 100% случаев (18/18), ликвидация анемии – в 100% (18/18), наступление менопаузы в 50% случаев (9/18), улучшение качества жизни – в 100% случаев (18/18).

Оценка качества жизни проводилась с помощью неспецифического (общего) опросника SF-36. Опросник включает 36 показателей, которые сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. В результате данного опроса основной жалобой пациенток до лечения являлось снижение физического функционирования, однако после проведённого лечения отмечалось значительное улучшение показателей по всем шкалам (рисунок 3).

Рисунок 3. Динамика изменения качества жизни пациенток до и после оперативного лечения.

Figure 3. The estimation of patient's quality of life before and after Osada procedure



Обсуждение

Тяжёлые формы аденомиоза у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста наряду с миомой матки являются основной причиной органосохраняющих операций. К тому же клинические проявления тяжёлых форм аденомиоза, как правило, имеющие манифестирующий и изнурительный для больных характер, а также отсутствие эффекта от изолированной медикаментозной терапии способствуют высокой частоте гистерэктомий.

Тренд современной оперативной гинекологии имеет выраженную направленность в сторону выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств [3, 4]. Эта направленность имеет непосредственное отношение к пациенткам, страдающим как диффузными, так и сочетанными формами АМ. При этом необходимо отметить, что органосохраняющие оперативные вмешательства в основном выполняются у женщин репродуктивного возраста с аденомиоз-ассоциированным бесплодием [18], а у женщин позднего репродуктивного или перименопаузального возраста – обычной и самой распространённой практикой является гистерэктомия.

Как показывают данные проведённого опроса (опросник SF-36), качество жизни пациенток после проведённого органосохраняющего оперативного лечения и послеоперационной медикаментозной реабилитации значительно улучшилось по всем шкалам.

Заключение

Операция расширенной аденомиомэктомии с метропластикой тройным лоскутом является операцией выбора и может быть альтернативой гистерэктомии не только у женщин с диффузными и смешанными формами АМ, не реализовавших свои репродуктивные планы, но и у женщин с данной патологией, находящихся в позднем репродуктивном возрасте и перименопаузальном периоде жизни.

Отсутствие дальнейших репродуктивных планов у возрастных пациенток делает возможным выполнять максимально радикальную аденомиомэктомию, что позволяет купировать клинические проявления и симптомы аденомиоза, существенно снизить вероятность рецидива заболевания, добиться повышения качества жизни, а также избежать развития постгистерэктомического синдрома.

Литература:

- Oliveira MAP, Crispi CP Jr, Brollo LC, Crispi CP, De Wilde RL. Surgery in adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(3):581-589. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4603-6>
- Tskhay VB. *Adenomyosis. Contemporary Contradictions. Pain. Bleeding. Infertility*. Radzinsky VE, edit. Moscow : Status Praesens, 2020.
- Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557-568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>
- Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril*. 2018;109(3):406-417. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032>
- Huang HK, Ding DC. Pelvic organ prolapse surgery following hysterectomy with benign indication: a national cohort study in Taiwan. *Int Urogynecol J*. 2018;29(11):1669-1674. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3689-0>
- Cheng K, Liu X. Relationship between hysterectomy and stroke in National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2018: a cross-sectional study. *Ann Transl Med*. 2022;10(22):1209. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4681>
- Wilkinson J, Carter LA. Hysterectomy and hypertension: new evidence, but not yet settled. *BJOG*. 2018;125(13):1725. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15411>
- Ramdhan RC, Loukas M, Tubbs RS. Anatomical complications of hysterectomy: A review. *Clin Anat*. 2017;30(7):946-952. <https://doi.org/10.1002/ca.22962>
- Brandsborg B, Nikolajsen L. Chronic pain after hysterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(3):268-273. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000586>
- Lykke R, Løwenstein E, Blaakær J, Gimbel H. Hysterectomy technique and risk of pelvic organ prolapse repair: a Danish nationwide cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(3):527-531. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4470-1>
- Chiang CH, Chen W, Tsai IJ, Hsu CY, Wang JH, Lin SZ, Ding DC. Diabetes mellitus risk after hysterectomy: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e24468. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024468>
- Hyams LL. Adenomyosis, its conservative surgical treatment (hysteroplasty) in young women. *NY State J Med*. 1952;52(22):2778-2784.
- Jun-Min X, Kun-Peng Z, Yin-Kai Z, Ya-Qin Z, Xiao-Fan F, Xiao-Yu Z, Li W, Bin W. A New surgical method of U-shaped myometrial excision and modified suture approach with uterus preservation for diffuse adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1657237 <https://doi.org/10.1155/2018/1657237>
- Tan J, Moriarty S, Taskin O, Allaire C, Williams C, Yong P, Bedaiwy MA. Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(4):608-621. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.12.020>
- Li Z, Li X, Lin M, Qiu S, Wang L, Lai L, Luo X, Mo Z, Dong G, Lyu G, Li S. Clinical efficacy of myometrial and endometrial microwave ablation in the treatment of patients with adenomyosis who had anemia. *Int J Hyperthermia*. 2022;39(1):1335-1343. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2131001>
- Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaiishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(1):94-99. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.09.014>
- Tskhay V, Schindler AE, Mikailly G. Operation, hormone therapy and recovery of the patients with severe forms of adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(8):647-650. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1397116>
- Kaplunov VA, Tskhay VB, Mikailly GT, Badmaeva SZh. Possibilities of organ-preserving surgical treatment of patients with diffuse adenomyosis combined with hysteromyoma. *Siberian Medical Review*. 2020;2(122):92-97. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-2-92-97>

References:

- Oliveira MAP, Crispi CP Jr, Brollo LC, Crispi CP, De Wilde RL. Surgery in adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(3):581-589. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4603-6>
- Цхай В.Б. *Adenomyosis. Current Controversies. Pain. Hemorrhage. Infertility*. Ed. by. V.E. Radzinsky. Moscow: Status Praesens, 2020. (In Russ).
- Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557-568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>
- Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril*. 2018;109(3):406-417. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032>
- Huang HK, Ding DC. Pelvic organ prolapse surgery following hysterectomy with benign indication: a national cohort study in Taiwan. *Int Urogynecol J*. 2018;29(11):1669-1674. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3689-0>
- Cheng K, Liu X. Relationship between hysterectomy and stroke in National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2018: a cross-sectional study. *Ann Transl Med*. 2022;10(22):1209. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4681>
- Wilkinson J, Carter LA. Hysterectomy and hypertension: new evidence, but not yet settled. *BJOG*. 2018;125(13):1725. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15411>
- Ramdhan RC, Loukas M, Tubbs RS. Anatomical complications of hysterectomy: A review. *Clin Anat*. 2017;30(7):946-952. <https://doi.org/10.1002/ca.22962>
- Brandsborg B, Nikolajsen L. Chronic pain after hysterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(3):268-273. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000586>
- Lykke R, Løwenstein E, Blaakær J, Gimbel H. Hysterectomy technique and risk of pelvic organ prolapse repair: a Danish nationwide cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(3):527-531. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4470-1>
- Chiang CH, Chen W, Tsai IJ, Hsu CY, Wang JH, Lin SZ, Ding DC. Diabetes mellitus risk after hysterectomy: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e24468. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024468>
- Hyams LL. Adenomyosis, its conservative surgical treatment (hysteroplasty) in young women. *NY State J Med*. 1952;52(22):2778-2784.
- Jun-Min X, Kun-Peng Z, Yin-Kai Z, Ya-Qin Z, Xiao-Fan F, Xiao-Yu Z, Li W, Bin W. A New surgical method of U-shaped myometrial excision and modified suture approach with uterus preservation for diffuse adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1657237 <https://doi.org/10.1155/2018/1657237>
- Tan J, Moriarty S, Taskin O, Allaire C, Williams C, Yong P, Bedaiwy MA. Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(4):608-621. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.12.020>
- Li Z, Li X, Lin M, Qiu S, Wang L, Lai L, Luo X, Mo Z, Dong G, Lyu G, Li S. Clinical efficacy of myometrial and endometrial microwave ablation in the treatment of patients with adenomyosis who had anemia. *Int J Hyperthermia*. 2022;39(1):1335-1343. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2131001>
- Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(1):94-99. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.09.014>
- Tskhay V, Schindler AE, Mikailly G. Operation, hormone therapy and recovery of the patients with severe forms of adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(8):647-650. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1397116>
- Kaplunov V.A., Tskhay V.B., Mikailly G.T., Badmayeva S.Zh. Possibilities of organ-preserving surgical treatment of patients with diffuse adenomyosis combined with hysteromyoma. *Siberian Medical Review*. 2020;2(122):92-97. (Russ). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-2-92-97>

Сведения об авторах

Цхай Виталий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); Научный руководитель по акушерству и гинекологии, «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (660037, Россия, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26)

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

ORCID: 0000-0003-2228-3884

Микаиллы Гюльнар Тельман кызы, ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); врач акушер-гинеколог КГБУЗ «Краевой клинический центр охраны материнства и детства» (660074, Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2 «А»)

Вклад в статью: сбор материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-5803-763X

Цхай Ирина Ивановна, старший преподаватель кафедры теоретической экономики ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет» (660041, Россия, г. Красноярск, пр. Свободный, д. 79)

Вклад в статью: статистическая обработка материала.

ORCID: 0000-0002-1264-4706

Authors

Prof. Vitaliy B. Tskhay, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); Supervisor on Obstetrics and Gynecology, Federal Siberian Research Clinical Centre, Federal Medical-Biological Agency (Building 2, 26, Kolomenskaya Street, Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0003-2228-3884

Dr. Gulnar T. Mikailly, MD, Assistant Professor, Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); Obstetrician-Gynecologist, Regional Clinical Center for Maternal and Child Health (2A, Akademika Kirenskogo Street, Krasnoyarsk, 660074, Russian Federation)

Contribution: collecting data, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5803-763X

Mrs. Irina I. Tskhay, Senior Lecturer, Department of Theoretical Economics, Siberian Federal University (79, Svobodnyi Prospekt, Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-1264-4706

Статья поступила: 11.01.2023 г.

Received: 11.01.2023

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Accepted: 28.02.2023

Контент доступен

Creative Commons

под лицензией CC BY 4.0.

Attribution CC BY 4.0.

УДК 617-089:616.1-005.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-101-108>

ОСТРАЯ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ПОДОЛУЖНЫЙ В.И.^{1*}, СТАРЦЕВ А.Б.², РАДИОНОВ И.А.¹¹ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.²ГАУЗ Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия.

Резюме

На основе обзора литературы даны современные представления об уровне заболеваемости, этиологии, симптомах, параклинической диагностике и лечении острой мезентериальной ишемии (ОМИ).

В период пандемии COVID-19 заболеваемость ОМИ увеличилась до 10,9 на 100 000 населения. При острой мезентериальной ишемии преобладают пациенты с нарушением кровообращения в верхней брыжеечной артерии на фоне заболеваний сердца и атеросклеротического поражения сосудов. Основным клиническим симптомом – постоянные боли в животе, при этом интенсивность боли зависит от выраженности ишемии тканей кишки – от нестерпимых болей при эмболии основного ствола брыжеечной артерии до ноющих болей при сегментарном венозном тромбозе. Ос-

новным параклиническим методом диагностики ОМИ является мультиспиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием. Ранняя диагностика с экстренной операцией уменьшают летальность с 90% до 30–50%. Наилучшие исходы лечения наблюдаются после ранних реваскуляризаций и малоинвазивных эндоваскулярных вмешательств.

Ключевые слова: острая мезентериальная ишемия, компьютерная томографическая ангиография, эндоваскулярные вмешательства, заболеваемость.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Подолужный В.И., Старцев А.Б., Радионов И.А. Острая мезентериальная ишемия: современный взгляд на проблему. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 101-108 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-101-108>

*Корреспонденцию адресовать:

Подолужный Валерий Иванович, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: pvi2011@mail.ru
© Подолужный В.И. и др.

REVIEW ARTICLES

ACUTE MESENTERIC ISCHAEMIA: A CONTEMPORARY VIEW

VALERY I. PODOLUZHNYI¹*, ANDREY B. STARTSEV², IGOR A. RADIONOV¹¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation

For citation:

Valery I. Podoluzhnyi, Andrey B. Startsev, Igor A. Radionov. Acute mesenteric ischaemia: a contemporary view. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 101-108. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-101-108>

*Corresponding author:

Prof. Valery I. Podoluzhnyi, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: pvi2011@mail.ru
© Prof. Valery I. Podoluzhnyi, et al.

English ►

Abstract

During the COVID-19 pandemic, the incidence of acute mesenteric ischemia (AMI) increased to 10.9 per 100 000 population. Here we discuss causes, symptoms, current diagnosis and treatment of AMI.

Frequently, such patients suffer from stenosis or occlusion of superior mesenteric artery accompanied by coronary artery disease, chronic heart failure, or chronic brain ischaemia. The main clinical symptom is constant abdominal pain which is sharp in case of mesenteric artery thrombosis or dull if thrombosis is restricted to the branch of superior or inferior mesenteric veins. Conventionally, the diagnosis of AMI is verified by multislice

computed tomography angiography and contrast-enhanced multislice computed tomography. Timely diagnosis with emergency surgery reduces mortality from 90% to 30-50%. The best treatment outcomes are observed after early revascularizations and minimally invasive endovascular interventions.

Keywords: acute mesenteric ischemia, computed tomographic angiography, endovascular interventions, morbidity.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

Острое нарушение мезентериального кровотока является редкой хирургической патологией, встречающейся в основном у пожилых людей. Повышенный интерес к ней связан с увеличением таких больных последние три года на фоне коронавирусной инфекции.

Острая мезентериальная ишемия – ургентная хирургическая патология, встречающаяся в основном в старшей возрастной группе. Заболеваемость низкая и оценивается в 0,09–0,2% от всех госпитализаций в хирургические стационары [1]. В возрастной группе старше 70 лет число таких пациентов достигает 10% от всей острой хирургической патологии органов брюшной полости [2]. В 2020 году в хирургические стационары г. Кемерово было госпитализировано 60 больных с ОМИ, что составило 0,12% от всех жителей города старше 70 лет. Значимой гериатрической проблемой острая мезентериальная ишемия не стала, однако при низкой заболеваемости смертность колеблется, по данным разных авторов, от 50 до 90% [1, 3, 4].

В большинстве случаев эти пациенты поступают через несколько часов от начала заболевания в общехирургические отделения, где дежурному врачу приходится заниматься ургентной сосудистой патологией без возможности выполнения селективной ангиографии. ОМИ диагностируется поздно, как правило, на фоне развившихся нарушений кишечной трофики, в связи с чем упускаются возможности эффективного использования тромболитика и реваскуляризационных вмешательств. Хирурги эффективно помогают только при сегментарных некрозах кишечника. Снижение летально-

сти связано с возможностями ранней диагностики и использованием современных подходов к лечению. Выявление ОМИ в первые 12 часов сопровождается летальностью до 30%, диагностика заболевания через 24 часа сопровождается летальностью до 90% [1]. Ранняя диагностика и своевременное хирургическое вмешательство являются краеугольным камнем современного лечения, позволяющим снизить высокую летальность при этой патологии с 90 до 50% [5]. Следует отметить, что в период с 2010 по 2018 годы заболеваемость ОМИ в г. Кемерово колебалась от 6,1 до 8,2 на 100 000 населения. В «ковидный» 2020 год отмечен рост показателя до 10,9 на 100 000 населения города. Ряд авторов также отмечают увеличение числа брыжеечных тромбозов на фоне коронавирусной инфекции [6].

Этиология заболевания и ранняя диагностика

Главными причинами развития мезентериальной ишемии являются заболевания сердца (инфаркт миокарда, ревматические пороки, нарушения ритма, кардиосклероз, эндокардит), аорты и атеросклеротическое поражение сосудов. ОМИ чаще развивается при эмболии и в 50–90% поражается верхняя брыжеечная артерия [1, 3, 7, 8]. В основе ранней диагностики ОМИ лежат клинические симптомы (чаще внезапная, постоянная, при артериальной ишемии – нестерпимая боль в животе) и лучевые методы обследования. При поражении подвздошно-ободочной артерии боли локализуются в правой подвздошной области. В этом случае мезентериальный тромбоз необходимо дифференцировать с острым аппендицитом. При тромбозе и эмболии нижней брыжеечной арте-

рии характерно появление болей в левой подвздошной области. Боли при данной патологии чаще всего постоянные, имеют интенсивный характер. При тромбозии основного ствола верхней брыжеечной артерии кроме острой нелокализованной боли присутствуют тошнота, рвота и диарея. Тошнота и рвота встречаются более чем у 50% больных с данной патологией. При мезентериальном тромбозе возможен жидкий стул, иногда с примесью крови, тахикардия. В начале заболевания температура тела нормальная, при развитии некроза кишечника она может повышаться. По мере развития заболевания начинает развиваться клиническая картина паралитической кишечной непроходимости. При этом будут наблюдаться вздутие живота, отсутствие перистальтики, задержка стула, возможна рвота [9, 10, 11].

Выделяют три стадии заболевания. Вначале развивается ишемическая стадия, которая проявляется сильными разлитыми болями в животе, тошнотой, рвотой и диареей. При тромбозии основного ствола верхней брыжеечной артерии наблюдаются нестерпимые боли в животе, которые продолжаются несколько часов до развития некроза, наблюдаются крайняя степень беспокойства и страха, стоны. Диарея частая, каждые 10–20 минут. Нелокализованные боли обуславливают сложности в определении точной причины их появления. При восстановлении кишечного кровотока в этот период некрозы не развиваются.

Вторая стадия характеризуется развитием некроза кишечника. Диарея сменяется запором. Выходит небольшое количество кала с примесью крови. Обнаруживаются тенезмы, ложные позывы опорожнить кишечник, тошнота и рвота ослабевают.

Третья стадия характеризуется развитием перитонита — отсутствием перистальтики, вздутием живота, защитным напряжением мышц передней брюшной стенки, нарастанием симптомов интоксикации.

Клиническая картина может варьировать при сегментарных и венозных тромбозах. При сегментарном артериальном тромбозе и изолированном некрозе небольшого участка тонкой кишки болевой синдром менее выраженный, однако также присутствуют все три стадии заболевания.

При тромбозе венозных сосудов отмечается диарея, в каловых массах появляются слизь и алая кровь, боль тупообразная. При тромбозе

вен прогноз для человека более благоприятный, поскольку тотального поражения нет, и кишечник продолжает обеспечиваться артериальной кровью. Тромбоз мезентериальных вен встречается в 5–15% от всех нарушений мезентериального кровообращения. Основные причины тромбоза мезентериальных вен: портальная гипертензия, абдоминальный сепсис, новообразования, повышение свёртываемости крови, нарушения центральной и периферической гемодинамики [10, 11, 12, 13].

В группе больных с ОМИ отмечено достоверное снижение как абсолютного, так и относительного числа лимфоцитов [14]. Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам рассматривают как предиктор развития некроза кишечника при мезентериальной ишемии [15]. Общее количество лейкоцитов считают потенциальным показателем некроза кишки [16]. Предлагается оценивать ишемические повреждения кишки при помощи биоимпедансометрии [17].

Из лучевых методов диагностики используют УЗИ и ближнюю инфракрасную спектроскопию. Ультразвук позволяет выявить отсутствие перистальтики кишечника при ишемии, дать количественную оценку брыжеечного кровотока. Свет в ближнем инфракрасном диапазоне позволяет оценить региональное насыщение тканей кислородом, а флуоресцентная визуализация с использованием индоцианинового зелёного демонстрирует перфузию сосудов и тканей. Информация, предоставляемая этими методами визуализации, помогает выбрать стратегию лечения [7, 18], но до настоящего времени нет чётких клинико-параclinical маркёров обратимой ишемии кишки [19, 20, 21]. Перспективным представляется определение концентрации кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты, как нового маркёра (I-FABP), указывающего на степень ишемии кишечной стенки [22].

Однако большинство авторов для ранней диагностики ОМИ используют ангиографию [1, 5, 23]. Наиболее распространена КТ-ангиография. МСКТ с болюсным контрастированием позволяет выявить нарушение как артериального, так и венозного брыжеечного кровообращения. При подозрении на артериальный мезентериальный тромбоз необходимо экстренно выполнять КТ-ангиографию [11, 21, 24]. КТ-ангиография показана в тех случаях, когда боли в животе не находят объяснения при физикальном и инструментальном обследовании [21,

25]. Лапароскопия убедительно подтверждает диагноз только при развитии некроза [1, 11]. Выполнение КТ с внутривенным введением контраста возможно в большинстве городских многопрофильных стационаров, имеющих общехирургические отделения [11].

Лечение острой мезентериальной ишемии

Залогом позитивного исхода лечения является ранняя реваскуляризация поражённого сосудистого русла. Используют как традиционные открытые операции на сосудах, так и малоинвазивные эндоваскулярные вмешательства [1, 5, 7, 9]. Для выполнения малоинвазивных чрескатетерных тромбоаспираций и селективных ангиографий в большом многопрофильном стационаре, принимающем urgentных больных, необходимо иметь рентгенэндоваскулярную операционную. Эндоваскулярные вмешательства имеют преимущества перед открытыми операциями по исходам лечения – летальности, объёмам резекции кишки, срокам госпитализации [26, 27]. Эндоваскулярное лечение включает аспирационную тромбэктомия, тромболизис и стентирование сосудов [28, 29]. Наряду с доступом через бедренную артерию используют плечевую и лучевую артерии для эндоваскулярного лечения тромбоза верхней брыжеечной артерии [30, 31, 32]. Но эти вмешательства оптимальны и эффективны только в стадии обратимой ишемии [33, 34].

В настоящее время общехирургические отделения крупных лечебных учреждений, го-

спитализирующих urgentных больных, в большинстве своём имеют возможность выполнить экстренно МСКТ с болюсным контрастированием. Достоверным признаком тромбоза брыжеечных артерий является отсутствие на ангиограммах контрастирования основного артериального ствола или его ветвей, для тромбоза вен характерно отсутствие венозной фазы и пролонгирование артериальной фазы. В связи с удлинением капиллярной фазы исследования определяется более продолжительное и интенсивное контрастирование кишечной стенки. Компьютерную томографию с введением контрастного вещества необходимо срочно выполнять всем пациентам при подозрении на нарушение мезентериального кровообращения, наш опыт подтверждает быструю диагностику этого тяжелого заболевания с помощью данного исследования (рисунки 1–3).

Заключение

Поздняя госпитализация и поздняя диагностика заболевания являются основной причиной высокой летальности. Для ранней диагностики заболевания рекомендуется широко использовать высокоинформативную КТ-ангиографию. Хирургическое лечение предусматривает как открытые операции, так и малоинвазивные вмешательства при наличии рентгенэндоваскулярной операционной. Залогом позитивного исхода лечения является ранняя реваскуляризация поражённого сосудистого русла.

Рисунок 1. МСКТ с болюсным контрастированием. 90% просвета верхней брыжеечной артерии представлено тромбом. Собственные наблюдения [11].

Figure 1. Contrast-enhanced multislice computed tomography. Subtotal (90%) thrombotic occlusion of the superior mesenteric artery [11].



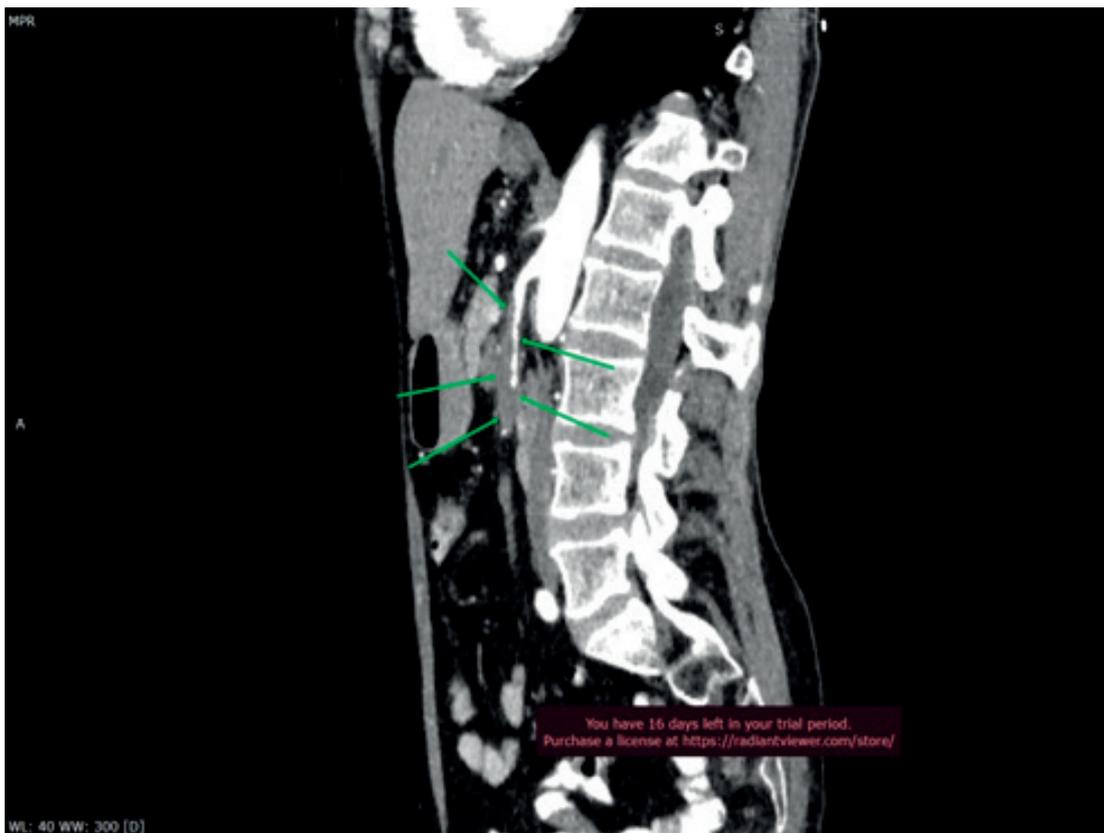


Рисунок 2. МСКТ с болюсным контрастированием больного М., 67 лет. Тромбоз верхней брыжеечной артерии после перенесённой коронавирусной инфекции. Собственные наблюдения [11].

Figure 2. Contrast-enhanced multislice computed tomography (male patient, 67 years of age). Superior mesenteric artery thrombosis associated with COVID-19 [11].

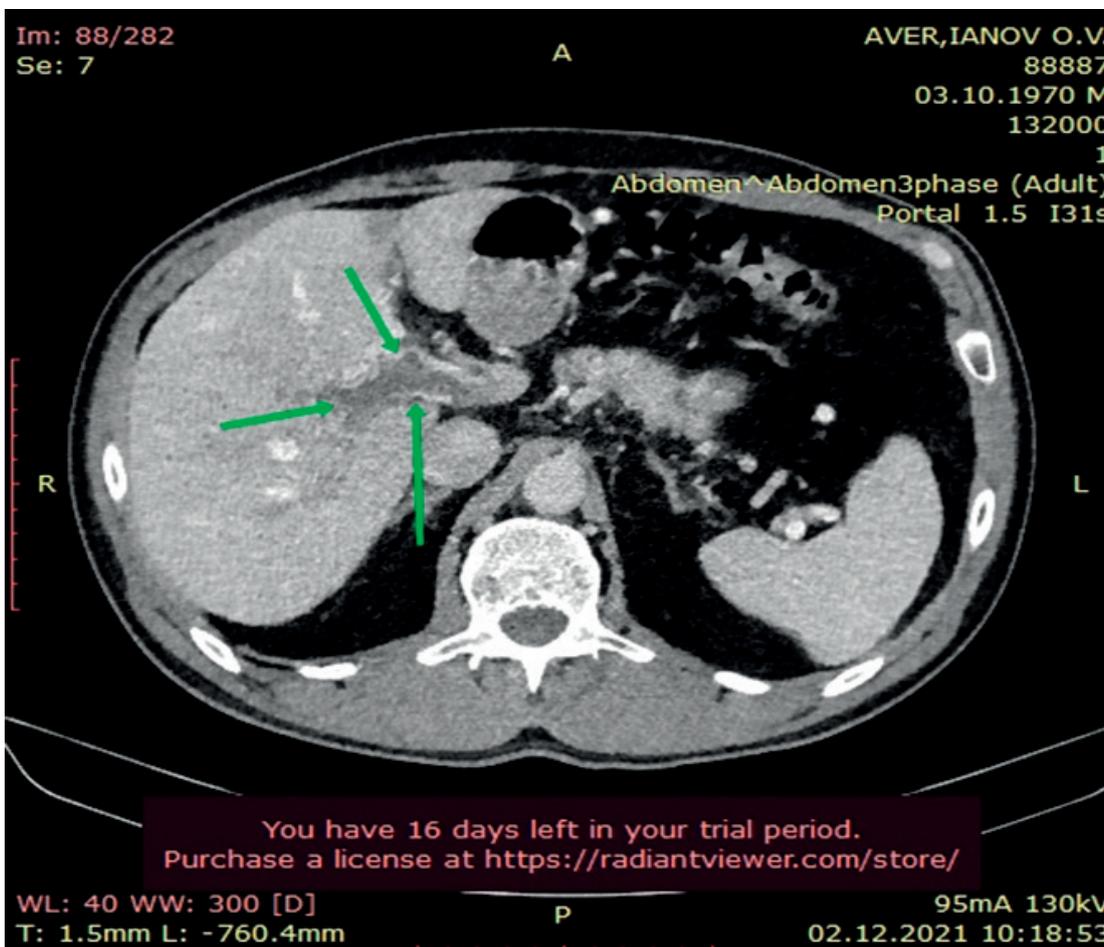


Рисунок 3. МСКТ с болюсным контрастированием. Тромбоз воротной вены больного А., 50 лет [11].

Figure 3. Contrast-enhanced multislice computed tomography. Portal vein thrombosis (male patient, 50 years of age) [11].

Литература:

1. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffi W, Gomes CA, Ben-Ishay O, Rubinstein C, Balogh ZJ, Civil I, Coccolini F, Leppaniemi A, Peitzman A, Ansaloni L, Sugrue M, Sartelli M, Di Saverio S, Fraga GP, Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2017;12:38. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0150-5>
2. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg.* 2004;91(1):17-27. <https://doi.org/10.1002/bjs.4459>
3. Stone JR, Wilkins LR. Acute mesenteric ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2015;18(1):24-30. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.12.004>
4. Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach. *Br J Surg.* 1995;82(11):1446-1459. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800821105>
5. Acosta S. Mesenteric ischemia. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(2):171-178. <https://doi.org/10.1097/MCC.000000000000189>
6. Costa F, Nogueira L, Marques S, Torres L, Silva AF. An Improbable Thromboembolic Manifestation of COVID-19: A Case Report. *Cureus.* 2022;14(3):e23013. <https://doi.org/10.7759/cureus.23013>
7. Orihashi K. Mesenteric ischemia in acute aortic dissection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(10):557-564. <https://doi.org/10.1007/s11748-018-0970-6>
8. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2010;23(1):4-8. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2009.12.001>
9. Gnanapandithan K, Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(4):17. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-0754-x>
10. Тимербулатов Ш.В., Федоров С.В., Тимербулатов М.В., Тимербулатов В.М. Острая и хроническая мезентериальная ишемия. *Анналы хирургии.* 2018;23(2):76-80. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2018-23-2-76-80>
11. Подолужный В.И., Радионов И.А., Старцев А.Б. *Боли в животе с позиции дежурного хирурга.* Кемерово: Полиграф, 2022.
12. Ярошук С.А., Баранов А.И., Кагашева Л.Ю., Лещинин Я.М. Острая мезентериальная ишемия: подходы к диагностике и оперативному лечению. *Медицина в Кузбассе.* 2018;17(2):35-42.
13. Богдан А.П., Генрих С.Р., Бухтояров А.Ю., Исаева И.В., Дурлештер В.М., Полухина Д.Р., Авакимян В.А., Карипиди Г.К., Алуханян О.А. Принципы диагностики и лечебной тактики при острой мезентериальной ишемии (обзор литературы и собственный опыт). *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2019;3:37-45.
14. Артамонова З.А., Намоконов Е.В. Новые лабораторные показатели в диагностике острой мезентериальной ишемии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019;64(8):490-492. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-490-492>
15. Матийцев А.Б., Гринцов А.Г., Антонюк С.М., Чуков А.Б., Пилюгин Г.Г. Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор развития некроза кишечника у больных с острой мезентериальной ишемией. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2021;6(1):108-115.
16. Zhao H, Meng Y, Zhang P, Zhang Q, Wang F, Li Y. Predictors and risk factors for intestinal necrosis in patients with mesenteric ischemia. *Ann Transl Med.* 2021;9(4):337. <http://doi.org/10.21037/atm-20-8154>
17. Родин А.В., Привольнев В.В. Оценка ишемических повреждений кишки в условиях мезентериальной ишемии при помощи биоимпедансометрии. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2016;S3(67):353-354.
18. Максименко М.В., Тюлюкин И.О., Петрусь В.Г. Стандарт диагностики острой сосудистой недостаточности кишечника в условиях многопрофильной клиники. *European Research.* 2017;2(25):97-101.
19. Савельев В.С., Спиридонов И.В., Болдин Б.В. Острые нарушения мезентериального кровообращения. В кн.: *Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости: руководство для врачей.* Под ред. В.С. Савельева. 2-е изд., испр. и доп. Москва: МИА, 2014:243-264.
20. Панкратов А.А., Переходов С.Н., Зеленин Д.А., Израйлов Р.Е., Матков И.В. Острая мезентериальная ишемия-инкурабельная ситуация? Современное состояние проблемы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;12:105-110. <http://doi.org/10.17116/hirurgia2020121105>
21. Björck M. Part One: For the Motion. An Endovascular First Strategy is the Optimal Approach for Treating Acute Mesenteric Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(3):273-275. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.025
22. Дибиров М.Д., Гаджимурадов Р.У., Бобылев А.А., Сидорова Д.И., Фомин В.С., Войцеховская Е.Э. Перспективы совершенствования лабораторной диагностики нарушений мезентериального кровообращения. *Московский хирургический журнал.* 2022;1:99-104. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-1-99-104>
23. Абуов С.М., Кошербаева Л.К., Жаппаргалы Н.Е., Карибаева А.Е., Бузанов О.М., Кенесов Н.М., Абжамиева А.А., Алчинбаев А.А. Острое нарушение мезентериального кровообращения: вопросы современной диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник КазНМУ.* 2020;4:355-362.
24. Буря Р.А., Александров К.Р., Волкова С.Н., Наумов Е.К. Диагностика и хирургическое лечение эмболии верхней брыжеечной артерии. *Хирург.* 2017;4:40-44.
25. Nuzzo A, Maggiori L, Ronot M, Becq A, Plessier A, Gault N, Joly F, Castier Y, Vilgrain V, Paugam C, Panis Y, Bouhnik Y, Cazals-Hatem D, Corcos O. Predictive Factors of Intestinal Necrosis in Acute Mesenteric Ischemia: Prospective Study from an Intestinal Stroke Center. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(4):597-605. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.38>
26. Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2014;59(1):159-164. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.06.084>
27. Корольков А.Ю., Зайцев Д.А., Овчаренко Д.В., Курасенко Р.В. Эндovasкулярное лечение острой мезентериальной ишемии. *Вестник хирургии.* 2019;178(1):63-66. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-1-63-66>
28. Szaniewski K, Zejc D. Acute embolism of the superior mesenteric artery and significant stenosis of the celiac trunk successfully treated with percutaneous angioplasty and stent implantation. *Wiad Lek.* 2021;74(12):3234-3237.
29. Ennab RM, Al-Omari MH, Jaradat II, Aljabali AAA. Endovascular management of acute mesenteric ischemia in a young patient with thyrotoxicosis and atrial fibrillation: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2020;76:190-194. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.09.180>
30. Chen SX, Zhang B, Hao YX, Xiao H. Percutaneous mechanical thrombectomy for acute superior mesenteric artery embolism via left distal transradial access in the anatomical snuffbox. *Quant Imaging Med Surg.* 2022;12(2):1641-1646. <https://doi.org/10.21037/qims-21-357>
31. Kiemeneij F. Left distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography (IdTRA) and interventions (IdTRI). *EuroIntervention.* 2017;13(7):851-857. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00079>
32. Liontou C, Kontopodis E, Oikonomidis N, Maniotis C, Tassopoulos A, Tsiafoutis I, Lazaris E, Koutouzis M. Distal Radial Access: A Review Article. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21(3):412-416. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.06.003>
33. Li W, Cao S, Zhang Z, Zhu R, Chen X, Liu B, Feng H. Outcome Comparison of Endovascular and Open Surgery for the Treatment of Acute Superior Mesenteric Artery Embolism: A Retrospective Study. *Front Surg.* 2022;9:833464. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.833464>
34. Панкратов А.А., Сницарь А.В., Васильченко М.И., Зеленин Д.А., Матков И.В., Варфаломеев С.И., Израйлов Р.Е., Переходов С.Н. КТ-ангиография и эндоваскулярные вмешательства при острой мезентериальной ишемии – первые результаты. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;3:50-53. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202203150>

References:

- Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, Ben-Ishay O, Rubinstein C, Balogh ZJ, Civil I, Coccolini F, Leppaniemi A, Peitzman A, Ansaloni L, Sugrue M, Sartelli M, Di Saverio S, Fraga GP, Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2017;12:38. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0150-5>
- Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg.* 2004;91(1):17-27. <https://doi.org/10.1002/bjs.4459>
- Stone JR, Wilkins LR. Acute mesenteric ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2015;18(1):24-30. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.12.004>
- Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach. *Br J Surg.* 1995;82(11):1446-1459. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800821105>
- Acosta S. Mesenteric ischemia. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(2):171-178. <https://doi.org/10.1097/MCC.000000000000189>
- Costa F, Nogueira L, Marques S, Torres L, Silva AF. An Improbable Thromboembolic Manifestation of COVID-19: A Case Report. *Cureus.* 2022;14(3):e23013. <https://doi.org/10.7759/cureus.23013>
- Orihashi K. Mesenteric ischemia in acute aortic dissection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(10):557-564. <https://doi.org/10.1007/s11748-018-0970-6>
- Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2010;23(1):4-8. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2009.12.001>
- Gnanapandithan K, Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(4):17. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-0754-x>
- Timerbulatov SV, Fedorov SV, Timerbulatov MV, Timerbulatov VM. Acute and chronic mesenteric ischemia. *Russian Annals of Surgery.* 2018;23(2):76-80. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2018-23-2-76-80>
- Podoluzhny VI, Radionov IA, Startsev AB. *Pain in the abdomen from the position of the surgeon on duty.* Kemerovo: Poligraf; 2022. (In Russ).
- Yaroshchuk SA, Baranov AI, Katasheva LY, Leshchishin YM. Acute mesenteric ischemia: approaches to diagnosis and surgical treatment. *Medicine in Kuzbass.* 2018;17(2):35-42. (In Russ).
- Bogdan AP, Henry SR, Bukhtoyarov AY, Isaeva IV, Durlshter VM, Polukhina DR, Avyakimyan VA, Karipidi GK, Alukhanyan OA. Principles of diagnostics and medical tactics in acute mesenteric ischemia (review of literature and own experience). *Bulletin of Surgical Gastroenterology.* 2019;3:37-45. (In Russ).
- Artamonova ZA, Namokonov EV. New laboratory parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2019;64(8):490-492. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-490-492>
- Matitsiv AB, Grintsov AG, Antonyuk SM, Chukov AB, Pilyugin GG. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor of bowel necrosis in patients with acute mesenteric ischemia. *Bulletin of Urgent and Recovery Surgery.* 2021;6(1):108-115. (In Russ).
- Zhao H, Meng Y, Zhang P, Zhang Q, Wang F, Li Y. Predictors and risk factors for intestinal necrosis in patients with mesenteric ischemia. *Ann Transl Med.* 2021;9(4):337. <http://doi.org/10.21037/atm-20-8154>
- Rodin AV, Privolnev VV. Assessment of intestine ischemic injury in acute mesenteric ischemia by bioimpedanceometry. *Tromboz, Gemostaz I Reologia.* 2016;S3(67):353-354. (In Russ).
- Maksimenco M, Tjuljukin I, Petrus' V. The diagnostic standard of acute vascular insufficiency of the intestine in a multidisciplinary clinic conditions. *European Research.* 2017;2(25):97-101. (In Russ).
- Savel'ev VS, Spiridonov IV, Boldin BV. Ostrye narusheniya mezenterial'nogo krovoobrashcheniya. In: *Rukovodstvo po neotlozhnoy khirurgii organov bryushnoy polosti: rukovodstvo dlya vrachev.* Savel'eva VS, editors. 2nd ed. Moscow: MIA; 2014:243-264. (In Russ).
- Pankratov AA, Perehodov SN, Zelenin DA, Izrailov RE, Matkov IV. Is acute mesenteric ischemia incurable situation? The current state of the problem. *Pirogov Journal of Surgery.* 2020;12:105-110. (In Russ). <http://doi.org/10.17116/hirurgia2020121105>
- Björck M. Part One: For the Motion. An Endovascular First Strategy is the Optimal Approach for Treating Acute Mesenteric Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(3):273-275. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.025
- Dibirov MD, Gadzhimuradov RU, Bobylev AA, Sidorova DI, Fomin VS, Voitsekhovskaya EE. Prospects for improving laboratory diagnostics of disorders of mesenteric circulation. *Moscow Surgical Journal.* 2022;(1):99-104. (In Russ). <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-1-99-104>
- Abuov SM, Kosherbaeva LK, Zhappargaly NE, Karibayeva AE, Buzanov OM, Kenessov NM, Abzhamieva AA, Alchinbaev AA. Acute disorders of mesenteric circulation: questions of timely diagnostics and treatment (literature review). *Vestnik KazNMU.* 2020;4:355-362. (In Russ).
- Burya RA, Aleksandrov KR, Volkova SN, Naumov EK. Diagnosis and surgical treatment of embolism of the superior mesenteric artery. *Khirurg.* 2017;4:40-44. (In Russ).
- Nuzzo A, Maggiori L, Ronot M, Becq A, Plessier A, Gault N, Joly F, Castier Y, Vilgrain V, Paugam C, Panis Y, Bouhnik Y, Cazals-Hatem D, Corcos O. Predictive Factors of Intestinal Necrosis in Acute Mesenteric Ischemia: Prospective Study from an Intestinal Stroke Center. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(4):597-605. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.38>
- Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2014;59(1):159-164. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.06.084>
- Korolkov AI, Zaitsev DA, Ovcharenko DV, Kursenko RV. Endovascular treatment of acute occlusive mesenteric ischemia. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2019;(1):63-66. (In Russ). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-1-63-66>
- Szaniewski K, Zejc D. Acute embolism of the superior mesenteric artery and significant stenosis of the celiac trunk successfully treated with percutaneous angioplasty and stent implantation. *Wiad Lek.* 2021;74(12):3234-3237.
- Ennab RM, Al-Omari MH, Jaradat II, Aljabali AAA. Endovascular management of acute mesenteric ischemia in a young patient with thyrotoxicosis and atrial fibrillation: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2020;76:190-194. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.09.180>
- Chen SX, Zhang B, Hao YX, Xiao H. Percutaneous mechanical thrombectomy for acute superior mesenteric artery embolism via left distal transradial access in the anatomical snuffbox. *Quant Imaging Med Surg.* 2022;12(2):1641-1646. <https://doi.org/10.21037/qims-21-357>
- Kiemeneij F. Left distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography (IdTRA) and interventions (IdTRI). *EuroIntervention.* 2017;13(7):851-857. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00079>
- Liontou C, Kontopodis E, Oikonomidis N, Maniotis C, Tassopoulos A, Tsiafoutis I, Lazaris E, Koutouvas M. Distal Radial Access: A Review Article. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21(3):412-416. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.06.003>
- Li W, Cao S, Zhang Z, Zhu R, Chen X, Liu B, Feng H. Outcome Comparison of Endovascular and Open Surgery for the Treatment of Acute Superior Mesenteric Artery Embolism: A Retrospective Study. *Front Surg.* 2022;9:833464. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.833464>
- Pankratov AA, Snitsar AV, Vasilchenko MI, Zelenin DA, Matkov IV, Varfalomeev SI, Izrailov RE, Perehodov SN. CT Angiography and endovascular treatment in acute mesenteric ischemia. *Pirogov Journal of Surgery.* 2022;3:50-53. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202203150>

Сведения об авторах

Подолужный Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: анализ литературных источников, идея написания статьи.

ORCID: 0000-0002-0559-8537

Старцев Андрей Борисович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением №1 ГАУЗ Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22)

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9774-2163

Радионов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: анализ литературы, оформление статьи.

ORCID: 0000-002-9221-588X

Статья поступила: 25.05.2022г.

Принята в печать: 28.02.2023г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Valery I. Podoluzhnyi, MD, DSc, Professor, Professor, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0002-0559-8537

Dr. Andrey B. Startsev, MD, PhD, Head of the Surgical Unit #1, Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital (22, N. Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0001-9774-2163

Prof. Igor A. Radionov, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-002-9221-588X

Received: 25.05.2022

Accepted: 28.02.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.3+615.477.87

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-109-118>

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АКУШЕРСКОГО ПЕССАРИЯ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

МАРОЧКО К.В.*¹, ПАРФЁНОВА Я.А., АРТЫМУК Н.В., НОВИКОВА О.Н., БЕГЛОВ Д.Е.*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия*

Резюме

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из наиболее значимых проблем акушерства во всем мире, которая не теряет своей актуальности. Ежегодно около 15 млн детей рождается преждевременно. Преждевременные роды являются основной причиной неонатальной и младенческой смертности, а также детской заболеваемости, отдаленных неврологических последствий и инвалидности, особенно при экстремально ранних ПР (22–28 недель). Показатель летальности при рождении в сроке 22–24 недели достигает 98%. Показано, что риск повторных преждевременных родов достаточно высок. Если прошлая беременность прервалась в сроке 23–28 недель гестации, то в ¼ случаев ПР повторятся вновь в сроке до 28 недель. Этиология ПР многофакторна, и одним из наиболее значимых факторов риска является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Применение того или иного метода коррекции короткой шейки матки зависит от анамнеза, клинической ситуации, противопоказаний, данных цервикометрии, опыта врача и т.д.

Одним из наиболее приемлемых способов коррекции ИЦН является установка цервикального пессария. В основе механизма действия акушерского пессария лежит снижение гидравлического давления плодного пузыря на внутренний зев, что способствует снижению риска дальнейшего укорочения шейки матки. Данный способ не требует хирургического вмешательства, демонстрирует низкий риск осложнений и прост в применении. Опубликовано большое количество научных работ, которые демонстрируют эффективность применения пессария у пациенток с короткой шейкой матки. Однако данные литературы противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, короткая шейка матки, акушерский пессарий

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Марочко К.В., Парфёнова Я.А., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Беглов Д.Е. Дискуссионные вопросы применения акушерского пессария при истмико-цервикальной недостаточности. Факторы риска преждевременных родов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 109-118. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-109-118>

*Корреспонденцию адресовать:

Марочко Кристина Владимировна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: marochkokv@mail.ru
© Марочко К.В. и др.

REVIEW ARTICLE

USE OF PESSARY FOR CERVICAL INSUFFICIENCY: A DISCUSSION

KRISTINA V. MAROCHKO^{1*}, YANA A. PARFENOVA, NATALIA V. ARTYMUК, OKSANA N. NOVIKOVA, DMITRIY E. BEGLOV*Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*

English ▶

Abstract

Annually, about 15 million of infants are born prematurely, and preterm birth is associated with an increased risk of neonatal morbidity and mortality. Further, the risk of repeated premature birth is relatively high, as 25% of pregnancies following those interrupted at 23–28 weeks of gestation also result in a preterm birth within the similar time frame. Among the major risk factors of preterm birth is cervical insufficiency, and cervical length measurement is recommended for all pregnant women at 18–21 weeks of gestation. For patients at high risk of late miscarriage and preterm birth, cervical length measurement should be performed

weekly from 15 to 24 weeks of gestation. The use of pessary, which reduces amniotic sac pressure on the internal os, has been suggested as an appropriate option to correct cervical insufficiency as it does not require surgery, has low risk of complications and is easy to use. Relevant papers published hitherto report contradictory results, which require further research.

Keywords: preterm birth, cervical insufficiency, short cervix, pessary.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Kristina V. Marochko, Yana A. Parfenova, Natalia V. Artymuk, Oksana N. Novikova, Dmitriy E. Beglov. Use of pessary for cervical insufficiency: a discussion. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 109–118. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-109-118>

***Corresponding author:**

Dr. Kristina V. Marochko, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: marochkokv@mail.ru
© Kristina V. Marochko, et al.

Преждевременные роды являются одной из ведущих причин перинатальной смертности. Частота преждевременных родов составляет 5–18% от всех родов, и не имеет тенденции к снижению. Согласно данным Росстата, в 2018 г. в РФ недоношенными родилось 6,5% детей, тогда как в среднем в мире – 9,6% (наиболее высокий показатель в Африке – 11,9%, а наименьший – в Европе, 6,2%). На долю ПР с 22-й по 28-ю неделю приходится 5–7% (от всех ПР); с 29-й до 34-й недели – 33–42%; с 35-й до 37-й недели – 50–60% [1, 2]. Исследование в Национальном институте детского здоровья (США) показало, что среди 8515 новорожденных с массой менее 1500 г респираторный дистресс выявлен у 93%, ретинопатия – в 59% случаев, у 36% – сепсис, у 11% – некротизирующий энтероколит [3]. Почти 50% детей, рожденных с массой тела менее 1000 г, инвалидизированы

(ДЦП, потеря зрения и/или слуха, когнитивные нарушения и др.) [4, 5]. Таким образом, ПР являются одной из важнейших медико-социальных проблем.

К высокому фактору развития ПР относят наличие истмико-цервикальной недостаточности. В 20 недель беременности длина шейки матки ≤ 25 мм ассоциирована с повышением риска ПР в 6 раз. До 34 недель при одноплодной беременности определение длины шейки матки ≤ 25 мм обладает чувствительностью 76% и специфичностью 68% для диагноза ПР. Во втором триместре на долю истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) в сочетании с генитальным инфантилизмом в структуре невынашивания приходится почти 40% случаев, в третьем триместре ИЦН встречается у каждой третьей беременной, родившей преждевременно. К факторам риска развития

ИЦН матки относятся: травмы шейки матки в анамнезе; прерывание беременности в поздние сроки; врожденные аномалии развития матки; функциональные нарушения; избыточная нагрузка на шейку матки во время беременности (крупный плод, многоводие, многоплодная беременность) [6, 7]. ИЦН характеризуется бессимптомным укорочением длины шейки матки ≤ 25 мм и/или расширением шейки матки ≥ 10 мм до 24 недель беременности. Единого мнения относительно скрининга длины шейки матки нет. Например, Общество медицины матери и плода (США) рекомендует определение длины шейки матки по УЗИ в 16–24 недели у женщин со спонтанными ПР в анамнезе [8]. Организация FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) говорит о необходимости проведения скрининга всем беременным женщинам в сроке 19–24 недели [9].

В РФ рекомендовано проводить цервикометрию всем беременным в рамках второго скрининга. При выявлении в ходе рутинной цервикометрии в 16–24 недели укорочения шейки матки у беременных женщин следует начинать прием вагинального прогестерона. При дальнейшем укорочении шейки матки должен быть рассмотрен вопрос о наложении серкляжа или применении акушерского пессария [10].

Наиболее распространёнными методами серкляжа являются методы McDonald и Shirodkar, которые были разработаны ещё в 1950-х гг. Рандомизированных исследований по сравнению этих двух видов серкляжа не проводилось. Согласно большинству методических рекомендаций, серкляж рекомендуется накладывать только при одноплодных беременностях. В Канаде считают, что серкляж должен быть предложен женщинам при наличии в анамнезе очень ранних преждевременных родов и/или ≥ 3 случаев прерывания беременности во втором триместре [11]. Рекомендации Американского общества акушеров-гинекологов предписывают рассматривать вопрос о наложении серкляжа у пациенток с длиной шейки матки менее 25 мм, у которых в анамнезе были роды в сроке до 34 недель [12]. Серкляж – хирургическая манипуляция, где существуют как анестезиологические, так и акушерские риски: кровотечение, инфицирование, угроза преждевременных родов, преждевременный разрыв плодных оболочек, недостаточность процедуры и, наоборот, чрезмерно перетянутые швы, формирование свищей [13, 14]. В Рекоменда-

циях штата Квинсленд (Австралия) прописано, что в случае диагностики короткой шейки матки рекомендуется применение либо вагинального прогестерона, либо, при выраженном укорочении, наложение швов на шейку матки. Однако авторы подчеркивают необходимость предупредить женщину о риске прерывания беременности, кровотечения, разрыва плодных оболочек и инфекции. Помимо осложнений процедуры серкляжа, существует и большое количество противопоказаний для его наложения [15].

Наиболее консервативным и простым методом коррекции короткой шейки матки считается применения пессария, хотя в руководствах некоторых стран нет рекомендаций к его применению. В основе механизма действия акушерского пессария лежит снижение гидравлического давления плодного пузыря на внутренний зев. В ходе анализа литературы об эффективности акушерского пессария в отношении лечения ИЦН отмечено, что пессарий может служить альтернативой серкляжа, но данные немногочисленны и противоречивы [16, 17]. В литературном обзоре Abdel-Aleem Н. изучалось одно рандомизированное контролируемое исследование 385 беременных женщин с укороченной шейкой матки ≤ 25 мм на сроке беременности от 18 до 25 недель. Исследование показало положительное влияние цервикального пессария на снижение частоты преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки [18]. Авторы также считают, что использование цервикального пессария может предотвратить преждевременные роды у беременных женщин из группы риска, ранее обследованных для оценки длины шейки. В работе Goya М. в основной группе применяли пессарий Арабин, дополнительная терапия не назначалась. В контрольной группе назначали токолитики. В группе, где был установлен пессарий, роды до 34-й недели произошли в 6% случаев, а в контрольной группе – у 28%. Роды до 37 недель произошли у 22% в основной группе и в 59% группы контроля [19]. В Италии с 2016 по 2017 гг. было проведено параллельное рандомизированное клиническое исследование. В исследование включались женщины с одноплодной беременностью, отсутствием спонтанных преждевременных родов в анамнезе и длиной шейки матки 25 мм или менее в сроке от 18 недель 0 дней до 23 недель 6 дней. Среди женщин без предшествующих спонтанных

преждевременных родов, у которых была одноплодная беременность и короткая шейка матки, использование цервикального пессария по сравнению с отсутствием использования пессария приводило к более низкой частоте спонтанных преждевременных родов на сроке менее 34 недель гестации. Однако результаты этого исследования среди отобранных беременных женщин требуют подтверждения в многоцентровых клинических исследованиях [20]. В работе Dugoff L и соавторов (США) поставлена цель определить, предотвращает ли ПР использование пессария Арабина у женщин с одноплодной беременностью с короткой шейкой матки менее 25 мм (по данным УЗИ в сроке 18–24 недели) без спонтанных ПР в анамнезе (n=122). В результате не было выявлено существенных различий между группами с пессарием и без пессария в частоте ПР < 37 недель (43% против 40%; 95% ДИ, 0,71–1,68) или во вторичных исходах, таких как частота ПР < 34 недели, частота ПР < 28 недель, гестационный возраст при родах, масса при рождении и частота неблагоприятных неонатальных исходов [21]. Аналогичные результаты получены и в исследовании Hui SY, n=108 [22].

В проспективное открытое рандомизированное исследование Karbasian N. (Иран) были включены 144 беременные женщины с одноплодной беременностью, у которых длина шейки матки на 18–22 неделях гестации была ≤ 25 мм. Половине обследуемых было назначено по 400 мг вагинального прогестерона ежедневно, второй группе – пессарий в комбинации с 400 мг вагинального прогестерона. Показатели преждевременных родов составили 16,4% в первой группе и 19,7% во второй группе (p = 0,6). Не было статистически значимых различий в показателях преждевременных родов в сроке <37, <34, <32 и ≤ 26 недель (p=0,55). Показатели родов с низкой массой тела при рождении составили 17,8% и 23,9% соответственно (p=0,36). Показатели преждевременного разрыва плодных оболочек, хориоамнионита, потребности в госпитализации в отделения интенсивной терапии новорождённых и смертности новорождённых были также одинаковы между двумя группами [23].

Мета-анализ рандомизированных исследований, проведенных в Испании, включил в себя 1612 женщин с одноплодной беременностью, у которых в сроке 22–24 недели выявили короткую шейку матки (≤ 25 мм.), у 805 исследуемых установлен акушерский пессарий. Риск преж-

девременных родов в сроке менее 37 недель гестации был ниже у участниц, применявших пессарий (ОР 0,46; 95% ДИ 0,28–0,77). Также применение пессария было связано с более высоким риском появления выделений из влагалища (ОР 2,05; 95% ДИ 1,82–2,31). Не было выявлено существенных различий между группой, применявшей пессарий, и контрольной группой с точки зрения частоты преждевременных родов в сроке < 28 и < 34 недель, среднего гестационного возраста, веса новорождённого, риска развития хориоамнионита, проведения кесарева сечения, а также не выявлено статистически значимого отличия в перинатальных и неонатальных исходах [24].

Мета-анализ Jin XH и соавторов (Китай) оценивал эффективность цервикального пессария в профилактике преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности у беременных женщин с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки. Показано, что цервикальный пессарий не снижает риска спонтанных преждевременных родов <34 недель гестации у женщин по сравнению с группой контроля. Данный мета-анализ также показал, что цервикальный пессарий не предотвращает преждевременные роды на сроках <34, 30, 28 недель беременности и не оказывает существенного неблагоприятного влияния на перинатальную заболеваемость и смертность. Чтобы подтвердить эффективность цервикального пессария в предотвращении преждевременных родов, авторы считают, что необходимо рассмотреть комбинированный метод коррекции включающий в себя как цервикальный пессарий, так и гестагены, по сравнению с применением только гестагенов. Однако не только короткая шейка матки является фактором высокого риска преждевременных родов. Преждевременные роды имеют множество причин, поэтому фундаментальные исследования, изучающие механизмы, лежащие в основе ПР, всё еще необходимы [25].

Для лечения ИЦН возможно использование как монотерапии прогестероном или пессарием, так и их комбинации. Мета-анализ (Канада, 2018), показал, что при исследовании монотерапии спонтанных преждевременных родов в группе с прогестероном увеличивался гестационный возраст при рождении до 34 недель беременности, тогда как в группе с пессарием гестационный возраст был до 37 недель. Также пессарий значительно снижал вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек [26].

В проспективное исследование Mendoza M. (2017 г.) было включено 380 женщин с одноплодной беременностью, у которых в сроке 20–24 недели гестации по данным цервикометрии выявлено бессимптомное укорочение шейки матки (менее 25 мм). Выделили две группы (по 190 женщин) – с пессарием и без пессария. Длина шейки матки в среднем составила 19 мм. В итоге при повторном ультразвуковом исследовании среднее значение длины шейки матки было статистически значимо выше в группе, где использовали пессарий [27].

Авторы Китайского медицинского университета пришли к выводу, что по сравнению с монотерапией вагинальным прогестероном цервикальный пессарий в комбинации с вагинальным прогестероном не снижали риска развития преждевременных родов до 34 недель беременности. Кроме того, цервикальный пессарий и вагинальный прогестерон не имели различий в профилактике преждевременных родов по сравнению с группой, где применялся только пессарий. Однако пессарий и вагинальный прогестерон приводят к увеличению выделений из влагалища, эти выделения могут быть в основном связаны с реакцией вагинальных желез на инородное тело (пессарий) и не оказывают негативного влияния на течение беременности. Эти результаты показывают, что акушерский пессарий и вагинальный прогестерон могут быть неинвазивным, недорогим, эффективным и безопасным подходом для снижения риска преждевременных родов при одноплодной беременности [28]. Также имеются данные о том, что терапия пессарием и вагинальным прогестероном не оказывала значительного эффекта по сравнению с лечением вагинальным прогестероном [29]. Но чаще встречаются данные о том, что комбинированная терапия увеличивала гестационный возраст при рождении и не оказывала негативного влияния на исход как одноплодной, так и многоплодной беременности [30–33].

В одной из последних работ (Pergialiotis V., Греция) сравнивали применение разгрузочного пессария и серкляжа в комбинации с ежедневным введением геля с 80 мг прогестерона у пациенток с ИЦН, диагностированной во втором триместре беременности. Исследователи показали, что количество преждевременных родов было одинаковым в обеих группах, но поступление новорождённых в ОРИТ, а также необходимость в СРАР были более распространены

в группе серкляжа [34]. Самым крупным рандомизированным клиническим исследованием, выполненным на сегодняшний день при одноплодных беременностях, было многоцентровое исследование Nicolaidis КН и др., которое включило в себя выборку из 932 пациенток с длиной шейки матки ≤ 25 мм, установленной в сроке 20–24 недели + 6 дней, разделив их на 465 участниц с пессарием и 467 участниц с выжидательной тактикой. Среди беременных, у которых была короткая шейка матки, постановка пессария не приводила к более низкому уровню спонтанных ранних преждевременных родов в сравнении с выжидательным ведением. Не выявлено существенных различий в показателях перинатальной смертности (3,2% в группе пессария и 2,4% – в контрольной группе, $p=0,42$) и неблагоприятного неонатального исхода (6,7% и 5,7% соответственно); $p=0,55$). Частота появления или повышения количества выделений из влагалища была значительно выше в группе с применением пессария, чем в контрольной группе [35].

Несмотря на низкую распространённость многоплодной беременности (около 2%), на их долю приходится 15% всех ранних преждевременных родов <32 недель. При изучении влияния цервикального пессария на течение многоплодной беременности получены данные о том, что использование пессария не снижает риска развития преждевременных родов при многоплодной беременности и не улучшает перинатальные исходы [36–38]. Например, в ретроспективном исследовании França MS (Бразилия, 2020) проанализировали частоту ПР в двух группах. Первая группа ($n=32$) не отбиралась по длине шейки матки и, соответственно, не получала лечение препаратами прогестерона, также не устанавливался акушерский пессарий (2010–2012 гг.). Женщинам второй группы ($n=25$) проводили цервикальный скрининг и в случае наличия короткой шейки матки (менее 25 мм) назначали препараты прогестерона и производили установку цервикального пессария (2013–2018 гг.). В итоге сделан вывод о том, что между группами не было статистически значимых отличий по числу преждевременных родов в сроке менее 34 недель беременности [39]. Однако в исследованиях Maria Goya, KD Le, Rahana Abd Rahman установка пессария Арабина показана для женщин с многоплодной беременностью и короткой шейкой матки, так как значительно улучшаются показатели

неонатальной выживаемости в сравнении с приёмом вагинального прогестерона [40–42]. Подобные результаты получены и в Нидерландах, где в исследование были включены 813 женщин с многоплодной беременностью. В основной группе (n=403) был установлен акушерский пессарий, в контрольной группе (n=403) – выжидательная тактика. Отмечено снижение частоты родов до 32-й недели и неонатальной смерти, а также улучшение перинатальных исходов в основной группе и экономическая эффективность такой тактики [43].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведённое в больнице Му Дук (Вьетнам 2016–2017 гг.), показало, что цервикальный пессарий и вагинальный прогестерон приводили к одинаковой частоте преждевременных родов до 34 недель беременности у женщин с многоплодной беременностью и длиной шейки матки менее 38 мм. Предварительно определённый анализ подгрупп показал, что женщины с длиной шейки матки 28 мм или менее могут получить больше пользы от цервикального пессария, чем от прогестерона [44]. В самом последнем исследовании группы Marion Groussolles (опубликовано в августе 2022 г.) участвовало 315 женщин с многоплодной беременностью и короткой шейкой матки, в результате между группами, где использовали пессарий, не было статистически значимого отличия в количестве преждевременных родов и неблагоприятных неонатальных исходов по сравнению с группой, где пессарий не применялся [45]. Мета-анализ Limei Zheng (Китай, n=3911) показал, что размещение пессария может немного снизить частоту спонтанных преждевременных родов до 34 недель и увеличить гестационный возраст при многоплодной беременности, но не при одноплодных беременностях [46].

Исследование Norman JE и др., проведённое на базе 57 женских консультаций в Великобритании и Европе, продемонстрировало, что применение цервикального пессария (в рабо-

те применялся акушерский пессарий Арабин) не приводило к статистически значимому снижению преждевременных родов до 34 недель у женщин с короткой шейкой матки в случае многоплодной беременности. В этом исследовании скрининг длины шейки матки проводился в сроке 18–21 неделя у женщин с многоплодной беременностью. В общей сложности 503 женщины с длиной шейки матки ≤ 35 мм были случайным образом распределены на группу, где использовался пессарий в дополнение к стандартному ведению (n = 250, средняя длина шейки матки 29 мм), и группу только со стандартным ведением (n = 253, средняя длина шейки матки 30 мм). Пессарий был установлен до 21 полной недели и удалён между 35 и 36 неделями или с началом родовой деятельности, если роды начинались раньше этих сроков. Первичный акушерский исход, спонтанное начало родов и родов до 34 недель 0 дней беременности присутствовали у 46/250 (18,4%) в группе с пессарием по сравнению с 52/253 (20,6%) без пессария (скорректированное отношение шансов 0,87 [95% ДИ 0,55–1,38], p = 0,54). Первичный неонатальный исход – совокупность мертворождений, неонатальной смерти, перивентрикулярной лейкомаляции, ранней респираторной заболеваемости, внутрижелудочкового кровотечения, некротизирующего энтероколита или доказанного сепсиса от рождения до 28 дней – присутствовал у 67/500 младенцев (13,4%) в группе с пессарием по сравнению с 76/506 (15,0%) без пессария (скорректированное отношение шансов 0,86 [95% ДИ 0,54–1,36], p = 0,50) [47].

Заключение

Таким образом, в результате анализа литературных данных установлено, что вопрос эффективности применения цервикального пессария как в случае одноплодной, так и в случае многоплодной беременности, является дискуссионным и требует дальнейшего углублённого изучения.

Литература:

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва: Минздрав России, 2018. 29 с.
2. Barinov SV, Artymuk NV, Novikova ON, Shamina IV, Tirkaya YI, Belina AA, Lazareva OV, Kadcyna TV, Borisova AV, Stepanov SS, Di Renzo GC. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2071-2079. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1656195>
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finan NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neo-

- natal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-456. <http://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
- Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, Bodeau-Livinec F, Morgan AS, Goffinet F, Marret S, Ancel PY; EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3448. <http://doi.org/10.1136/bmj.j3448>
 - Synnes A, Luu TM, Moddemann D, Church P, Lee D, Vincer M, Ballantyne M, Majnemer A, Creighton D, Yang J, Sauve R, Saigal S, Shah P, Lee SK; Canadian Neonatal Network and the Canadian Neonatal Follow-Up Network. Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(3):F235-F234. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311228>
 - Савельева Г.М., Шалпина Р.И., Панина О.Б., Астраханцева М.М., Спиридонов Д.С. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве. *Российский медицинский журнал*. 2014;20(5):4-8. <http://doi.org/10.17816/rmj38199>
 - Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.Ф., Хаддад Х. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27-37. <http://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>
 - Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):B2-7. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.027>
 - Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;128(1):80-82. <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.10.011>
 - Тетруашвили Н.К., Долгушина Н.В., Баранов И.И., Кан Н.Е. *Истмико-цервикальная недостаточность*. Клинические рекомендации. Москва, 2021. Ссылка активна на 09.11.2022. <https://trmo.ru/wp-content/uploads/2021/10/istmiko-czervikalnaya-ndostatochnost.pdf> Tetruashvili NK, Dolgushina NV, Baranov II, Kan NE. *Istmiko-tservikal'naya ndostatochnost'*. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2021. Available at: <https://trmo.ru/wp-content/uploads/2021/10/istmiko-czervikalnaya-ndostatochnost.pdf>. Accessed: November 9, 2022.
 - Brown R, Gagnon R, Delisle MF. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(12):1115-1127. [http://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30764-7](http://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30764-7)
 - American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2 Pt 1):372-379. <http://doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc>
 - Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(1):CD003253. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003253>
 - Althuisius S, Dekker G, Hummel P, Bekedam D, Kuik D, van Geijn H. Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): effect of therapeutic cerclage with bed rest vs. bed rest only on cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(2):163-167. <http://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00770.x>
 - Queensland Clinical Guidelines. *Preterm labour and birth*. Guideline No. MN20.6-V9-R25. Queensland Health. June 2020. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>. Accessed: November 9, 2022.
 - Goya M, de la Calle M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llurba E, Higuera T, Carreras E, Cabero L; PECEP-Twins Trial Koullali B, van Kempen LEM, van Zijl MD, Naaktgeboren CA, Schuit E, Bekedam DJ, Franssen MTM, Nij Bijvank SWA, Sueters M, van Baal M, de Boer MA, Hooker AB, Hermesen BBJ, Toolenaar TAAM, Zwart JJ, van der Ham DP, van der Made FW, Perfumo F, Martinez de Tejada B, Papatsonis DNM, Huisjes AJM, Scheepers LHCJ, van Hoorn ME, Hasaart THM, Schuitemaker NWE, Vollebregt KC, Müller MA, Evers IM, Post MS, de Boer K, Visser H, Mensing van Charante NA, Langenveld J, Steemers NYC, Mol BWJ, Oudijk MA, Pajkrt E. A multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial to compare a cervical pessary with a cervical cerclage in the prevention of preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth – PC study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):215. <http://doi.org/10.1186/s12884-017-1393-6>
 - Brown R, Gagnon R, Delisle MF; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(12):1115-1127. [http://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30764-7](http://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30764-7)
 - Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5):CD007873. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007873.pub3>
 - Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llurba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E; Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1800-1806. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60030-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60030-0)
 - Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P; Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(23):2317-2324. <http://doi.org/10.1001/jama.2017.18956>
 - Dugoff L, Berghella V, Sehdev H, Mackeen AD, Goetzl L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):573-579. <http://doi.org/10.1002/uog.18908>
 - Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2013;30(4):283-288. <http://doi.org/10.1055/s-0032-1322550>
 - Karbasian N, Sheikh M, Pirjani R, Hazrati S, Tara F, Hantoushadeh S. Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(12):1673-1679. <http://doi.org/10.1111/jog.13138>
 - Pérez-López FR, Chedraui P, Pérez-Roncero GR, Martínez-Domínguez SJ; Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSAY) Project. Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1215-1231. <http://doi.org/10.1007/s00404-019-05096-x>
 - Jin XH, Li D, Huang LL. Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;7:42560. <http://doi.org/10.1038/srep42560>
 - Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(5):556-567. <http://doi.org/10.1111/1471-0528.15566>
 - Mendoza M, Goya M, Gascón A, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz BN, Carreras E, Cabero L. Modification of cervical length after cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(13):1596-1601. <http://doi.org/10.1080/14767058.2016.1216538>
 - Zhuang Y, Li H, Na Q, Yin S, Li N. Prevention of Preterm Birth by Cervical Pessary Combined with Vaginal Progesterone: a Systematic Review and Meta-analysis with Trial Sequential Analysis. *Reprod Sci*. 2022 Mar 29. <http://doi.org/10.1007/s43032-022-00926-x>
 - Liu J, Song G, Meng T, Zhao G. Vaginal progesterone combined with cervical pessary in preventing preterm birth: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(18):3050-3056. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1677596>
 - Yaniv-Nachmani H, Melcer Y, Weiner I, Bar K, Kovo M, Hershko C, Frank Wolf M, Zimerman A, Maymon R. A comparison of arabin cervical pessary and vaginal progesterone versus vaginal progesterone only in twin pregnancy for the prevention of preterm birth due to short cervix. *Harefuah*. 2021;160(1):13-18.
 - Zimerman AL, Neeman O, Wiener Y, Maymon R, Arie H. [First year experience using arabin cervical pessary with intravaginal micronized progesterone for the prevention of preterm birth in patients with mid-trimester short cervix]. *Harefuah*. 2014;153(2):79-82, 127.
 - Melcer Y, Kovo M, Maymon R, Bar J, Wiener I, Neeman O, Pekar-Zlotin M, Zimerman A. Arabin cervical pessary with vaginal progesterone versus vaginal progesterone for preventing preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(20):3439-3444. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1573894>

33. Shor S, Zimmerman A, Maymon R, Kovo M, Wolf M, Wiener I, Bar J, Melcer Y. Combined therapy with vaginal progesterone, Arabin cervical pessary and cervical cerclage to prevent preterm delivery in high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2154-2158. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1659771>
34. Pergialiotis V, Psarris A, Antsaklis P, Theodora M, Papapanagiotou A, Rodolakis A, Daskalakis G. Cervical cerclage vs pessary in women with a sonographic short cervix. *Ultraschall Med.* 2022 Sep 7. <http://doi.org/10.1055/a-1938-6042>
35. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zampridou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Rodriguez Calvo J. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1044-1052. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1511014>
36. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaidis KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):42-65.e2. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.266>
37. Brun S. Pessaire et prématurité spontanée [Cervical pessary and spontaneous preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(10):1324-1336. <http://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.010>
38. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):113-120. <http://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.010>
39. França MS, Hatanaka AR, Andrade Junior VL, Elito Junior J, Pares DBS, Hamamoto TENK, Sarmiento SGP, Mattar R, Moron AF. Cervical Pessary Plus Progesterone for Twin Pregnancy with Short Cervix Compared to Unselected and Non-Treated Twin Pregnancy: A Historical Equivalence Cohort Study (EPM Twin Pessary Study). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(10):621-629. <http://doi.org/10.1055/s-0040-1713806>
40. Goya M, de la Calle M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llurba E, Higuera T, Carreras E, Cabero L; PECEP-Twins Trial Group. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):145-152. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.012>
41. Le KD, Nguyen LK, Nguyen LTM, Mol BWJ, Dang VQ. Cervical pessary vs vaginal progesterone for prevention of preterm birth in women with twin pregnancy and short cervix: economic analysis following randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(3):339-347. <http://doi.org/10.1002/uog.20848>
42. Rahman RA, Atan IK, Ali A, Kalok AM, Ismail NAM, Mahdy ZA, Ahmad S. Use of the Arabin pessary in women at high risk for preterm birth: long-term experience at a single tertiary center in Malaysia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):368. <http://doi.org/10.1186/s12884-021-03838-x>
43. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, de Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9901):1341-1349. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61408-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61408-7)
44. Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD, He YTN, Vu KN, Phan MTN, Le TQ, Le CH, Vuong LN, Mol BW. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):459-467. <http://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003136>
45. Groussolles M, Winer N, Sentilhes L, Biquart F, Massoud M, Vivanti AJ, Bouchghoul H, Rozenberg P, Olivier P, Desbriere R, Chaleur C, Perrotin F, Coatleven F, Fuchs F, Bretelle F, Tsatsaris V, Salomon LJ, Sananes N, Kayem G, Houfflin-Debarge V, Schmitz T, Benoist G, Arnaud C, Ehlinger V, Vayssière C; Groupe de Recherche en Gynecologie Obstétrique. Arabin pessary to prevent adverse perinatal outcomes in twin pregnancies with a short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PESSARONE). *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(2):271.e1-271.e13. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.01.038>
46. Zheng L, Dong J, Dai Y, Zhang Y, Shi L, Wei M, Jin X, Li C, Zhang S. Cervical pessaries for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(10):1654-1663. <http://doi.org/10.1080/14767058.2017.1414795>
47. Norman JE, Norrie J, MacLennan G, Cooper D, Whyte S, Chowdhry S, Cunningham-Burley S, Mei XW, Smith JBE, Shennan A, Robson SC, Thornton S, Kilby MD, Marlow N, Stock SJ, Bennett PR, Denton J; STOPPIT-2 collaborative group. Evaluation of the Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and short cervix (STOPPIT-2): An open-label randomised trial and updated meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(3):e1003506. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003506>

References

1. *The main indicators of maternal and child health, the activities of the service of protection of children and obstetric aid in the Russian Federation.* Moscow: Ministry of Health of Russia; 2018. 29 p. (in Russ).
2. Barinov SV, Artymuk NV, Novikova ON, Shamina IV, Tirskaia YI, Belinina AA, Lazareva OV, Kadcyna TV, Borisova AV, Stepanov SS, Di Renzo GC. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2071-2079. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1656195>
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Waterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-456. <http://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
4. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, Bodeau-Livinec F, Morgan AS, Goffinet F, Marret S, Ancel PY; EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017;358:j3448. <http://doi.org/10.1136/bmj.j3448>
5. Synnes A, Luu TM, Moddemann D, Church P, Lee D, Vincer M, Ballantyne M, Majnemer A, Creighton D, Yang J, Sauve R, Saigal S, Shah P, Lee SK; Canadian Neonatal Network and the Canadian Neonatal Follow-Up Network. Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(3):F235-F234. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311228>
6. Savelyeva GM, Shalina RI, Panina OB, Astrakhantseva MM, Spiridonov DS. The problem of premature delivery in modern obstetrics. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2014;20(5):4-8. (In Russ). <http://doi.org/10.17816/rmj38199>
7. Radzinsky VE, Orazmuradov AA, Savenkova IV, Damirova KF, Haddad H. Preterm labour: an open problem in XXI century. *Kuban scientific medical bulletin.* 2020;27(4):27-37. (In Russ). <http://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>
8. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org. McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):B2-7. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.027>
9. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;128(1):80-82. <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.10.011>
10. Тетрушвили Н.К., Долгушина Н.В., Баранов И.И., Кан Н.Е. *Истмико-цервикальная недостаточность.* Клинические рекомендации. Москва, 2021. Ссылка активна на 09.11.2022. <https://tmo.ru/wp-content/uploads/2021/10/istmiko-czervikalnaya-nedostatochnost.pdf> Tetruashvili NK, Dolgushina NV, Baranov II, Kan NE. *Istmiko-tservikal'naya nedostatochnost'.* Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2021. Available at: <https://tmo.ru/wp-content/uploads/2021/10/istmiko-czervikalnaya-nedostatochnost.pdf>. Accessed: November 9, 2022.

11. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(12):1115-1127. [http://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30764-7](http://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30764-7)
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 Pt1):372-379. <http://doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc>
13. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(1):CD003253. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003253>
14. Althuisius S, Dekker G, Hummel P, Bekedam D, Kuik D, van Geijn H. Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): effect of therapeutic cerclage with bed rest vs. bed rest only on cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(2):163-167. <http://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00770.x>
15. Queensland Clinical Guidelines. *Preterm labour and birth.* Guideline No. MN20.6-V9-R25. Queensland Health. June 2020. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>. Accessed: November 9, 2022.
16. Goya M, de la Calle M, Pratorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llurba E, Higuera T, Carreras E, Cabero L; PECEP-Twins Trial Koullali B, van Kempen LEM, van Zijl MD, Naaktgeboren CA, Schuit E, Bekedam DJ, Franssen MTM, Nij Bijvank SWA, Sueters M, van Baal M, de Boer MA, Hooker AB, Hermesen BBJ, Toolenaar TAAM, Zwart JJ, van der Ham DP, van der Made FW, Prefumo F, Martinez de Tejada B, Papatsonis DNM, Huisjes AJM, Scheepers LHJ, van Hoorn ME, Hasaart THM, Schuitemaker NWE, Vollebregt KC, Müller MA, Evers IM, Post MS, de Boer K, Visser H, Mensing van Charante NA, Langenveld J, Steemers NYC, Mol BWJ, Oudijk MA, Pajkrt E. A multi-centre, non-inferiority, randomised controlled trial to compare a cervical pessary with a cervical cerclage in the prevention of preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth – PC study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):215. <http://doi.org/10.1186/s12884-017-1393-6>
17. Brown R, Gagnon R, Delisle MF; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(12):1115-1127. [http://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30764-7](http://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30764-7)
18. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD007873. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007873.pub3>
19. Goya M, Pratorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llurba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E; Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1800-1806. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60030-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60030-0)
20. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P; Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(23):2317-2324. <http://doi.org/10.1001/jama.2017.18956>
21. Dugoff L, Berghella V, Sehdev H, Mackeen AD, Goetzl L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):573-579. <http://doi.org/10.1002/uog.18908>
22. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2013;30(4):283-288. <http://doi.org/10.1055/s-0032-1322550>
23. Karbasian N, Sheikh M, Pirjani R, Hazrati S, Tara F, Hantoushzadeh S. Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(12):1673-1679. <http://doi.org/10.1111/jog.13138>
24. Pérez-López FR, Chedraui P, Pérez-Roncero GR, Martínez-Domínguez SJ; Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSAY) Project. Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(5):1215-1231. <http://doi.org/10.1007/s00404-019-05096-x>
25. Jin XH, Li D, Huang LL. Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;7:42560. <http://doi.org/10.1038/srep42560>
26. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(5):556-567. <http://doi.org/10.1111/1471-0528.15566>
27. Mendoza M, Goya M, Gascón A, Pratorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz BN, Carreras E, Cabero L. Modification of cervical length after cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(13):1596-1601. <http://doi.org/10.1080/14767058.2016.1216538>
28. Zhuang Y, Li H, Na Q, Yin S, Li N. Prevention of Preterm Birth by Cervical Pessary Combined with Vaginal Progesterone: a Systematic Review and Meta-analysis with Trial Sequential Analysis. *Reprod Sci.* 2022 Mar 29. <http://doi.org/10.1007/s43032-022-00926-x>
29. Liu J, Song G, Meng T, Zhao G. Vaginal progesterone combined with cervical pessary in preventing preterm birth: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(18):3050-3056. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1677596>
30. Yaniv-Nachmani H, Melcer Y, Weiner I, Bar K, Kovo M, Hershko C, Frank Wolf M, Zimmerman A, Maymon R. A comparison of arabin cervical pessary and vaginal progesterone versus vaginal progesterone only in twin pregnancy for the prevention of preterm birth due to short cervix. *Harefuah.* 2021;160(1):13-18.
31. Zimmerman AL, Neeman O, Wiener Y, Maymon R, Arie H. [First year experience using arabin cervical pessary with intravaginal micronized progesterone for the prevention of preterm birth in patients with mid-trimester short cervix]. *Harefuah.* 2014;153(2):79-82, 127.
32. Melcer Y, Kovo M, Maymon R, Bar J, Wiener I, Neeman O, Pekar-Zlotin M, Zimmerman A. Arabin cervical pessary with vaginal progesterone versus vaginal progesterone for preventing preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(20):3439-3444. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1573894>
33. Shor S, Zimmerman A, Maymon R, Kovo M, Wolf M, Wiener I, Bar J, Melcer Y. Combined therapy with vaginal progesterone, Arabin cervical pessary and cervical cerclage to prevent preterm delivery in high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2154-2158. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1659771>
34. Pergialiotis V, Psarris A, Antsaklis P, Theodora M, Papapanagiotou A, Rodolakis A, Daskalakis G. Cervical cerclage vs pessary in women with a sonographic short cervix. *Ultraschall Med.* 2022 Sep 7. <http://doi.org/10.1055/a-1938-6042>
35. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Rodríguez Calvo J. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1044-1052. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1511014>
36. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaidis KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):42-65.e2. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.266>
37. Brun S. Pessaire et prématurité spontanée [Cervical pessary and spontaneous preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(10):1324-1336. <http://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.010>
38. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):113-120. <http://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.010>
39. França MS, Hatanaka AR, Andrade Junior VL, Elito Junior J, Pares DBS, Hamamoto TENK, Sarmento SGP, Mattar R, Moron AF. Cervical Pessary Plus Progesterone for Twin Pregnancy with Short Cervix Compared to Unselected and Non-Treated Twin Pregnancy: A Historical Equivalence Cohort Study (EPM Twin Pessary Study). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(10):621-629. <http://doi.org/10.1055/s-0040-1713806>
40. Goya M, de la Calle M, Pratorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llurba E, Higuera T, Carreras E, Cabero L; PECEP-Twins Trial Group. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):145-152. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.012>
41. Le KD, Nguyen LK, Nguyen LTM, Mol BWJ, Dang VQ. Cervical pessary vs vaginal progesterone for prevention of preterm birth in women with

- twin pregnancy and short cervix: economic analysis following randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(3):339-347. <http://doi.org/10.1002/uog.20848>
42. Rahman RA, Atan IK, Ali A, Kalok AM, Ismail NAM, Mahdy ZA, Ahmad S. Use of the Arabin pessary in women at high risk for preterm birth: long-term experience at a single tertiary center in Malaysia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):368. <http://doi.org/10.1186/s12884-021-03838-x>
 43. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, de Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporcken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9901):1341-1349. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61408-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61408-7)
 44. Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD, He YTN, Vu KN, Phan MTN, Le TQ, Le CH, Vuong LN, Mol BW. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):459-467. <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003136>
 45. Groussolles M, Winer N, Sentilhes L, Biquart F, Massoud M, Vivanti AJ, Bouchghoul H, Rozenberg P, Olivier P, Desbriere R, Chauleur C, Perrotin F, Coatleven F, Fuchs F, Bretelle F, Tsatsaris V, Salomon LJ, Sananes N, Kayem G, Houflin-Debarge V, Schmitz T, Benoist G, Arnaud C, Ehlinger V, Vayssière C; Groupe de Recherche en Gynecologie Obstétrique. Arabin pessary to prevent adverse perinatal outcomes in twin pregnancies with a short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PESSARONE). *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(2):271.e1-271.e13. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.01.038>
 46. Zheng L, Dong J, Dai Y, Zhang Y, Shi L, Wei M, Jin X, Li C, Zhang S. Cervical pessaries for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(10):1654-1663. <http://doi.org/10.1080/14767058.2017.1414795>
 47. Norman JE, Norrie J, MacLennan G, Cooper D, Whyte S, Chowdhry S, Cunningham-Burley S, Mei XW, Smith JBE, Shennan A, Robson SC, Thornton S, Kilby MD, Marlow N, Stock SJ, Bennett PR, Denton J; STOPPIT-2 collaborative group. Evaluation of the Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and short cervix (STOPPIT-2): An open-label randomised trial and updated meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(3):e1003506. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003506>

Сведения об авторах

Марочко Кристина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0003-2832-6638

Парфенова Яна Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0003-2378-9078

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, 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, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)
Вклад в статью: написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации
ORCID: 0000-0001-5570-1988

Беглов Дмитрий Евгеньевич, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0003-3871-5450

Статья поступила: 04.10.2022 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

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

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

ORCID: 0000-0003-2832-6638

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

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

ORCID: 0000-0003-2378-9078

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

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

ORCID: 0000-0001-7014-6492

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

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

ORCID: 0000-0001-5570-1988

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

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

ORCID: 0000-0003-3871-5450

Received: 04.10.2022

Accepted: 28.02.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 613+311.21

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-119-131>

ТЕХНОЛОГИИ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ: ПЕРВИЧНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ, СРАВНЕНИЕ ГРУПП

ГУДИНОВА Ж. В., ДЕМАКОВА Л. В.*

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

Резюме

В публикации представлены материалы по проведению наиболее распространённых, несложных и информативных процедур первичного статистического анализа медицинских данных. Подчеркивается значение непараметрических показателей описательной статистики (медиана, процентиля) и критериев сравнения групп, важность и технология расчётов референсных интервалов, процедур сортировки и ранжирования данных, необходимость использования гистограммы как самостоятельного аналитического инструмента. Выделены этапы анализа данных. Материал иллюстрирован графиками и скриншотами, облегчающими

восприятие текста и самостоятельное освоение статистических процедур в формате ППП Statistica. На рисунках приведены пошаговая инструкция первичного анализа показателей физического развития детей, гистограммы показателей инвалидности детей в регионах России.

Ключевые слова: описательная статистика, анализ данных, гистограмма, процентиль.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Гудина Ж.В., Демакова Л.В. Технологии статистического анализа медицинских данных: первичный анализ данных, сравнение групп. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 119-131. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-119-131>

*Корреспонденцию адресовать:

Демакова Лидия Владимировна, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, E-mail: dlv1210@yandex.ru dlv1210@yandex.ru
© Гудина Ж.В. и др.

LECTURE

STATISTICAL ANALYSIS OF MEDICAL DATA: DESCRIPTIVE STATISTICS AND GROUP COMPARISON

ZHANNA V. GUDINOVA, LIDIA V. DEMAKOVA *

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

For citation:

Zhanna V. Gudina, Lidia V. Demakova. Statistical analysis of medical data: descriptive statistics and group comparison. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 119-131. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-119-131>

*Corresponding author:

Dr. Lidia V. Demakova, 12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation, E-mail: dlv1210@yandex.ru
© Zhanna V. Gudina, et al.

English ►

Abstract

Here we describe the most common and informative procedures for the primary statistical analysis of medical data. We emphasize the importance of using histogram, normality tests, median, percentiles, confidence intervals, ranking procedures, and as analytical tools. The material is illustrated with step-by-step graphical explanation of applying commercially avail-

able software for fulfilling these tasks. The lecture is designed for biomedical students and clinicians.

Keywords: descriptive statistics, data analysis, histogram, percentile.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Несмотря на большой перечень показателей первичного анализа данных, их высокую эффективность в отношении получения новой полезной информации об изучаемом объекте [1-19], используется обычно весьма ограниченный перечень показателей первичного анализа данных или основных статистик – среднее арифметическое, стандартное отклонение, ошибка среднего. Отечественные исследователи обычно игнорируют медиану, процентиля, гистограмму как самостоятельный аналитический инструмент, асимметрию и эксцесс как характеристики распределения. То есть в отсутствие применения всего перечня простых, но информативных инструментов первичного анализа данных, теряется много важных выводов, не говоря уже о решении вопроса о выборе параметрических или непараметрических методов анализа в зависимости от характера распределения данных.

Начиная разбор первичного анализа данных, следует усвоить понятие *типа данных* или показателей: 1) количественные, получаемые при измерениях (например, данные о росте, массе тела, температуре, времени и т. п.), изменяющиеся от 0 до бесконечности, 2) порядковые данные, соответствующие их местам в возрастающем или убывающем порядке (например, это степени болезни – 1, 2, 3, 4 и т.д.), 3) качественные данные, представляющие собой определенные свойства элементов выборки или популяции, которые нельзя измерить (мальчики – девочки, болен – здоров, курит – не курит и т.п.). Следует заранее, перед началом сбора базы данных, решить вопрос о том, каким образом те или иные данные будут собираться. При этом нужно понимать, что порядковые и тем более качественные данные гораздо менее информативны. Всегда следует стремиться к получению количественных данных. Например: молодой или пожилой – это данные качественные либо порядковые (может быть еще категория «зрелый возраст», например). Но лучше всего

в базе данных фиксировать возраст человека в годах (или дату рождения и дату исследования), так как потом можно разделить группу на нужные категории, а вот наоборот сделать нельзя. Кроме того, для порядковых и качественных данных перечень методов статистического анализа ограничен, по сравнению с количественными данными, и значит, получение новых полезных результатов ограничено.

Первичный анализ данных. Статистический анализ количественных данных в медицинских исследованиях начинается, как правило, с оценки распределения и с описательной статистики.

Описательная статистика – комплекс базовых приемов анализа данных вариационного ряда, дающий наиболее общее представление о распределении той или иной характеристики в изучаемой совокупности.

Вариационный ряд – это упорядоченное изображение реально существующего распределения наблюдений в группе по величине признака.

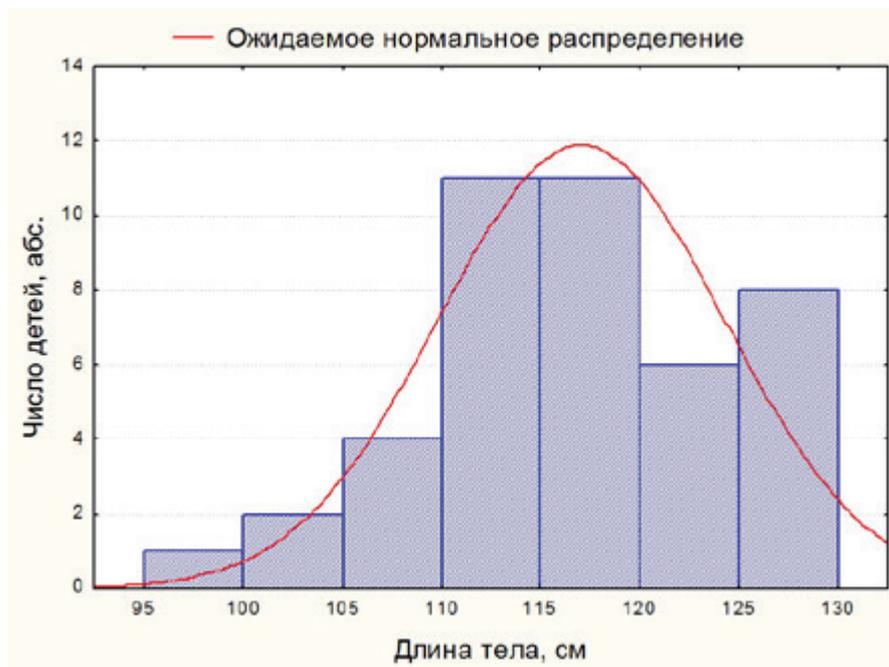
Гистограмма – это график частотного распределения, проще говоря, это столбиковая диаграмма, характеризующая сколько элементов изучаемой совокупности (или наблюдений – детей, животных, регионов), по оси ОУ вошло в тот или иной диапазон значений изучаемого показателя по оси ОХ (**рисунок 1**).

Основные параметры описательной статистики (распределения): среднее арифметическое, ошибка среднего, медиана (срединное значение вариационного ряда), мода (наиболее частое значение ряда), стандартное отклонение (мера варибельности данных в ряду), минимум (минимальное значение в ряду), максимум (максимальное значение в ряду), процентиля, счет (количество членов ряда), доверительный интервал, коэффициент вариации др.

Этапы анализа распределения: 1) расчёт параметров описательной статистики (распределения); 2) графический анализ графика

распределения (гистограммы) с визуальной оценкой смещения центра распределения ряда вправо или влево (асимметрия распределения), вверх-вниз (эксцесс распределения) по отношению к красной линии (рисунок 1 А); 3) рас-

чет критериев нормальности распределения (χ^2 , критерий Колмогорова-Смирнова, W критерия Шапиро-Уилка, значение $p < 0,05$ полученного критерия указывает на значимое отклонение распределения от нормального) (рисунок 1 Б).

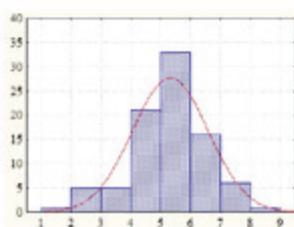


А.

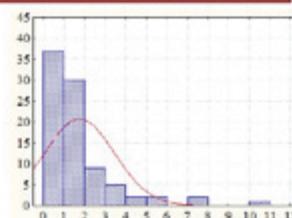
Рисунок 1. Информативная ценность гистограммы (выполнено в пакете прикладных программ Statistica): А – распределение детей-дошкольников по показателю Длина тела, Б – распределение регионов России по показателям инвалидности детей вследствие разных болезней, на 10 тыс. детей, с указанием уровня значимости p полученного критерия Шапиро-Уилка.

Figure 1. Information value of the histogram (made in the Statistica software): А – distribution of preschoolers by body length, Б – distribution of disability indicators across different regions of Russian Federation (per 10,000 children), Shapiro-Wilk test.

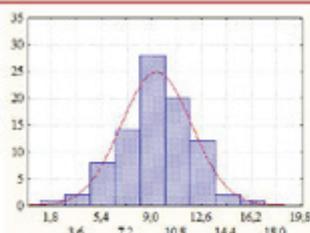
Нормальное распределение ($p > 0,05$)



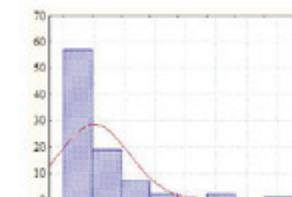
Распределение отличается от нормального ($p < 0,05$)



Новообразования ($p = 0,327$)



Инфекционные и паразитарные болезни ($p = 0,00025$)



Болезни эндокринной системы ($p = 0,50090$)

Отдельные состояния, ...в перинатальном периоде $p = 0,00070$

Б.

Гистограмма. Для оценки распределения существует ряд процедур, в том числе, визуальный анализ гистограммы. Если гистограмма принимает колоколообразную форму («колокол Гаусса»), то распределение данного признака отвечает закону о нормальном распределении, которое в ППП Statistica на графике гистограммы автоматически изображается линией красного цвета (**рисунок 1**). При этом крайние значения показывают редко встречающиеся значения, а при приближении к середине кривой частота встречаемости значений в наблюдаемой группе увеличивается. Это следует понимать так, что людей среднего роста в популяции всегда больше, чем высоких и низких. Однако с другими показателями (например, патологическими сдвигами) так бывает далеко не всегда. Например, распределение массы тела во взрослой популяции всегда будет асимметрично, с более длинной правой ветвью, поскольку крайнее максимальное значение массы тела человека в популяции будет намного больше отличаться от центра распределения по сравнению с крайним минимальным.

Для примера на **рисунке 1А** приведена гистограмма, характеризующее распределение показателей длины тела в группе детей дошкольного возраста. По рисунку можно сделать вывод о том, что распределение признака визуально отличается от нормального (то есть от линии ожидаемого нормального распределения). То есть в дальнейшем следует использовать непараметрические показатели и критерии. Кроме того, гистограмма позволяет получить еще некоторый объем информации:

рост детей в группе колеблется в диапазоне от 95 до 130 см;

наибольшее количество детей (по 11 человек) вошли в два диапазона: от 110 до 115 см и от 115 до 120 см;

довольно много детей имеют максимальные показатели роста (для данной группы): 8 человек вошли в диапазон от 125 до 130 см.

И так далее. Подобная информация может представлять большой интерес, как теоретический, так и практический. Так, можно легко решить вопрос, сколько мебели того или иного номера по ГОСТу¹ следует приобрести для данной группы детей:

¹ *цит. по СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания.*

мебель группы 0 (для детей ростом 850-1000 мм) – 1 комплект,

мебель группы 1 (для детей ростом 1000-1150 мм) – 17 комплектов,

мебель группы 2 (для детей ростом 1150-1200 мм) – 25 комплектов.

На **рисунке 1 Б** распределение регионов России по показателям инвалидности детей вследствие разных болезней. Судя по форме графиков и приведенным показателям уровня значимости p критерия Шапиро-Уилка, нормальное распределение имеют показатели инвалидности детей в регионах России по классам новообразования и болезни эндокринной системы: графики симметричные, с одной медианой в центре распределения, соответствуют линии ожидаемого нормального распределения, $p > 0,05$. Поэтому можно сделать вывод о минимальном воздействии внешних влияний при формировании инвалидности детей по этим болезням. Внешними влияниями здесь могут быть факторы как среды обитания в регионах, так и организационные, такие как показания к определению инвалидности, более или менее четкие. И, напротив, по классам инфекционных и паразитарных болезней и отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде очевидно отличие распределения от нормального: правосторонняя асимметрия, с длинной правой ветвью и с отсутствием левой ветви, высокий эксцесс (высота столбиков диаграммы над линией нормального распределения), $p < 0,05$. В таком случае следует предположить влияние внешних факторов на формирование инвалидности детей вследствие указанных болезней. Следует установить регионы с высокими показателями и задуматься о причинах подобных состояний. Так, на гистограмме Инфекционные болезни² видно, что порядка 70 российских регионов вошли в диапазоны минимальных значений – от 0 до 2 на 10 тыс. Но в одном регионе показатели порядка 10–11 на 10 тыс. детского населения, то есть в 5–10 раз выше, чем в основной массе российских территорий. Подобная ситуация и по классу Отдельных состояний в перинатальном периоде: на большинстве территорий страны (около 80 регионов) показатели очень низкие – 0–2 на 10 тыс., а в одном – 7 на 10 тыс. Явно нужно поставить вопрос о причинах подобных различий.

² *большой частью это туберкулез.*

Следует подчеркнуть, что подобные нюансы распределения практически невозможно (долго, трудно) выявить без графика, анализируя столбики цифр.

Процентили и медиана. Очень важно с точки зрения первичного анализа данных, а особенно для решения задачи разработки референсных интервалов (нормативов), понятие процентилей. *Процентиль (P)* – это одна из числовых характеристик распределения, процентиль делит совокупность на 100 равных частей так, что P0 – это минимальное значение, а P100 – максимальное. Первый процентиль P1 – это такая точка или значение в этой совокупности (считая от меньшего значения вверх), ниже которой находится 1% всех случаев. 50-й процентиль P50 (или медиана) – такая точка или значение, ниже которой находятся 50% всех признаков и т. д. *Дециль* делит совокупность на десять частей (например, третий дециль P30 – это точка, ниже которой находятся 30% случаев), *квантиль* P20 – на пять частей, *квартиль* P25 – на четыре части. Любой из них может быть использован для определения дисперсии вокруг медианы и для определения границ референсных интервалов, хотя децильные (P10 и P90) и квартильные (P25 и P75) ранги наиболее часто встречаются в литературе.

Общеизвестно, что среднее арифметическое, медиана и мода в случае нормального распределения совпадают, а при распределении, отличном от нормального, существенно различаются. Однако, к сожалению, большинство отечественных исследователей для описания центра распределения и вариабельности изучаемого признака используют среднее арифметическое и стандартное отклонение, не углубляясь в изучение характера распределения, что приводит к ошибочным результатам статистического описания данных. Более правильно для описания центра распределения использовать медиану, а для характеристики вариабельности признака – процентили (P10, P25, P75, P90), тем более что медиана более приближается к интуитивному пониманию среднего, чем часто критикуемое среднее арифметическое (особенно часто критикуется уровень средней заработной платы).

Доверительный интервал – параметрический показатель, характеризующий диапазон значений, в котором выборочное среднее M является серединой этого диапазона. Если предположить, что альфа = 0,05, то нужно определить ту часть стандартной нормальной кривой,

которая равна (1 - альфа), или 95 процентам. Это значение равно $\pm 1,96$. Следовательно, доверительный интервал, определяется по формуле: ДИ = $M \pm 1,96 (\delta / \sqrt{n})$, где M – среднее значение совокупности, δ – стандартное отклонение, n – объем выборки (совокупности). В MS Excel доверительный интервал определяется как (M±ДОВЕРИТ).

Коэффициент вариации V – параметрический показатель, позволяющий судить о разбросе данных и степени однородности изучаемой совокупности (когорты, группы). Рассчитывается по формуле: $V = \delta / M * 100\%$, где V – коэффициент вариации, δ – стандартное отклонение, M – среднее значение.

Если коэффициент вариации не превышает 10%, то можно говорить о слабом разбросе, а совокупность считать однородной; пределах 10-30% – разброс средний, совокупность – средняя по однородности. При $V > 30\%$ разброс вариант считают большим, а совокупность неоднородной. В этом случае следует искать причины подобной неоднородности.

На **рисунке 2** приведена пошаговая инструкция первичного анализа базы данных по исследованию физического развития детей.

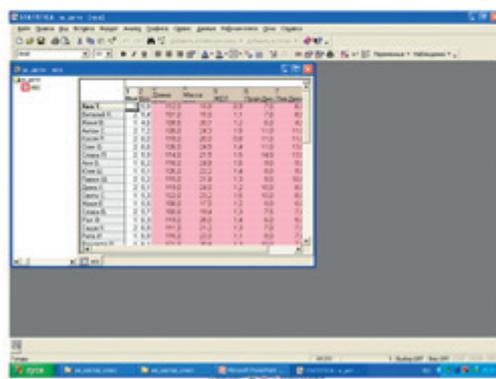
Выводы для дальнейшего анализа по **рисунку 2**: распределение данного показателя отличается от нормального, значит, параметрические критерии использовать нельзя. То есть, для описания данных следует использовать медиану (а не среднее арифметическое) и процентили (а не стандартное отклонение и ошибки среднего). А для сравнения двух независимых групп следует использовать непараметрический критерий Манна-Уитни (а не критерий Т Стьюдента).

Таким образом, описательная статистика обладает самостоятельным значением, так как позволяет не только получить первое, общее представление об изучаемой совокупности, а также решить вопрос выбора параметрических или непараметрических методов дальнейшего анализа данных, но и, в случае исследования какого-то нового показателя (например, артериального давления новорожденного с низкой массой тела), позволяет разработать его референсные интервалы (или границы статистической нормы) в целях последующего использования полученных нормативов на практике. Это достойная задача медицинского научного исследования, но, к сожалению, она редко ставится отечественными исследователями,

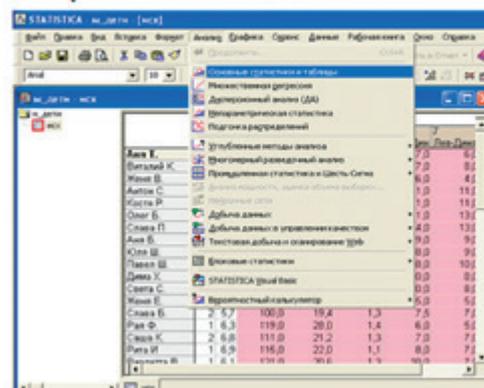
Рисунок 2. Пошаговая инструкция первичного анализа данных в ППП Statistica (описательная статистика) на примере изучения физического развития дошкольников (шаги 1-8).

Figure 2. Step-by-step instructions for analysing sample distribution and descriptive statistics in Statistica software. Example: studying the physical development of preschoolers (steps 1-8).

Шаг 1: открыть файл в программе Statistica



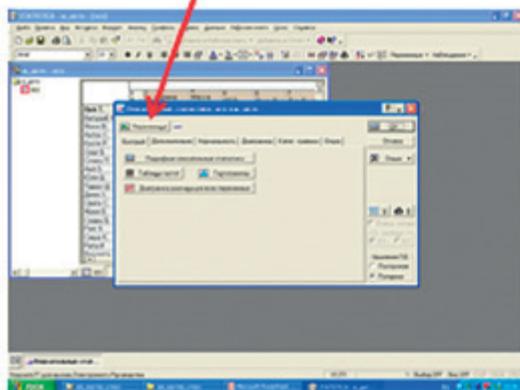
Шаг 2: выбрать в меню Анализ опцию Основная статистика /



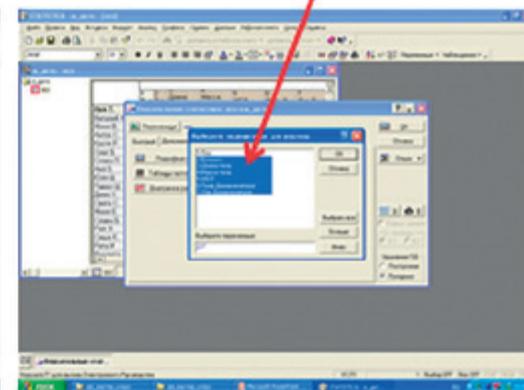
Автор: Ж.В. Гуркина

31

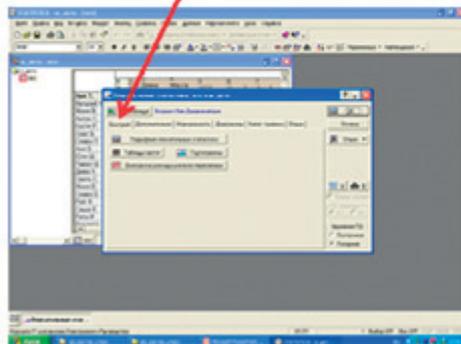
ШАГ 3: выбрать окно Переменные



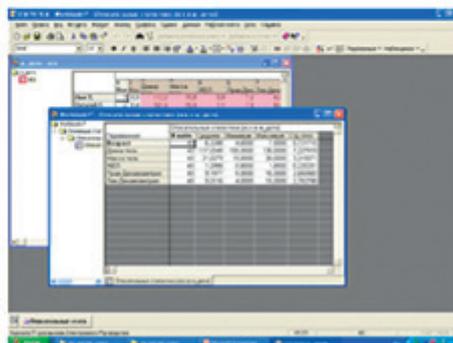
ШАГ 4: в окне Переменные выбрать переменные №№ 2-7



ШАГ 5: выбрать Быстрый (анализ).



ШАГ 6: Машина выдаст вам среднее значение, максимум, минимум, стандартное отклонение по показателям Возраста, Длины тела, массы тела, ЖЕЛ и динамометрии. Проанализировать полученный результат.



ШАГ 6: фрагмент – одним нажатием кнопки в ППП Statistica можно получить огромное количество результатов (43 – это количество детей). В MS Excel такое невозможно: их можно получить только по отдельности. Вот оно – решение наших задач:

1. Определить средние значения показателей физического развития (рост, масса тела и др.)
2. Определить минимальные и максимальные показатели среди детей.

Описательные статистики (исх в м_дети)

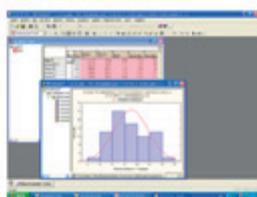
Переменная	Описательные статистики (исх в м_дети)				
	N набл.	Среднее	Минимум	Максимум	Стд. откл.
Возраст	43	6,228	4,6000	7,5000	0,721715
Длина тела	43	117,034	100,0000	130,0000	7,227918
Масса тела	43	21,027	15,0000	30,0000	3,315571
ЖЕЛ	43	1,298	0,8000	1,8500	0,220251
Прав-Динамометрия	43	9,197	5,0000	16,0000	2,650560
Лев-Динамометрия	43	9,011	4,0000	15,0000	2,782788

Затем следует оценить характер распределения данных, чтобы решить вопрос об использовании в дальнейшем параметрики или непараметрики

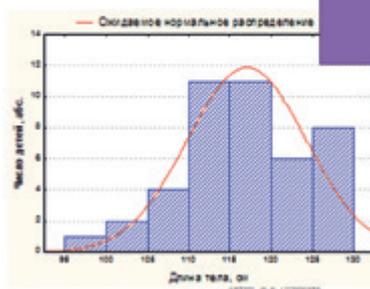
ШАГ 7: выбрать
Нормальность - Критерий
Шapiro-Уилка - Гистограммы



ШАГ 8: проанализировать
полученные результаты и
графики (гистограммы)



ШАГ 8: оценка характера распределения данных длины тела



Вывод: распределение отличается от нормального, асимметрично

возможно, из-за недостаточного знакомства с возможностями и процедурами описательной статистики.

Расчет референсных интервалов. В ходе описания результатов исследования, для того чтобы врач мог применить ваши результаты на практике, следует приводить не $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего), а $M \pm S$ (S – стандартное отклонение). В случае приведения ошибки m такое применение почти невозможно: ведь каждый конкретный человек вовсе не обязан иметь значения, максимально приближенные к средней арифметической. В случае же приведения стандартного отклонения S читатель становится понятно, что в этот интервал входят 68% наблюдений ($P_{84}-P_{16}$).

Расчёты референсных интервалов (или интервалов статистической нормы) проводятся на основании вариационного ряда с распределением показателей от минимального значения до максимального и с учётом от характера распределения (**таблица 1**).

Как видно из **таблицы 1**, в случае нормального распределения для расчёта границ нормы признака следует применить метод сигмальных отклонений (и тогда центром распределения будет среднее значение (M_{cp}), а границы ранговых коридоров будут рассчитываться в стандартных отклонениях (δ). В случае распределения, отличного от нормального, следует применить метод процентилей (и тогда центром распределения будет медиана (Me или P_{50}), а границы ранговых коридоров будут рассчитываться в значениях процентилей (P). На практике в качестве границ референсных интервалов часто применяют $P_{25}-P_{75}$, этот интервал уже, в него входят всего 50% наблюдений, а не 68% как в случае $P_{16}-P_{84}$ (**таблица 1**).

Более распространены в настоящее время референсные интервалы, рассчитанные по методу процентилей, и описываются они таким образом: $Me (P_{25}-P_{75})$ или $Me (P_{25}; P_{75})$, где Me – медиана. Когда авторы игнорируют характер распределения признака и приводят по традиции интервалы параметрические, $M + S$, то нижняя граница такого

Таблица 1.
Границы статистической нормы признака, рассчитанные разными методами.

Table 1.
Reference range of the trait as calculated by different methods.

Номер рангового коридора Number	Границы / Range		Название рангового коридора / Category
	В случае нормального распределения / Normal distribution	В случае распределения, отличного от нормального / Non-normal distribution	
1	$< (M - 2\delta)$	до $P_{2,5}$	Очень низкие значения / Very low values
2	$-1\delta - 2\delta$	$P_{2,5} - P_{16}$	Низкие значения / Low values
3	$M \pm \delta$	$P_{16} - P_{84}$	Средние значения / Average values
4	$+1\delta + 2\delta$	$P_{84} - P_{97,5}$	Высокие значения / High values
5	$> (M + 2\delta)$	выше $P_{97,5}$	Очень высокие значения / Very high values

интервала становится отрицательным значением, ниже 0, чего не может быть по природе явления. Или наоборот, верхняя граница референсного интервала превышает максимально возможное значение признака. Всё это грубые ошибки, не позволяющие использовать полученные результаты.

Процедуры сортировки и ранжирования данных также можно отнести к первичному анализу данных. Они дают представление о том, какой элемент совокупности находится на первом и последних местах в изучаемой совокупности, позволяют построить наглядный график убывания, например, избыточной массы тела у детей в изучаемой совокупности евро-

пейских стран (**рисунок 3**) и т.п. Эти процедуры осуществляются в MS Excel.

По графикам на рисунках 3 можно сделать следующие выводы:

- 1) если по показателям избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Россия находилась в середине списка европейских стран, то среди детей Россия входила в первую десятку стран, это тревожная тенденция;
- 2) во всех странах среди мальчиков уровни избыточной массы тела и ожирения выше, чем среди девочек, и разница нередко была существенной;
- 3) визуально различия по изучаемому признаку здоровья населения (максимум – минимум)

Рисунок 3.
Распространённость избыточной массы тела и ожирения среди населения европейских стран, %: А – взрослое население, лица старше 18 лет, 2014 г.; Б – дети в возрасте 11 лет, 2009/2010 гг. [5].

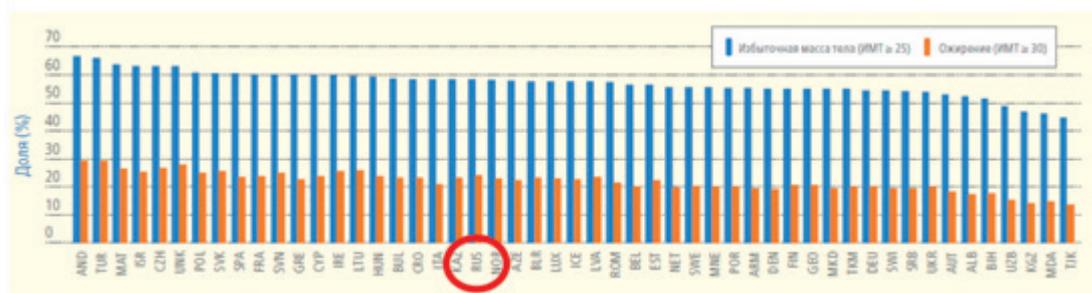


Figure 3.
Prevalence of overweight and obesity among the population of European countries, %: A – adult population > 18 years of age, 2014; B – 11-years-old children, 2009/2010 [5].



между странами более сильно выражены среди детей – почти втрое, тогда как среди взрослых межстрановые различия выражены гораздо менее.

Методы сравнения групп являются классическими и наиболее распространенными в медицинских исследованиях. Сравнение данных с указанием статистической значимости различий – основа статистического анализа данных. Таким образом можно оценивать, насколько случайны различия между группами, следует ли принимать во внимание различия, являются ли они следствием влияния каких-то важных факторов и нужно ли принимать какие-то меры.

Существует масса способов, выбор которых основывается на цели и задачах исследования. Способы сравнения планируются обычно в начале исследования в ходе разработки дизайна исследования. Очень часто в медицинских исследованиях стоит задача сравнения групп (например, основной и контрольной, либо одной и той же группы – до и после лечения). Групп может быть две (two), три и более (multiple). Различают малую (менее 30), среднюю (от 30 до 100) и большую выборку (более 100 испытуемых).

Для выбора критерия сравнения групп важно различать характер выборки. Существуют выборки *независимые*, то есть не связанные между собой (мужчины и женщины, больные и здоровые), и *зависимые*, например, полученные в двух опытах, на одной и той же группе испытуемых (до и после воздействия).

Все критерии основаны на применении т.н. нулевой гипотезы (о том, что различия между группами не значимы, не существенны) и определении её справедливости. Если вероятность получить наблюдаемые или более сильные различия в повторных выборках мала, то нулевая гипотеза отвергается, то есть различия между группами значимы. В медико-биологических исследованиях уровень значимости принимается $p < 0,05$. В особых случаях уровень значимости различий может быть принят как $p < 0,01$. Некоторые авторы выделяют ещё *статистически значимую тенденцию* (при $p = 0,05-0,1$), что позволяет не отвергать важный результат. Распространённая ошибка: в одной публикации в одном случае приводить $p < 0,05$, а в другом – $p < 0,01$ или $p < 0,001$. Уровень значимости принимается единый для всей работы или оговаривается заранее, в каких случаях увеличивается точность исследования. По современным требованиям, при описании полученных результатов в тексте научной работы следует указывать не просто $p < 0,05$, а точное его значе-

ние, например, $p = 0,045$, как выдаёт его аналитическая программа. Формат « $p < 0,05$ » используется в отечественной медицинской науке просто по инерции, с тех давних пор, когда приходилось вручную выбирать уровень значимости в табличных приложениях к руководствам по статистическому анализу данных [10].

Один из основных методов оценки различий между группами – *дисперсионный анализ* основанный на сравнении разброса выборочных средних в группах с разбросом значений внутри группы с помощью дисперсии и расчета критерия F. Разновидностью дисперсионного анализа в случае сравнения двух групп является *t-критерий*, который также имеет варианты – сравнение независимых и зависимых групп. Следует помнить, что широкое распространение t-критерия в отечественных медицинских исследованиях неправомерно, применение этого критерия требует нормального распределения данных и соблюдения ряда других условий, которые в совокупности случаются весьма редко. Тем более, что современные пакеты прикладных программ включают его непараметрические аналоги, использование которых и более корректно, и просто.

Наиболее частые задачи в медицинских исследованиях могут быть решены с помощью следующих непараметрических критериев, основанных на оценке статистической значимости различий между группами:

критерий Краскела-Уоллиса (H) – применяется для сравнения между несколькими независимыми группами, тремя и более (как альтернатива параметрическому дисперсионному анализу, ANOVA);

критерий Манна-Уитни (U) – применяется для сравнения распределений в двух независимых группах наблюдений (например, при сравнении роста мальчиков и девочек), аналог T-критерия Стьюдента;

критерий Вилкоксона (W) – применяется для сравнения двух зависимых групп (до и после воздействия фактора, периода времени, учебного года и проч.).

Все критерии непараметрические, то есть могут применяться без предварительной оценки характера распределения, в чем и состоит их достоинство. Недостаток – они более грубые по сравнению с параметрическими аналогами.

Расчёт этих критериев можно проводить на базе STATISTICA с применением опций Непараметрические методы (критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Уилкоксона). Все опции предпо-

лагают выбор группирующей переменной, а также графический анализ данных (рисунки 4–5).

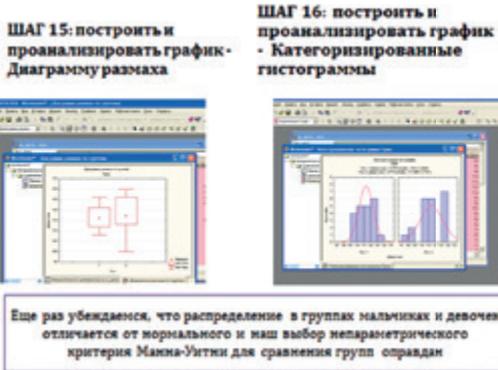
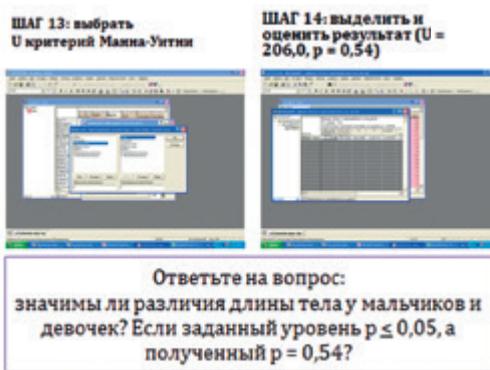
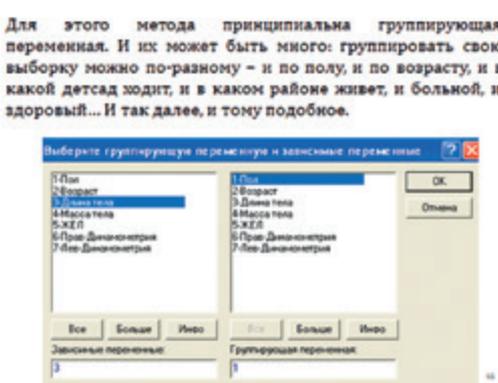
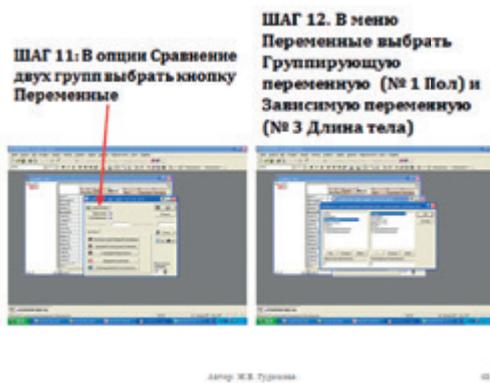
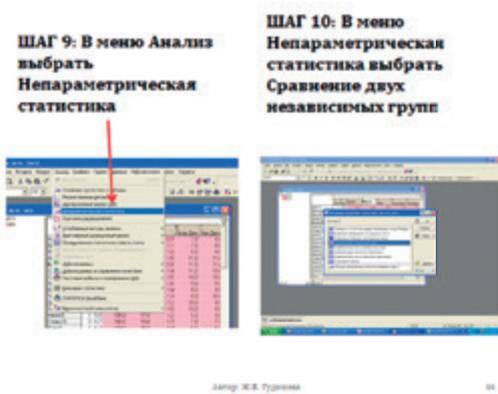
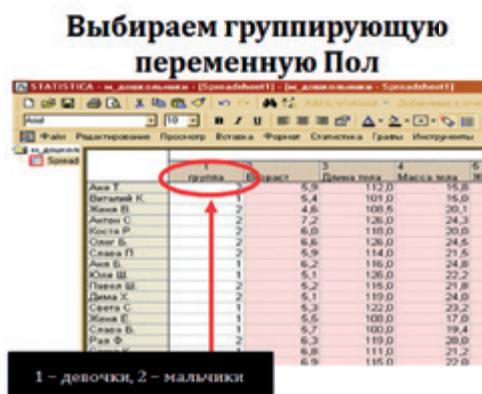
В качестве примера применения критерия Манна-Уитни в гигиенических исследованиях продолжим статистическую обработку базы данных по исследованию физического развития детей. Ранее нами была поставлена задача сравнить длину тела у мальчиков и девочек. Расчёты показывают, что среднее значение роста у мальчиков составляет 117 см, а у девочек – 116 см. На первый взгляд, мальчики выше. Проверим это утверждение на основании определения уровня статистической значимости различий в продолжении пошаговой инструкции (рисунок 2, 4). В начале анализа на базе ППП Statistica следует выбрать группирующую переменную. В нашем случае это качественный

признак, разделение группы детей по полу: 1 – мальчики, 2 – девочки.

Проанализируем графики, полученные в ходе шагов 15, 16 (рисунок 4), – диаграмму размаха (ее еще называют *коробочной диаграммой* или *бокс-диаграммой*) и категоризированную гистограмму. На рисунке 5 приведены окончательные результаты сравнения групп, которые следует приводить в публикации, – или один из графиков, или оба, так как они дают разную информацию. Однако в любом случае по сравнению со столбиковой диаграммой предпочтителен коробочный график – он имеет массу преимуществ при сравнении групп: даёт больше информации, позволяет получить больше выводов и нагляднее показывает отсутствие (наличие) различий между группами.

Рисунок 4. Пошаговая инструкция сравнения групп с помощью критерия Манна-Уитни в ППП Statistica на примере изучения физического развития дошкольников (шаги 9–16).

Figure 4. Step-by-step instructions for comparing groups using Mann-Whitney U-test in Statistica software. Example: studying the physical development of preschoolers (steps 9–16).



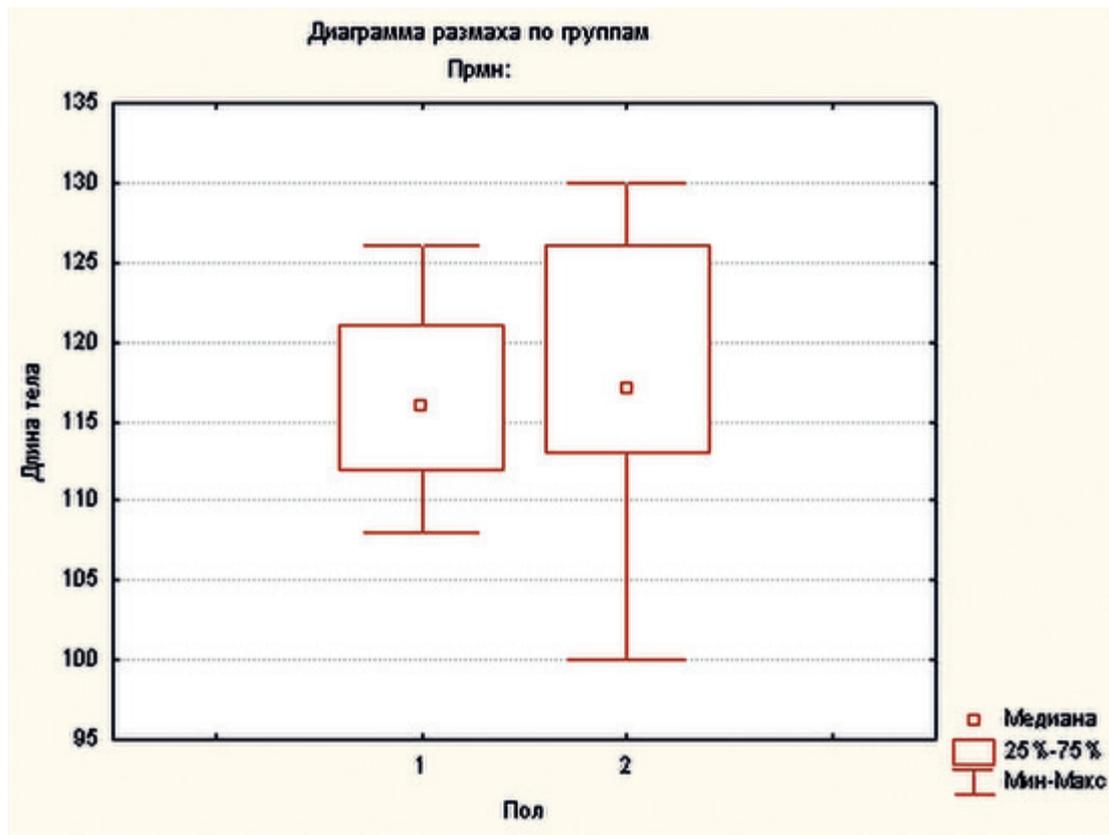
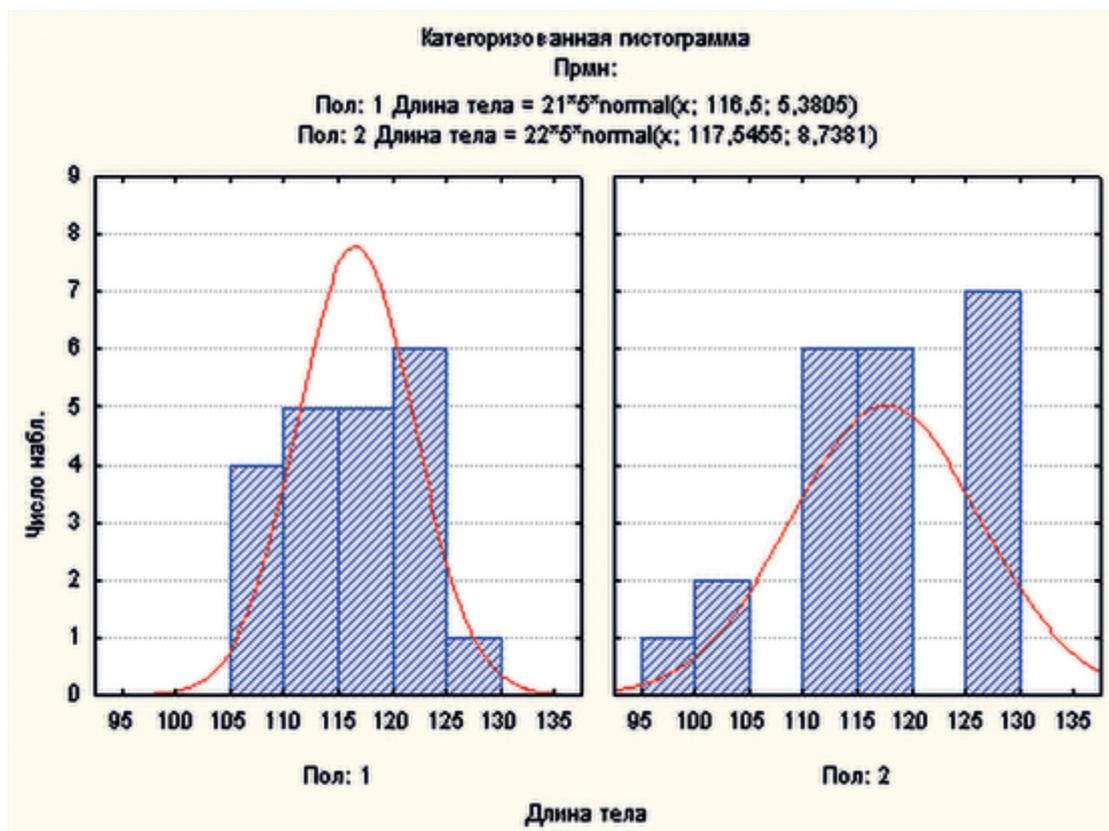


Рисунок 5. Сравнительная характеристика длины тела девочек (1) и мальчиков (2) (критерий Манна-Уитни $U = 206,0, p = 0,54$): А – бокс-диаграмма или диаграмма размаха, Б – категоризованная гистограмма (анализ проведён в ППП Statistica).

Figure 5. Comparison of the body length of girls (1) and boys (2) (Mann-Whitney U-test = 206.0, p = 0.54): A – box plot / span chart, B – histogram.



Итак, сформулируем выводы по рисунку 5:

- в изучаемой группе дошкольников длина тела колеблется от 100 до 130 см, причем у девочек колебания признака менее выражены – от 108 до 127 см (**рисунок 5А**), тогда как у мальчиков – от 100 до 130 см;
- максимальный рост отмечен в группе мальчиков (группа 2 по полу), впрочем, как и минимальный, – то есть размах значений среди мальчиков больше, чем среди девочек;
- в обеих группах распределение признака визуально отличается от нормального – от формы линии на рис. Б, – что предполагает использование непараметрических методов сравнения, например, критерия Манна-Уитни U;
- различия по длине тела между группами мальчиков и девочек статистически незначимы ($U = 206,0, p = 0,54$);
- имеется только статистически незначимая тенденция увеличения длины тела у мальчиков (**рисунок 5Б**), так как наибольшее число наблюдений среди девочек входит в интервал роста 120–125 см – 6 девочек, среди мальчиков – в интервал 125–130 см (7 мальчиков);
- распределение детей по интервалам категоризированной гистограммы на **рисунке 5Б** можно использовать для подбора учебной мебели.

Литература:

1. Боровиков В. *STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере*. СПб.: Питер, 2001. 656 с.
2. Боровиков В.П. *Программа STATISTICA для студентов и инженеров*. 2-е изд. М.: Компьютер-Пресс, 2001. 301 с.
3. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика, 1998. 459 с.
4. Гудинова Ж.В., Жернакова Г.Н., Толькова Е.И. *Дружелюбная статистика: статистический анализ медицинских баз данных: пошаговые инструкции*. Вып. 1. Омск: Изд-во ОмГМА, 2014. 112 с.
5. ВОЗ. *Доклад о состоянии здравоохранения в Европе 2015. Целевые ориентиры и более широкая перспектива – новые рубежи в работе с фактическими данными Целевые ориентиры и более широкая перспектива – новые рубежи в работе с фактическими данными*. 2017. 182 с.
6. *Статистика: учебник*. Под ред. проф. И.И. Елисейевой. М.: ТК Велби, изд-во «Прспект», 2003. 448 с.
7. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. *Прикладная медицинская статистика*. СПб.: Издательство «ФОЛИАНТ», 2003. 432 с.
8. Мерков А.М., Поляков Л.С. *Санитарная статистика: пособие для врачей*. Л.: Медицина, 1974. 384 с.
9. Microsoft. *Справка и обучение по Excel* [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 29.01.2023. <https://support.microsoft.com/ru-RU>
10. Сепетлиев Д. *Статистические методы в научных медицинских исследованиях*. М.: Медицина, 1968. 419 с.
11. Петри А, Сэбин К. *Наглядная статистика в медицине*. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 144 с.
12. Мангейм Д.Б., Рич Р.К. *Политология: Методы исследования*. М.: Изд-во «Весь Мир», 1997. 544 с. Ссылка активна на 29.01.2023. http://grachev62.narod.ru/Mr/Mr_14.html
13. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: Медиасфера, 2006. 312 с.
14. *Социально-гигиенический мониторинг. Анализ медико-демографических и социально-экономических показателей на региональном уровне: Методические рекомендации* [Электронный ресурс]. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2010. 53 с. Ссылка активна на 29.01.2023. <https://docs.cntd.ru/document/902236566>.
15. Гудинова Ж.В., Овчинникова Е.Л., Гегечкори И.В., Толькова Е.И., Жернакова Г.Н. *Социально-гигиенический мониторинг*. Омск: Изд-во ОмГМУ, 2016. 203 с.
16. Гудинова Ж.В., Овчинникова Е.Л., Гегечкори И.В., Толькова Е.И., Жернакова Г.Н. *Социально-гигиенический мониторинг: учебное пособие*. Омск: Изд-во ОмГМУ, 2017. 171 с.
17. Халафян А.А. *STATICA 6. Статистический анализ данных*. 3-е изд. М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. 512 с.
18. *Электронный учебник по статистике компании StatSoft* [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 29.01.2023. <http://www.statsoft.ru>.
19. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов*. Пер. с англ под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2016. 470 с.

References:

1. Borovikov V. *STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere*. St. Petersburg: Peter; 2001. 656 p. (In Russ).
2. Borovikov VP. *Programma STATISTICA dlya studentov i inzhenerov*. 2nd ed Moscow: Komp'yuter-Press; 2001. 301 p. (In Russ).
3. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Moscow: Praktika; 1998. 459 p. (In Russ).
4. Gudina ZhV, Zhenakova GN, Tol'kova EI. *Druzhelyubnaya statistika: statisticheskiy analiz meditsinskikh baz dannykh: poshagovyye instruktsii*. Publ 1. Omsk: Izd-vo OmGMA; 2014. 112 p. (In Russ).
5. WHO. *Report on the state of health in Europe 2015. Targets and a broader perspective – new frontiers in working with evidence*. 2017. 182 p. (In Russ).
6. Eliseeva II, editors. *Statistics: textbook*. Moscow: TK Velbi, izd-vo Prospekt; 2003. 448 p. (In Russ).
7. Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Marinkin VI. *Prikladnaya meditsinskaya statistika*. St. Petersburg: FOLIANT Publishing House, 2003; 432 p. (In Russ).
8. Merkov AM, Polyakov LS. *Sanitarnaya statistika: workbook*. Leningrad: Medicine; 1974. 384 p. (In Russ).
9. Microsoft. *Excel Help* [Electronic resource]. (Russia). Available at: <https://support.microsoft.com/ru-RU>. Accessed: January 29, 2023.
10. Sepetliev D. *Statisticheskie metody v nauchnykh meditsinskikh issledovaniyakh*. Moscow: Meditsina, 1968. 419 p. (In Russ).
11. Petri A. *Naglyadnaya statistika v meditsine*. Translated from englis. VP Leonova. Moscow: GEOTAR-MED, 2003. 144 p. (In Russ).
12. Mannheim JB, Rich RK. *Political science: Research methods*. Moscow: Publishing House The Whole World; 1997. 544 p. (In Russ). Available at: http://grachev62.narod.ru/Mr/Mr_14.html. Accessed: January 29, 2023.
13. Rebrova O.Y. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh*. Primenenie paketa prikladnykh program. Moscow: Mediasphere; 2006. 312 p. (In Russ).
14. *Sotsial'no-gigienicheskiy monitoring. Analiz mediko-demograficheskikh i sotsial'no-ekonomicheskikh pokazateley na regional'nom urovne: Metodicheskie rekomendatsii* [Electronic

- resource]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka; 2010. 53 p. (In Russ). <https://docs.cntd.ru/document/902236566>. Accessed: January 29, 2023.
15. Gudina ZhV, Ovchinnikova EL, Gegechkori IV, Tol'kova EI, Zhernakova GN. *Sotsial'no-gigienicheskiy monitoring*. Omsk : Izd-vo OmGMA; 2016. 203 p. (In Russ).
 16. Gudina ZhV, Ovchinnikova EL, Gegechkori IV, Tol'kova EI, Zhernakova GN. *Sotsial'no-gigienicheskiy monitoring*. Omsk : Izd-vo OmGMA; 2017. 171 p. (In Russ).
 17. Khalafyan AA. *STATISTICA 6. Statisticheskiy analiz dannykh*. 3rd ed. Moscow : OOO Binom-Press; 2007. 512 p. (In Russ).
 18. Electronic textbook on statistics of the company StatSoft [Electronic resource]. (Russia). Available at: <http://www.statsoft.ru>. Accessed: January 29, 2023.
 19. Lang TA, Sesik M. *How to describe statistics in medicine: a guide for authors, editors and reviewers*. Translated from englis VP Leonova. Moscow : Practical Medicine, 2016. 470 p. (In Russ).

Сведения об авторах

Гудинова Жанна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей гигиены, гигиены детей и подростков, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: написание лекции.

ORCID: 0000-0001-6869-6057

Демакова Лидия Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены, гигиены детей и подростков, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Вклад в статью: сбор материала, анализ литературных данных.

ORCID: 0000-0003-1742-7900

Статья поступила: 30.06.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Zhanna V. Gudina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Pediatric Hygiene, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6869-6057

Dr. Lidia V. Demakova, MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Pediatric Hygiene, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation)

Contribution: collected the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-1742-7900

Received: 30.06.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.12-008.313.315-08 "2021/2022"
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-132-142>

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЁМА СЕГМЕНТА ST. ИТОГИ 2021-2022 ГГ.

БАРБАРАШ О.Л., КАШТАЛАП В.В. *

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

Резюме

В статье представлен краткий обзор новых согласительных документов и клинических рекомендаций 2021–2022 гг., посвященных ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъёма сегмента ST. Проанализированы статистические показатели по частоте ОКС в Российской Федерации (РФ). Дан экспертный анализ эффектов пандемии новой коронавирусной инфекции на систему оказания медицинской помощи при ОКС в РФ и непосредственного влияния коронавируса на сердечно-сосудистую систему. Представлены новые данные, касающиеся уточнений к четвёртому универсальному определению инфаркта миокарда от 2018 г.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, реваскуляризация, кардиомаркеры, оценка риска, прогноз, новая

коронавирусная инфекция, двойная антиагрегантная терапия.

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 исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш).

Для цитирования:

Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента St. Итоги 2021–2022 гг. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 132-142. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-132-142>

*Корреспонденцию адресовать:

Кашталап Василий Васильевич, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, E-mail: v_kash@mail.ru
© Барбараш О.Л. и др.

DISCUSSION

NON-ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: RESULTS OF 2021-2022

OLGA L. BARBARASH, VASILIIY V. KASHTALAP *

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

For citation:

Olga L. Barbarash, Vasiliiy V. Kashtalap. Non-ST segment elevation myocardial infarction: results of 2021–2022. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 132-142. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-132-142>

*Corresponding author:

Dr. Vasiliiy V. Kashtalap, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: v_kash@mail.ru
©Olga L. Barbarash and Vasiliiy V. Kashtalap

Abstract

Here we provide a brief overview of current consensus documents and clinical guidelines concerning the management of the patients with acute coronary syndrome (ACS) without ST segment elevation, which have been released in 2021-2022. Further, we consider statistics on ACS in the Russian Federation and discuss an expert analysis of the effects of COVID-19 pandemic on ACS-associated healthcare in Russian Federation, as well as the pathological effects of SARS-CoV-2 on the circulatory system. The fourth universal definition of myocardial infarction (2018) is also clarified according to the recent updates.

Keywords: acute coronary syndrome, myocar-

dial infarction, revascularisation, cardiac markers, risk assessment, prognosis, COVID-19, dual anti-platelet therapy.

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 “Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbid conditions”. There was no funding for this project.

◀ English

Два прошедших года не ознаменовались сенсациями в области новых исследований, посвящённых ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (ОКСбпST). Экспертными документами, определяющими сценарии практической деятельности кардиолога при ведении пациентов с ОКСбпST, в это время были основные положения 4-го универсального определения инфаркта миокарда (ИМ) от 2018 г. [1]; рекомендации экспертов Европейского общества кардиологов, посвященные ОКСбпST, обновлённые в 2020 г. [2]. Для российских кардиологов главным документом явились клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 г. [3].

Единственным экспертным документом, обновлённым ещё в 2021 г. и отражающим особенности инвазивного лечения данной категории пациентов, являются Рекомендации Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца, посвященные вопросам реваскуляризации миокарда при ОКСбпST [4].

Говоря об эпидемиологии ОКС, следует подчеркнуть сохраняющуюся тенденцию к снижению количества зарегистрированных случаев ОКС в России, которая наметилась в «ковидный» 2020 г. В 2020 г., по сравнению с 2019 г., количество эпизодов ОКС снизилось более чем на 100 тыс. Наибольшие изменения в структуре ОКС за эти годы произошли за счёт снижения количества случаев ОКСбпST. Таким образом, в России соотношение ОКСпST/ОКСбпST приблизилось к показателям европейских стран 1:1,9, в то время как в 2019 году эта пропорция

была в пределах 1/2,3 [5]. Так, в 2018 и 2019 годах в РФ с диагнозом ОКС были госпитализированы 531019 и 501238 пациентов соответственно. При этом с ОКСбпST госпитализированы 383644 и 348408 больных, а с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST – 147375 и 152830 пациентов. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) (2020–2021 гг.) с ОКС были госпитализированы 403931 и 397930 пациентов. При этом с ОКСбпST – 260350 и 259179, а с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST – 143381 и 138751 больных соответственно.

Данные по ежегодному показателю госпитализации пациентов с ОКС в период пандемии НКВИ позволяют отметить значимые тренды:

1) значительное снижение количества пациентов с ОКС, госпитализированных в стационары (на 23,3%);

2) преимущественно это реализовалось за счёт значимого снижения пациентов с ОКСбпST (на 29%);

3) незначительная динамика в снижении количества пациентов с диагнозом инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST (на 6%);

4) изменение соотношения случаев госпитализаций пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST/ОКСбпST.

Следует отметить, что такая динамика связана не только с пандемией НКВИ. Так, за последние 5 лет снижение абсолютного числа случаев ОКС в России произошло на 27% и ОКСбпST – более чем на 35%. Следует отметить, что снижение количества случаев ОКС за 5 лет произошло в основном за счёт ОКСбпST низкого риска (клиника болевого синдрома

в груди без изменений по электрокардиограмме и реакции кардиоспецифических маркёров). При этом доля пациентов с ОКС высокого риска осталась практически неизменной. Такая тенденция связана, прежде всего, с использованием более жёстких критериев диагностики ОКС. Таким образом, эффект пандемии НКВИ реализовался в том, что пациентов с ОКСбпST высокого риска в стационарах нашей страны в процентном отношении стало значительно больше, что не могло не сказаться на показателях летальности. Так, выявлено увеличение летальности при ОКСбпST на 48% (2,7% до пандемии НКВИ и 4% в 2020–2021 гг.). При этом эффект эндоваскулярной реваскуляризации сохранил свою значимость, но и в данной группе [ОКСбпST + чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)] за эти годы произошло увеличение показателя летальности на 28,6% (с 1,4% до 1,8%).

Говоря о доступности первичного ЧКВ как основного метода лечения при ОКСбпST в период НКВИ, следует отметить две тенденции: за 2020–2021 гг. наблюдается снижение абсолютного количества выполняемых процедур ЧКВ (на 2,7%, с 87823 до 85472). При этом относительное количество ЧКВ при ОКСбпST повысилось по сравнению с допандемийным периодом (на 37,1% – с 24% до 32,9%), что говорит о том, что большая доля пациентов высокого риска с ОКСбпST с абсолютными показаниями для срочной реперфузии получила оптимальный способ реваскуляризации миокарда.

Обсуждая новости в разделе ОКС, прежде всего, следует вспомнить одну из важных инициатив европейских экспертов, посвящённую стандартизации принципов оказания помощи пациентам с ОКС, а также пациентам, подвергаемым ЧКВ. К сожалению, до сих пор отсутствуют чёткие стандарты оказания помощи этой категории пациентов, что нарушает оценку качества оказания помощи, анализ эффективности различных методов оценки риска и профилактики осложнений в различных клиниках и странах.

В цитируемом документе [6], в большей степени опираясь на регистры ОКС Швеции и Великобритании, европейскими коллегами предложены 64 обязательных показателя для оценки качества оказания помощи при ОКС и 84 – для ЧКВ. Ведение подобного регистра с автоматической фиксацией и оценкой индикаторных показателей качества позволит сравнивать

различные клиники и страны, оценивать динамику улучшения подходов к оказанию специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с ОКС.

Для практикующего врача необходимо очень чётко акцентировать внимание на необходимости правильно использовать критерии диагноза инфаркта миокарда у пациентов с ОКСбпST [7]. Краеугольным камнем в диагностике этого патологического состояния является динамическая оценка биомаркёров повреждения миокарда, укладываемаяся в проявления феномена острого повреждения миокарда в сочетании с признаками острой ишемии миокарда согласно 4-му универсальному определению [1].

В связи с этим особого внимания заслуживает экспертный документ Международной федерации клинических биохимиков, посвящённый вопросам оценки ключевых биомаркёров повреждения миокарда – тропонинов. Авторы публикации обращают внимание на необходимость строго соблюдать все алгоритмы диагностики инфаркта миокарда в аспекте применения высокочувствительных тропонинов (вЧТ), поскольку даже незначительное отклонение от стандарта определения верхней границы нормы показателя будет сказываться на количестве выявленных случаев инфаркта миокарда [8]. К сожалению, в настоящее время, с учётом большого разнообразия используемых в клинической практике реактивов для оценки тропонинов, очень сложно сопоставлять их значения, оценённые в различных регионах и странах. В цитируемом документе представлено 7 основных позиций, позволяющих повысить диагностическую точность анализа. Главный из таких аспектов – определение в каждой клинике «своего» верхнего уровня нормы тропонинов, основанного на анализе большой популяции здоровых лиц различного возрастного, гендерного и этнического состава, свойственного данному региону [8].

С этим документом перекликается и мнение европейских кардиологов, представивших свою позицию по поводу использования фракции МВ креатинфосфокиназы (КФК) с целью диагностики инфаркта миокарда. Они назвали свою статью «приятным прощанием при выходе на пенсию теста оценки МВ КФК» и представили 7 причин, которые заставляют отказаться от использования фракции МВ КФК [9]. Главный вывод этой публикации заключается в том, что в настоящее время трудно определить

клинические сценарии, в которых МВ КФК может быть полезен. Это повышает цену диагностики случаев инфаркта миокарда, но не добавляет клинической пользы при ведении пациентов с ОКС. Важно отметить, что именно вЧТ являются «золотым стандартом» диагностики повреждения миокарда [10].

За последние два года не произошло особых изменений в принятых подходах к оценке ишемического и геморрагического риска при ОКСбпСТ. Шкала GRACE сохраняет своё первенство в оценке ишемического риска и используется для обоснования агрессивности медикаментозного и инвазивного подходов к ведению пациентов с ОКС [11]. Однако и в этом вопросе есть определённые нюансы. С одной стороны, в современных руководствах по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями заявляется о том, что помощь пациентам как с острыми, так и с хроническими состояниями должна быть оказана одинаково как мужчинам, так и женщинам, а также представителям различных этнических групп [2]. Вместе с тем, в последний год все больше акцентов расставляется в отношении особенностей диагностики, оценки риска и ведения пациентов различного пола и представителей различных этнических сообществ.

Исследование канадских ученых, оценивших прогноз с использованием шкалы GRACE более чем у 320 тысяч пациентов с ОКСбпСТ в период с 2010-го по 2017 год (из них 26 976 – этнические меньшинства), позволило прийти к выводу, что оценка риска с помощью шкалы GRACE обеспечивает эффективное прогнозирование госпитальной летальности, однако для представителей этнических меньшинств она завышает такой риск и в целом для них она хуже валидирована (поскольку в оригинальном регистре GRACE представителей этих групп населения было меньшинство либо не было вовсе) [12]. Эта проблема крайне актуальна для многонациональной российской популяции пациентов.

Продолжается дискуссия и в отношении сроков лечения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) при ОКС с позиции соотношения рисков ишемических и геморрагических событий [13]. Для российских пациентов, несмотря на очевидные преимущества длительной терапии и существующие возможности льготного лекарственного обеспечения, это крайне актуально, поскольку, с одной стороны, достаточно

много пациентов с ОКС характеризуются недооценённым риском развития геморрагических событий и требуют сокращения времени приема ДАТТ, с другой стороны, в реальной клинической практике риски геморрагических осложнений врачами часто «завышаются», и пациент лишается возможности эффективной пролонгированной ДАТТ, направленной на улучшение прогноза после ОКС. В силу этого актуальной является валидация на региональных выборках существующих шкал оценки риска геморрагических осложнений (PRECISE-DAPT прежде всего) [14].

Неоднозначной в клинической практике остается позиция в отношении выбора у пациентов с ОКСбпСТ оптимальных сроков старта двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота + ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов). Несмотря на то, что раннее назначение ДАТТ, то есть сразу после установления клинического диагноза ОКС, может предотвратить прогрессирование коронарного тромбоза, снижая риск дальнейших ишемических событий миокарда и улучшая результаты коронарного вмешательства, оно также может увеличить риск развития кровотечений. Иными словами, существует противоречие: с одной стороны, современные рекомендации по ведению ОКС декларируют необходимость раннего назначения ДАТТ с целью ограничения ишемического риска, с другой стороны, рутинно не рекомендуется старт ДАТТ до оценки результатов коронарной ангиографии (с возможным выходом на реваскуляризацию миокарда с помощью коронарного шунтирования, при этом назначенная ДАТТ увеличит сроки выполнения открытой коронарной реперфузии).

Действительно, последние экспертные документы Европейского общества кардиологов (ESC) по ОКСбпСТ изменили позицию выбора сроков начала терапии ингибиторами P2Y₁₂ у пациентов с планируемым ранним инвазивным лечением – по мнению европейских экспертов, следует избегать раннего назначения ДАТТ в качестве рутинной стратегии у пациентов с ОКСбпСТ, что значительно снижает геморрагический риск [2]. Это особенно актуально в клиниках, имеющих альтернативный способ экстренной открытой реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование). Кроме того, подход по избирательному раннему назначению ДАТТ позволит снизить необоснованный риск геморрагических осложнений у экстренных пациен-

тов, не имеющих отношения к ОКС (например, при расслаивающей аневризме аорты), которые поступают в клинику с «рабочим» диагнозом ОКС и требуют дифференциальной диагностики и экстренной открытой хирургии.

Безусловно, доказательная база такого подхода очень слабая, что является серьёзным ограничением. Она сформирована на результатах двух рандомизированных клинических испытаний, одно из которых не было специально предназначено для оценки роли раннего лечения пациентов с ОКСбпСТ с помощью ДАТТ. Напомним, исследование ACCOAST, сравнивавшее раннее (назначение ДАТТ на догоспитальном этапе) и отложенное (назначение пациенту второго антиагреганта на столе в рентгеноперационной по результатам проведения коронарографии) назначение прасугрела у пациентов с ОКСбпСТ, у которых планируется ЧКВ, не показало клинической пользы от раннего начала терапии прасугрелом, но при этом продемонстрировало повышение числа кровотечений при ранней стратегии [15]. Второе исследование – ISAR-REACT 5 – открытое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность тикагрелора (с ранним назначением) и прасугрела (назначение пациенту второго антиагреганта на столе в рентгеноперационной по результатам проведения коронарографии) у пациентов с ОКСбпСТ, показало определённые преимущества прасугрела в отношении профилактики ишемических событий [16]. Однако это исследование, наряду с другими известными ограничениями, не было специально разработано для сравнения раннего и отсроченного старта ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, поэтому к интерпретации его результатов необходимо подходить очень осторожно.

С позиции пробелов в доказательной базе интересен систематический обзор и мета-анализ исследований, оценивающих эффективность и безопасность раннего и отложенного старта ДАТТ при ОКСбпСТ [17]. В анализ вошли 9 исследований с включением 40 тысяч пациентов со стартом ДАТТ (аспирин + клопидогрел/тикагрелор/прасугрел) либо до, либо после проведения коронарографии. По результатам анализа определились «лучшие» и «худшие» стратегии лечения с позиции эффективности и безопасности. Главным выводом этого анализа явилось утверждение о том, что самая эффективная стратегия в снижении крупных сердечно-сосудистых событий (MACE) – от-

сроченное назначение прасугрела в составе ДАТТ (то есть, после выполнения коронарографии). Самое худшее с той же позиции – раннее лечение клопидогрелом. Раннее лечение прасугрелом и тикагрелором в снижении риска ишемических событий оказалось эффективнее, чем лечение клопидогрелом в составе ДАТТ. Раннее лечение прасугрелом характеризовалось более высоким риском развития кровотечений, чем раннее назначение тикагрелора. С позиции же риска кровотечений самая худшая стратегия – раннее лечение прасугрелом в составе ДАТТ (до проведения коронарографии), самая лучшая по безопасности стратегия – отсроченное лечение клопидогрелом. С позиции снижения показателей смертности отсроченное лечение прасугрелом и раннее лечение тикагрелором были связаны с самым значительным снижением риска смерти от всех причин по сравнению с ранним лечением клопидогрелом.

Очевидно, что самая разумная стратегия в отношении пациента с ОКСбпСТ в настоящее время – это тщательная оценка профиля ишемического и геморрагического рисков, а также ответственный выбор сценария использования ДАТТ в соответствии с терапевтическими целями и коморбидным фоном больного.

Тем не менее, нельзя полностью исключать раннее назначение ДАТТ при ОКСбпСТ. Такой подход может быть актуален для пациентов, у которых коронарография будет отложена на несколько дней по клиническим или логистическим причинам (не связанным с кровотечением). В таких ситуациях ранний старт ДАТТ в составе ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора может быть разумной опцией. Однако и отсроченное назначение ДАТТ не может быть однозначно принято только в пользу прасугрела. У пациентов высокого геморрагического риска препаратом выбора вполне может быть и клопидогрел.

Вопросам сравнения антиагрегантов в лечении пациентов с ОКС в отношении коронарной микроциркуляции посвящено исследование американских кардиологов [18]. Известно, что микроциркуляторная дисфункция – важный маркёр отдалённого прогноза при ЧКВ, в том числе и для пациентов с ОКСбпСТ. В проспективном рандомизированном двухцентровом исследовании сравнили влияние тикагрелора и клопидогрела на показатели коронарного микрососудистого кровообращения. Было показано, что предварительная терапия тикагре-

лором по сравнению с клопидогрелом сопровождалась не только улучшением показателей коронарного микрососудистого кровообращения до процедуры ЧКВ, но и оптимальным сохранением коронарной микрососудистой функции сразу после ЧКВ. Кроме того, в группе тикагрелора лучше был индекс микроваскулярной резистентности в зоне инфарктсвязанной коронарной артерии. Подобные преимущества тикагрелора авторы связывают с его способностью быстрее и эффективнее ингибировать повышенную активность тромбоцитов в зоне инфарктзависимой коронарной артерии, предотвращая дистальную микрососудистую эмболизацию и подавляя активность воспаления, что делает тикагрелор препаратом выбора в составе ДАТТ для лечения ОКС во многих клинических ситуациях.

Важной проблемой современной кардиологии является соблюдение высокой приверженности пациентов к назначенной терапии, что особенно актуально для антитромботического лечения. ДАТТ, наряду с агрессивной липид-снижающей терапией и парентеральными антикоагулянтами, играет ключевую роль в лечении больного с ОКС. Несоблюдение режима такой терапии связано с высоким риском развития МАСЕ [19]. Некомплаентность пациента к ДАТТ может реализоваться через различные типовые клинические сценарии: неспособность инициировать, осуществлять или пролонгировать терапию в течение назначенного врачом срока. В статье канадских авторов, оценивающих различные траектории приверженности пациентов к ингибиторам P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, с позиции прогноза приведены результаты когортного исследования около 13 тысяч больных, выписанных из стационаров после проведения ЧКВ в связи с ОКС. Выявлено пять траекторий приверженности: постоянное несоблюдение принципов терапии с ранних сроков ОКС (11,0%), быстрое прекращение приёма ДАТТ (7,7%), отсрочка начала терапии (6,0%), постепенное снижение приверженности в виде изменения кратности приёма и дозы (20,5%). Были пациенты и с высокими показателями приверженности (54,8%). По сравнению с высокой приверженностью, быстрое прекращение ДАТТ (ОР = 1,23) и отсроченное начало (ОР = 1,41) характеризовались более высокой частотой развития МАСЕ в общей когорте больных, в то время как раннее прекращение ДАТТ было связано с более вы-

сокой частотой развития МАСЕ только в подгруппе больных с имплантированными стентами с лекарственным покрытием. Однако за бортом этого анализа оказались причины прекращения ДАТТ, причинно-следственная связь между кровотечением и неприверженностью, а также оценка препаратов среди ингибиторов функции тромбоцитов, которые наиболее часто подвергаются необоснованной отмене. Проведение аналогичных исследований в разных географических районах также может быть полезным для оценки влияния социально-экономических факторов на показатели приверженности к ДАТТ.

Позиция современных европейских рекомендаций по ведению пациентов с ОКСбпST определяет приоритет раннего инвазивного лечения в сроки до 24 часов и 2 часов у пациентов высокого и очень высокого ишемического риска. У пациентов с подтверждённым с помощью динамического наблюдения и неинвазивной визуализации низким риском осложнений предполагается алгоритм ведения, принятый для пациентов со стабильными формами ИБС и ранняя выписка из стационара [2, 20].

Последние обновленные американские рекомендации по реваскуляризации миокарда в разделе, посвящённом ОКСбпST, подтверждают актуальность таких положений. Однако в реальной жизни далеко не все позиции этих рекомендаций легко исполняются. В 2020 г. только 30% больных с ОКСбпST подвергались инвазивному ведению с применением ЧКВ, в группе пациентов с ОКСбпST высокого и очень высокого риска применение ЧКВ составило 48% (при 100%-й необходимости у этих больных ранней эндоваскулярной реваскуляризации миокарда) [5]. Российских данных о количестве пациентов с ОКСбпST высокого и очень высокого риска, кому ЧКВ была проведена в первые 2 часа от поступления в стационар, нет.

Однако имеются данные зарубежных коллег. В общенациональном регистре (25 крупных клиник) израильских кардиологов [21], опубликованном в 2022 г., среди пациентов ОКСбпST, классифицированных как пациенты очень высокого риска, только 6,4% прошли ЧКВ в диапазоне до 2 часов (в соответствии с современными руководящими принципами), в то время как большинство из них (61,5%) прошли позднее ЧКВ. Кроме того, среди пациентов с высоким риском только 43,9% прошли немедленное или раннее ЧКВ, в то время как у 56,1% пациентов

выполнено отсроченное ЧКВ. Эти выводы демонстрируют большой разрыв между идеалом клинических рекомендаций и ежедневной клинической практикой. Есть несколько объяснений этим результатам. Во-первых, отсутствие убедительных доказательств эффективности ранней инвазивной стратегии ведения в рамках рандомизированных клинических исследований, что может накладывать отпечаток на принятие решений о целесообразности экстренного проведения вмешательства при ОКСбпСТ в рамках рутинной стратегии. Следует напомнить, что пациенты с очень высоким риском, как правило, исключались из исследований. Следовательно, рекомендация для немедленного выполнения ЧКВ у таких пациентов (класс IC – согласованное мнение экспертов) в значительной степени основана на том факте, что больной при этом получит несомненную пользу в отношении профилактики MACE, поскольку у таких же пациентов с вынужденной консервативной тактикой лечения чаще реализуется плохой исход заболевания. Кроме того, следует признать, что клинические исследования, оценивающие эффективность ранней инвазивной стратегии при ОКСбпСТ, имели очень большой диапазон времени проведения ЧКВ и не ограничивались временем до 24 часов [22]. Во-вторых, ещё одним объяснением неисполнения клинических рекомендаций в реальной практике может быть режим работы интервенционных команд, который не предполагает работу 24/7 во всех центрах, либо возникает ситуация, когда экстренная помощь одной бригадой по дежурству преимущественно оказывается пациентам с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, а вмешательства при ОКСбпСТ откладываются. Ещё одним спорным моментом является результат приведенного израильского регистра ОКС, где исследователи не получили различий по частоте MACE среди пациентов с экстренным и отсроченным вмешательством, даже имеющих высокий ишемический риск. По всей видимости, своевременное назначение агрессивной медикаментозной терапии при неокклюзирующем коронарном атеротромбозе значительно снижает риск развития крупноочагового осложненного инфаркта миокарда, даже при отсроченном выполнении коронарного вмешательства. В любом случае эти результаты ставят вопрос о необходимости проведения специального рандомизированного клинического исследования, которое бы убе-

дительно ответило на вопрос о преимуществах ранней инвазивной стратегии ведения пациентов с ОКСбпСТ высокого риска над стратегией отсроченного вмешательства.

Ещё один немаловажный итог пандемии НКВИ – это углубление знаний учёных и практикующих врачей о механизмах повреждающего действия вирусной частицы SARS-CoV-2 в отношении атеросклеротической бляшки, кардиомиоцитов и гемодинамической стабильности пациентов с коморбидностью ОКС + НКВИ [23, 24]. Несомненно, SARS-CoV-2 оказывает многокомпонентное действие и на эндотелий (классический эндотелиоз реализуется именно при НКВИ) [25, 26], и на миокард (во время пандемии увеличилось количество случаев инфарктоподобных повреждений миокарда за счет прямого повреждающего действия вируса на миокард даже со специфическими изменениями по электрокардиографии) [27]. Цитокиновый «шторм», ассоциирующийся с тяжёлым течением НКВИ, также характеризуется рядом негативных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы: кардиодепрессивным, повышением риска дестабилизации атеросклеротической бляшки с атеротромбозом, гиперкоагуляционным синдромом [28, 29]. При этом склонность пациентов со средним и тяжёлым течением НКВИ к гиперкоагуляции может потребовать пролонгирования назначения антикоагулянтов в госпитальном периоде лечения [30–32]. Отмечен эффект НКВИ и в отношении ухудшения параметров липидограммы у пациентов с ИБС [33], что требует усиления липидснижающей терапии для уменьшения риска прогрессирования атеросклероза [34]. Значимым эффектом пандемии НКВИ был и в отношении системы оказания медицинской помощи при хронических неинфекционных заболеваниях. Пандемия привела к изменению существующих схем маршрутизации пациентов и отказу от привычного очного патронажа хронических больных медицинскими специалистами, занятыми борьбой с пандемией [24]. В этой связи эффекты пандемии будут проявлять себя ещё в течение достаточно продолжительного времени в виде ухудшения статистических показателей заболеваемости и смертности от БСК, что уже требует от региональных систем здравоохранения принятия экстраординарных мер для повышения доступности для пациентов программ первичной и вторичной профилактики [35, 36]. Однако есть и определённый по-

зитивный эффект пандемии НКВИ – активное внедрение дистанционных и цифровых технологий мониторинга за пациентами, управления риском, дистанционные телеконсультации врачей и специалистов федеральных центров в случае тяжелого и нетипичного течения заболеваний [37]. Следует отметить, что в Кузбассе в период 2020–2021 гг. не был нарушен ни один алгоритм маршрутизации пациентов с ОКС, разработанный в допандемийный период. Экстренная помощь оказывалась всем пациентам с ОКС согласно принятым рекомендациям, в том числе и коморбидным пациентам с ОКС + НКВИ. Специалисты Кузбасского кардиологического центра, занимающиеся ведением пациентов с ОКС, сумели организовать эффективные и эпидемиологически безопасные алгоритмы оказания высокотехнологичной медицинской помощи всем поступающим больным с ОКС, что можно назвать основным достиже-

ем пандемийного периода. В период постпандемийного развития важно сохранить преемственность различных этапов оказания медицинской помощи больным с ОКС, обеспечить их доступность для пациентов и пользоваться в реальной клинической практике всеми современными достижениями медицины на основе действующих клинических рекомендаций.

Заключение

Таким образом, проблема острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST сохраняет свою актуальность в постпандемийный период времени в отношении дальнейшего поиска оптимальных алгоритмов диагностики, медикаментозного и инвазивного ведения пациентов для максимально эффективного снижения риска развития неблагоприятных исходов.

Литература:

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
3. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алесян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):149-202. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>
4. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>
5. Алесян Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М., Ганюков В.И. Ревазкуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016–2020 гг. *Кардиология*. 2021;61(12):4-15. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1879>
6. Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP); Association for Acute CardioVascular Care (ACVC); European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); EURObservational Research Programme (EORP); ESC Patient Forum; ESC Working Group on Thrombosis and ESC Committee for Young Cardiovascular Professionals; Batra G, Aktaa S, Wallentin L, Maggioni AP, Ludman P, Erlinge D, Casadei B, Gale CP. Data standards for acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: the European Unified Registries for Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart). *Eur Heart J*. 2022;43(24):2269-2285. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac133>
7. Барбараш О.Л., Кашгалап В.В. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. Фокус на инфаркт миокарда 2-го типа. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(4):73-82.
8. Aakre KM, Saenger AK, Body R, Collinson P, Hammarsten O, Jaffe AS, Kavsak P, Omland T, Ordonez-Lianos J, Apple FS. Analytical Considerations in Deriving 99th Percentile Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: Educational Recommendations from the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem*. 2022;68(8):1022-1030. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac092>
9. Jaffe AS, Lindahl B, Giannitsis E, Mueller C, Cullen L, Hammarsten O, Mockel M, Mair J, Krychtiuk KA, Huber K, Mills NL, Thygesen K. ESC Study Group on Cardiac Biomarkers of the Association for Acute CardioVascular Care: A fond farewell at the retirement of CKMB. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2260-2264. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1079>
10. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2021;17(11):e875-e887. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00426>. Erratum in: *EuroIntervention*. 2022;17(17):e1366
11. Dönmez E, Özcan S, Tuğrul S, Ziyrek M, İnce O, Nar Sagir G, Baran Yavuz M, Gungor B, Okuyan E, Sahin I. Prognostic value of GRACE risk score in patients hospitalized for coronavirus disease 2019. *Coron Artery Dis*. 2022;33(6):465-472. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001162>
12. Moledina SM, Kontopantelis E, Wijesundera HC, Banerjee S, Van Spall HGC, Gale CP, Shah BN, Mohamed MO, Weston C, Shoaib A, Mamas MA. Ethnicity-dependent performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score for prediction of non-ST-segment elevation myocardial infarction in-hospital mortality: nationwide

- cohort study. *Eur Heart J*. 2022;43(24):2289-2299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac052>
13. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2022;17(17):e1371-e1396. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00904>
 14. Велиева Р.М., Печерина Т.Б., Воробьев А.С., Кашталап В.В., Седых Д.Ю. Актуальные вопросы управления рисками ишемических и геморрагических событий на фоне антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(6):1024-1030. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-12-10>
 15. Silvain J, Rakowski T, Latuca B, Liu Z, Bolognese L, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, Ten Berg J, Widimsky P, Miller D, Portal JJ, Collet JP, Vicaute E, Montalescot G, Dudek D; ACCOAST Investigators. Interval From Initiation of Prasugrel to Coronary Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):906-914. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.055>
 16. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzembichler B, Antonucci D, Akin I, Bott-Flügel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Möllmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Casseese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schühlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tölg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
 17. Vicent L, Diaz-Arocutipa C, Tarantini G, Mojoli M, Hernandez AV, Bueno H. Early vs. Delayed Initiation of Treatment With P2Y₁₂ Inhibitors in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:862452. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.862452>
 18. Xu J, Lo S, Mussap CJ, French JK, Rajaratnam R, Kadappu K, Premawardhana U, Nguyen P, Juergens CP, Leung DY. Impact of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Coronary Microvascular Function After Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(4):e011419. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011419>
 19. Turgeon RD, Koshman SL, Dong Y, Graham MM. P2Y₁₂ inhibitor adherence trajectories in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prognostic implications. *Eur Heart J*. 2022;43(24):2303-2313. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac116>
 20. Tolsma RT, Fokkert MJ, van Dongen DN, Badings EA, van der Sluis A, Slingerland RJ, van 't Riet E, Ottervanger JP, van 't Hof AWJ. Referral decisions based on a pre-hospital HEART score in suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome: final results of the FamouS Triage study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(2):160-169. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab10>
 21. Lupu L, Taha L, Banai A, Shmueli H, Borohovitz A, Matetzky S, Gabarin M, Shuvy M, Beigel R, Orvin K, Minha S, Shacham Y, Banai S, Glikson M, Asher E. Immediate and early percutaneous coronary intervention in very high-risk and high-risk non-ST segment elevation myocardial infarction patients. *Clin Cardiol*. 2022;45(4):359-369. <https://doi.org/10.1002/clc.23781>
 22. Fagel ND, Leuven SGJ, Kikkert WJ, de Leau MM, van Heerebeek L, Riezebos RK. The Effect of the Timing of Invasive Management on Cardiac Function in Patients with NSTEMI-ACS, Insights from the OPTIMA-2 Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021;10(16):3636. <https://doi.org/10.3390/jcm10163636>
 23. Price S, Katz J, Kaufmann CC, Huber K. The year in cardiovascular medicine 2021: acute cardiovascular care and ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(8):800-806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab908>
 24. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап 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>
 25. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
 26. Del Prete A, Conway F, Della Rocca DG, Biondi-Zoccai G, De Felice F, Musto C, Picichè M, Martuscelli E, Natale A, Versaci F. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14(1):29-39. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.004>
 27. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello TS, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4-11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
 28. Price S, Katz J, Kaufmann CC, Huber K. The year in cardiovascular medicine 2021: acute cardiovascular care and ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(8):800-806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab908>
 29. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, Maiese A, Savioli G, Volonnino G, Longhitano Y. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):144. <https://doi.org/10.3390/medicina58020144>
 30. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
 31. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;47:100761. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100761>
 32. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1578-1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>
 33. Tang Y, Hu L, Liu Y, Zhou B, Qin X, Ye J, Shen M, Wu Z, Zhang P. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19. *Int J Med Sci*. 2021;18(15):3533-3543. <https://doi.org/10.7150/ijms.62021>
 34. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1059-1103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab697>
 35. Fanaroff AC, Garcia S, Giri J. Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021;326(19):1916-1918. <https://doi.org/10.1001/jama.2021>
 36. Guddeti RR, Yildiz M, Nayak KR, Alraies MC, Davidson L, Henry TD, Garcia S. Impact of COVID-19 on Acute Myocardial Infarction Care. *Cardiol Clin*. 2022;40(3):345-353. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2022.03.004>
 37. Doraiswamy S, Abraham A, Mamtani R, Cheema S. Use of Telehealth During the COVID-19 Pandemic: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2020;22(12):e24087. <https://doi.org/10.2196/24087>

References:

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
2. Collet JP, Thiele H, Barabato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
3. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, Panchenko EP, Shakhnovich RM, Yavelov IS, Yakovlev AN, Abugov SA, Alekryan BG, Arkhipov MV, Vasilieva EYu, Galyavich AS, Ganyukov

- VI, Gilyarevskiy SR, Golubev EP, Golukhova EZ, Gratsiansky NA, Karpov YuA, Kosmacheva ED, Lopatin YuM, Markov VA, Nikulina NN, Pevzner DV, Pogosova NV, Protopopov AV, Skrypnik DV, Tereshchenko SN, Ustyugov SA, Khripun AV, Shalaev SV, Shpektor VA, Yakushin SS. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>
4. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>
 5. Alekyan BG, Boytsov SA, Manoshkina EM, Ganyukov VI. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016-2020. *Kardiologiia*. 2021;61(12):4-15. (In Russ). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1879>
 6. Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP); Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC); European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); EURObservational Research Programme (EORP); ESC Patient Forum; ESC Working Group on Thrombosis and ESC Committee for Young Cardiovascular Professionals; Batra G, Aktaa S, Wallentin L, Maggioni AP, Ludman P, Erlinge D, Casadei B, Gale CP. Data standards for acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: the European Unified Registries for Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart). *Eur Heart J*. 2022;43(24):2269-2285. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac133>
 7. Barbarash O, Kashtalov V. Fourth universal definition of myocardial infarction. Focus on the type 2 myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(4):73-82. (In Russ).
 8. Aakre KM, Saenger AK, Body R, Collinson P, Hammarsten O, Jaffe AS, Kavsak P, Omland T, Ordonez-Lianos J, Apple FS. Analytical Considerations in Deriving 99th Percentile Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: Educational Recommendations from the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem*. 2022;68(8):1022-1030. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac092>
 9. Jaffe AS, Lindahl B, Giannitsis E, Mueller C, Cullen L, Hammarsten O, Mockel M, Mair J, Krychtiuk KA, Huber K, Mills NL, Thygesen K. ESC Study Group on Cardiac Biomarkers of the Association for Acute Cardiovascular Care: A fond farewell at the retirement of CKMB. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2260-2264. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1079>
 10. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2021;17(11):e875-e887. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00426>. Erratum in: *EuroIntervention*. 2022;17(17):e1366
 11. Dönmez E, Özcan S, Tuğrul S, Ziyrek M, İnce O, Nar Sagir G, Baran Yavuz M, Gungor B, Okuyan E, Sahin I. Prognostic value of GRACE risk score in patients hospitalized for coronavirus disease 2019. *Coron Artery Dis*. 2022;33(6):465-472. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001162>
 12. Moledina SM, Kontopantelis E, Wijeyesundera HC, Banerjee S, Van Spall HGC, Gale CP, Shah BN, Mohamed MO, Weston C, Shoaib A, Mamas MA. Ethnicity-dependent performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score for prediction of non-ST-segment elevation myocardial infarction in-hospital mortality: nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2022;43(24):2289-2299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac052>
 13. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2022;17(17):e1371-e1396. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00904>
 14. Velieva RM, Pecherina TB, Vorobiev AS, Kashtalov VV, Sedykh DY. Actual Issues of Ischemic and Hemorrhagic Events Risk Management During Antithrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):1024-1030 (In Russ). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-12-10>
 15. Silvain J, Rakowski T, Lattuca B, Liu Z, Bolognese L, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, Ten Berg J, Widimsky P, Miller D, Portal JJ, Collet JP, Vicaute E, Montalescot G, Dudek D; ACCOAST Investigators. Interval From Initiation of Prasugrel to Coronary Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):906-914. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.055>
 16. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzensichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flügel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Möllmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schühlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tölg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
 17. Vicent L, Diaz-Arocutipia C, Tarantini G, Mojoli M, Hernandez AV, Bueno H. Early vs. Delayed Initiation of Treatment With P2Y₁₂ Inhibitors in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:862452. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.862452>
 18. Xu J, Lo S, Mussap CJ, French JK, Rajaratnam R, Kadappu K, Premawardhana U, Nguyen P, Juergens CP, Leung DY. Impact of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Coronary Microvascular Function After Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(4):e011419. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011419>
 19. Turgeon RD, Koshman SL, Dong Y, Graham MM. P2Y₁₂ inhibitor adherence trajectories in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prognostic implications. *Eur Heart J*. 2022;43(24):2303-2313. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac116>
 20. Tolsma RT, Fokkert MJ, van Dongen DN, Badings EA, van der Sluis A, Slingerland RJ, van 't Riet E, Ottervanger JP, van 't Hof AWJ. Referral decisions based on a pre-hospital HEART score in suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome: final results of the FamOUS Triage study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(2):160-169. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab10>
 21. Lupu L, Taha L, Banai A, Shmueli H, Borohovitz A, Matetzky S, Gabarin M, Shuvy M, Beigel R, Orvin K, Minha S, Shacham Y, Banai S, Glikson M, Asher E. Immediate and early percutaneous coronary intervention in very high-risk and high-risk non-ST segment elevation myocardial infarction patients. *Clin Cardiol*. 2022;45(4):359-369. <https://doi.org/10.1002/clc.23781>
 22. Fagel ND, Leuven SGJ, Kikkert WJ, de Leau MM, van Heerebeek L, Riezebos RK. The Effect of the Timing of Invasive Management on Cardiac Function in Patients with NSTEMI-ACS, Insights from the OPTIMA-2 Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021;10(16):3636. <https://doi.org/10.3390/jcm10163636>
 23. Price S, Katz J, Kaufmann CC, Huber K. The year in cardiovascular medicine 2021: acute cardiovascular care and ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(8):800-806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab908>
 24. 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>
 25. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
 26. Del Prete A, Conway F, Della Rocca DG, Biondi-Zoccai G, De Felice F, Musto C, Picichè M, Martuscelli E, Natale A, Versaci F. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14(1):29-39. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.004>
 27. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello TS, Muxfeldt ES. Covid-19 and the

- cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens.* 2021;35(1):4-11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
28. Price S, Katz J, Kaufmann CC, Huber K. The year in cardiovascular medicine 2021: acute cardiovascular care and ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(8):800-806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab908>
 29. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, Maiese A, Savioli G, Volonnino G, Longhitano Y. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(2):144. <https://doi.org/10.3390/medicina58020144>
 30. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021;113(1):45-57. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
 31. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev.* 2021;47:100761. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100761>
 32. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578-1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>
 33. Tang Y, Hu L, Liu Y, Zhou B, Qin X, Ye J, Shen M, Wu Z, Zhang P. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19. *Int J Med Sci.* 2021;18(15):3533-3543. <https://doi.org/10.7150/ijms.62021>
 34. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1059-1103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab697>
 35. Fanaroff AC, Garcia S, Giri J. Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *JAMA.* 2021;326(19):1916-1918. <https://doi.org/10.1001/jama.2021>
 36. Guddeti RR, Yildiz M, Nayak KR, Alraies MC, Davidson L, Henry TD, Garcia S. Impact of COVID-19 on Acute Myocardial Infarction Care. *Cardiol Clin.* 2022;40(3):345-353. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2022.03.004>
 37. Doraiswamy S, Abraham A, Mamtani R, Cheema S. Use of Telehealth During the COVID-19 Pandemic: Scoping Review. *J Med Internet Res.* 2020;22(12):e24087. <https://doi.org/10.2196/24087>

Сведения об авторах

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6)

Вклад в статью: обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, написание текста: обзор и редактирование.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6)

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, написание текста, обзор и редактирование.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 17.01.2023 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Vasily V. Kashtalap, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

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

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Received: 17.01.2023

Accepted: 28.02.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК [616-006.442+616.831]-06:578.834.1
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-143-149>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ COVID-19 У ПАЦИЕНТА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ЗОЛОВ Г.К.^{1,2}, КОСОВСКИХ А.А.^{1,2*}, РУДЕНКОВА О.В.¹, ПИКЕЛЬГАУПТ Ж.В.¹, МАНЖОС В.В.¹, ЧЕРЕВАТЕНКО К.В.¹

¹ ООО «Гранд Медика», г. Новокузнецк, Россия

² Филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации НГИУВ, г. Новокузнецк, Россия

Резюме

Тяжёлые формы новой коронавирусной инфекции COVID-19 проявляются не только изолированным повреждением лёгких, но поражают и другие системы организма. Возникают трудности в определении ведущей причины и правильной терапии лиц, в первую очередь, с сопутствующей патологией, у которых осложнения могут развиваться и без наличия вируса SARS-CoV-2. Представлен клинический случай успешной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента с лимфомой

Ходжкина и поражением головного мозга. Описаны разнообразие клинических симптомов и дифференциальная диагностика.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, SARS-CoV-2, лимфома Ходжкина, ишемический инсульт.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Золоев Г.К., Косовских А.А., Руденкова О.В., Пикельгаупт Ж.В., Манжос В.В., Череватенко К.В. Клинический случай COVID-19 у пациента с лимфомой Ходжкина и поражением головного мозга. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1): 143-149. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-143-149>

*Корреспонденцию адресовать:

Косовских Андрей Александрович, 654007, Россия, г. Новокузнецк, пр. Кузнецтстроевский, 11, E-mail: akosovskih@gmail.com
© Косовских А.А. и др.

CASE REPORT

A CLINICAL CASE OF COVID-19 IN A PATIENT WITH HODGKIN LYMPHOMA AND BRAIN DAMAGE

GEORGY K. ZOLOEV^{1,2}, ANDREY A. KOSOVSKIKH^{1,*}, OLGA V. RUDENKOVA¹, ZHANNA V. PIKELGAUPT¹,
VERONIKA V. MANZHOS¹, KIRILL V. CHEREVATENKO¹

¹Grand Medica LLC, Novokuznetsk, Russian Federation

²Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Training – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

For citation:

Georgy K. Zoloev, Andrey A. Kosovskikh, Olga V. Rudenkova, Zhanna V. Pikelgaupt, Veronika V. Manzhos, Kirill V. Cherevatenko. A clinical case of COVID-19 in a patient with Hodgkin lymphoma and brain damage. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 143-149. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-143-149>

*Corresponding author:

Dr. Andrey A. Kosovskikh, 11, Kuznetskstroevskiy Prospekt, Novokuznetsk, 654007, Russian Federation, E-mail: akosovskih@gmail.com
© Dr. Andrey A. Kosovskikh, et al.

English ►

Abstract

Severe COVID-19 is not restricted to the lungs but also affects other organs and tissues, making the choice of the therapeutic regimen challenging, in particular with patients having comorbid conditions. Here we present the case of successful treatment of COVID-19 in patient with Hodgkin lymphoma and brain injury, focus-

ing on the signs, symptoms, and differential diagnosis.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Hodgkin lymphoma, ischaemic stroke.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

Повсеместное распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 не только оказало существенное влияние на многие общественные, медико-социальные и экономические аспекты, но и внесло новое понимание патогенеза и течения ряда известных патологических процессов. В частности, приводятся данные о широком спектре различных синдромов и заболеваний, связанных с ангиопатией и коагулопатией [1, 2], обусловленных COVID 19, включая и развитие ишемического инсульта [3, 4]. Тем не менее, эти случаи по-прежнему представляют немалые сложности, особенно в условиях неблагоприятного коморбидного фона [1, 5].

Нами наблюдался пациент с лимфомой Ходжкина, новой коронавирусной инфекцией и очаговой неврологической симптоматикой.

Клинический случай. Мужчина, 37 лет поступил в клинику 14.11.2020 г. в состоянии оглушения.

Из анамнеза (со слов родственников и представленной медицинской документации): Лимфома Ходжкина. 2 курса самостоятельной химиотерапии «R-СНОР». Последний курс с 28.10 по 03.11.2020 г. (ритуксимаб по 750 мг внутривенно, винкристин по 2 мг внутривенно, доксорубин – 100 мг, циклофосфамид 1500 мг внутривенно, преднизолон, надропарин кальция симптоматическое лечение); 03.11.2020 г. выписан из онкологического диспансера в удовлетворительном состоянии. С 06.11.2020 г. отмечалась гипертермия до 37,4°C, 08.11.2020 г. – до 38,6°C. 11.11.2020 г. почувствовал онемение языка, отметил невнятность речи. 12.11.2020 г. – афазия, спутанное сознание, сонливость на фоне сохраняющейся лихорадки. Ранее подобных неврологических нарушений не отмечалось. Амбулаторно 13.11.2020 г. проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга; выявлено мультиочаговое поражение белого вещества головного мозга с фокусами

патологической рестрикции. На рентгенограмме органов грудной клетки (от 13.11.2020г.) – средне-долевая пневмония справа. С учётом этих данных направлен в отделение для лечения COVID-19.

При поступлении в отделение для лечения COVID-19 нашей клиники проведена спиральная компьютерная томография (СКТ) лёгких (**рисунок 1**). Выявлена двусторонняя полисегментарная интерстициальная, высоко вероятно вирусная пневмония (CO-RADS 3, объём поражения около 70–75%) в стадии интерстициального воспаления и альвеолярной инфильтрации в заднебазальных отделах. Одновременно выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (**рисунок 2**) и через 12 дней – перфузионная компьютерная томография (ПКТ) головного мозга (**рисунок 3**).

Выявлено мультиочаговое, больше в левом полушарии, поражение белого вещества головного мозга с патологической рестрикцией и снижением коэффициентов перфузии, что соответствовало фокальному, острому ишемическому поражению головного мозга в бассейнах глубоких ветвей средних мозговых артерий, больше в левой.

Общее состояние тяжёлое, обусловлено неврологическим дефицитом, дыхательной недостаточностью, системной воспалительной реакцией, оценка тяжести по шкале NEWS (National Early Warning Score) – 8 баллов. Неврологический статус: глубокий сопор, на вопросы не отвечает, частичный парез зрения, гемипарез на грани плегии в правых конечностях, гемигипалгезия справа, моторная афазия, геминеглект справа. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS составила 17 баллов. Гипертермия 39,1°C. Кожные покровы телесного цвета, видимые слизистые – лёгкий цианоз. Пастозность кожных покровов. Дыхание спонтанное с частотой до 25 в мин. в покое, периферическая сатурация 91–92%, артериальное давление 120/68 мм рт. ст., пульс 115 в мин. Ла-

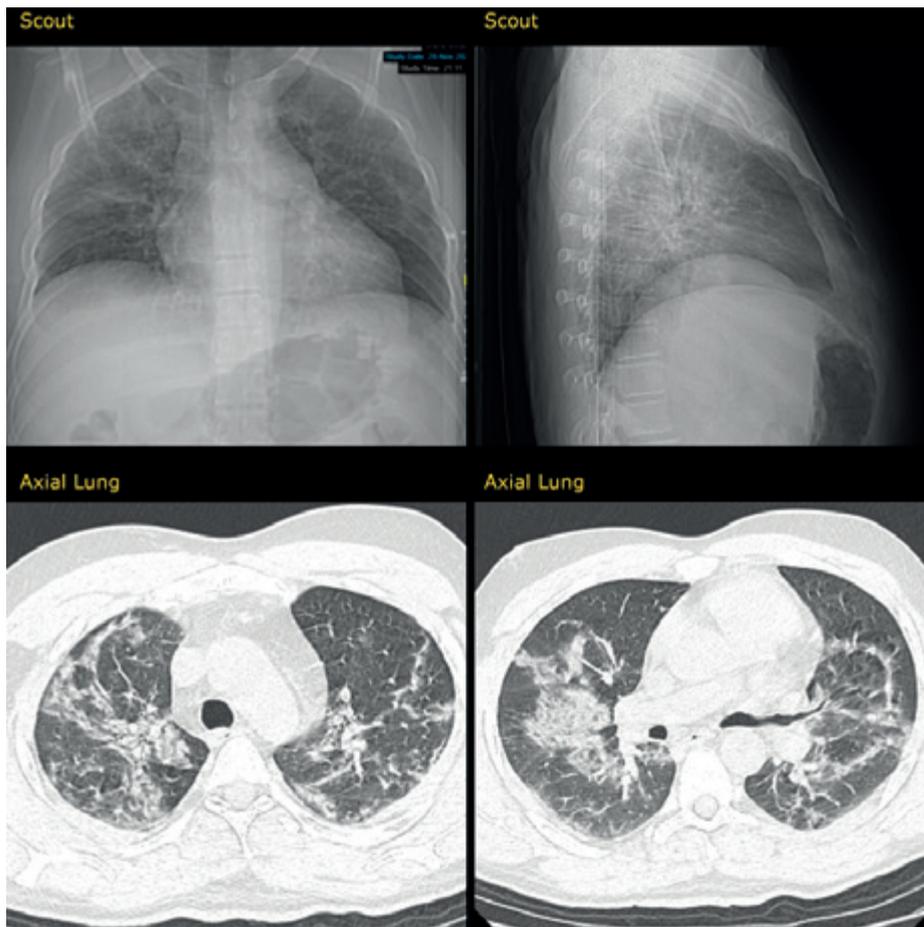


Рисунок 1. Практически во всех сегментах лёгких в центральных и периферических отделах многочисленные сливающиеся фокусы интерстициальной, местами альвеолярной инфильтрации с формированием участков консолидации лёгочной ткани.

Figure 1. All lung segments are affected by interstitial and alveolar infiltration and pulmonary consolidation.

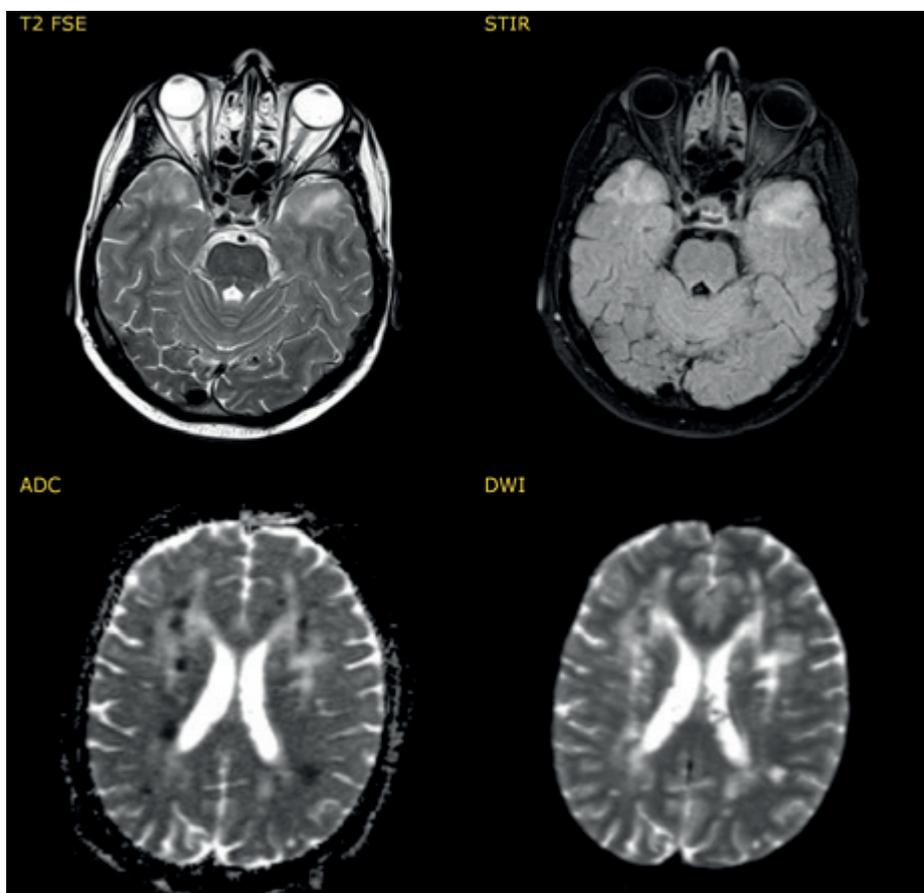


Рисунок 2. Хаотично расположенные, разнокалиберные, сливающиеся в левой теменной доле фокусы ограничения диффузии с измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД) 485 (зеркально 923) с патологической рестрикцией сигнала на ADC (Apparent Diffusion Coefficient), не накапливающие контрастное вещество.

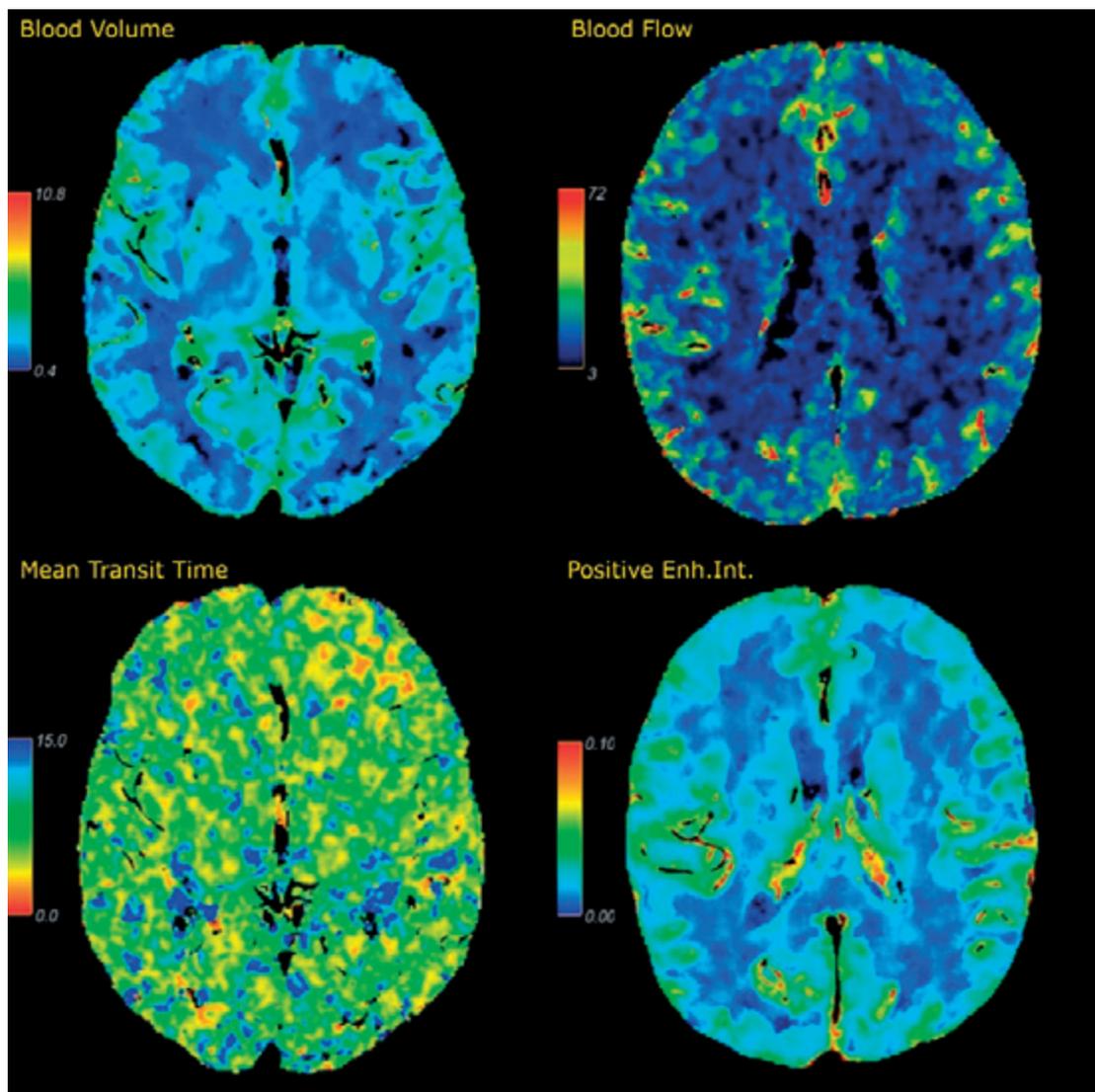
Figure 2. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Different-sized foci of restricted diffusion with apparent diffusion coefficient (ADC) 485 (mirror image 923) not accumulating the contrast agent.

Рисунок 3.

При перфузии мозга в зоне интереса визуализируются немногочисленные очаги овальной и округлой формы диаметром от 4 до 9 мм, в которых снижена скорость кровотока CBF (cerebral blood flow) 41/9,9, и повышен объем кровотока CBV (cerebral blood volume) 1,2/0,8, среднее время транзита крови MTT (mean transit time) и время достижения пика TTP (time to peak) как в неизмененном веществе мозга. При этом в артериовенозной фазе СКТ-исследования головного мозга очагов патологического накопления контрастного вещества не найдено.

Figure 3.

Cerebral perfusion visualizes a few oval and round lesions of 4 to 9 mm diameter with reduced cerebral blood flow 41 / 9.9 in combination with increased cerebral blood volume 1.2 / 0.8, mean transit time, and time to peak. No pathological accumulation of contrast agent has been found in the arterial and venous phases of multislice computed tomography of the brain.



бораторно: лейкопения $1,4 \cdot 10^9/\text{л}$; лимфопения $0,39 \cdot 10^9/\text{л}$; уровень в крови С-реактивного белка (СРБ) – 90,3 мг/мл; ферритина – 653,8 нг/мл; фибриногена – 5,1 г/л; Д-димера – 450 мкг/л, прокальцитонин-тест – менее 0,5 нг/мл. РНК вируса SARS-CoV-2 не обнаружена. 26.10.2020 года подтверждено наличие иммуноглобулинов класса М (IgG M) к SARS-CoV-2 – 12,81 и иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 – 14,85.

Консультация с лечащим врачом-онкологом: состояние пациента не связано с имеющейся у него онкологической патологией или побочным действием применённых препаратов.

Пациент при поступлении госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Начата комплексная интенсивная терапия согласно временным методическим рекомендациям. Этиотропная противовирусная тера-

пия с использованием фавипиравира по схеме 1800 мг в 2 раза в сутки в 1-й день, затем по 800 мг 2 раза в сутки со 2-го по 10-й день. Респираторная терапия в варианте инсуффляции кислорода, так как неинвазивная ИВЛ была невозможна ввиду неспособности пациента адекватно контактировать с медицинским персоналом, высоким риском аспирации. С учётом наличия признаков синдрома активации макрофагов назначен дексаметазон 20 мг в первые сутки с последующим уменьшением дозы; антикоагулянтная терапия (эноксапарин 0,4 мг п/к 2 раза в сутки); с целью гепатопротекции – ремаксол по 400 мг; симптоматическая терапия. По рекомендации невролога назначены ноотропные и антиоксидантные препараты. После консультации онколога 15.11.2020 г. с целью лечения фебрильной лейкопении назначен однократно лейкостим 300 мг. Гидратация преимущественно энтеральная, под контролем

показателей гемодинамики и темпа диуреза. Несмотря на проводимое лечение, состояние больного оставалось тяжёлым. Лабораторно – лейкоцитоз до $14,9 \cdot 10^9/\text{л}$, уровень ферритина – 1490 нг/мл. Подача кислорода – на уровне 7-8 л/мин. Гипертермия сохранялась как в вечернее, так и в дневное время и плохо купировалась антипиретиками. К лечению добавлен меропенем по 1 г 3 раза в сутки внутривенно.

В последующем на фоне проводимой терапии состояние пациента прогрессивно улучшалось. Уровень подачи кислорода снизился до 5 л/мин (сатурация составила 93–95%). Лихорадка приобрела циркадный ритм. Неврологический дефицит регрессировал: восстановилось сознание (пациент понимал речь, выполнял элементарные команды, стал сотрудничать с медицинским персоналом), оставался моторный компонент афазии и проявления правостороннего гемипареза. Пациент стал пытаться говорить, тогда же была убрана респираторная поддержка, признаков дыхательной недостаточности в покое не было (частота дыханий 14–18 в мин., сатурация 95–97%), лихорадка полностью купирована. Доза дексаметазона к 27.11.2020 г. составила 6 мг в сутки; 25.11.2020 г. отменен меропенем. На фоне проводимой терапии достигнута положительная динамика по лабораторным показателям: количество лимфоцитов увеличилось до $2,46 \cdot 10^9/\text{л}$, уровень ферритина снизился до 790 нг/мл, СРБ 4,4 мг/мл. 30.11.2020 г. в состоянии средней степени тяжести переведен в стационар.

При выписке из стационара пациент самостоятельно передвигался в пределах палаты, самостоятельно принимал пищу, адекватно общался с медицинским персоналом, оставались элементы моторной афазии и лёгкие проявления правостороннего гемипареза. Оценка неврологического статуса по шкале NiHSS составила 7 баллов. Отмечалась нормализация лабораторных показателей.

Обсуждение

Сложность курации пациента в первую очередь представлялась в понимании причин и патогенеза поражения головного мозга.

По МРТ-картине характерных признаков лимфомы Ходжкина, а также токсического поражения головного мозга не отмечено.

Неврологические симптомы у пациента появились уже через 5 дней после манифеста-

ции ОРВИ. Несмотря на отрицательный тест ПЦР, у пациента имелись клинические, рентгенологические и лабораторные (IgM и IgG к SARS-CoV-2) признаки тяжёлого течения SARS-CoV-2. В последующем положительная динамика регресса коронавирусной инфекции и неврологической симптоматики была параллельной.

Мы связываем поражения головного мозга с SARS-CoV-2, что вполне согласуется с последними данными о патогенезе указанных нарушений у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [2, 6].

Патогенное действие вируса SARS-CoV-2 реализуется через его взаимодействие с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) – мембранным рецептором клеток многих органов и тканей, в том числе артерий и вен [7]. Генез ангиопатии и коагулопатии может быть также связан с непропорциональным иммунным ответом и воспалительной реакцией на SARS-CoV-2 [8].

В настоящее время представлены сведения о случаях ишемического инсульта, связанного с SARS-CoV-2 у пациентов, не имевших неврологического анамнеза [4, 7, 8], чаще – на фоне ярко выраженной клинической и лабораторной картины, характерной для SARS-CoV-2 [8, 9]. Однако было высказано предположение, что ишемический инсульт может стать первым проявлением SARS-CoV-2 [3, 4, 9].

Мы встретили лишь одну публикацию, в которой представлена история болезни пациента с лимфомой Ходжкина, перенесшего SARS-CoV-2 (но без неврологических нарушений). После 11 дней госпитализации по поводу пневмонии (тест ПЦР на SARS-CoV-2 положительный) пациент был выписан для долечивания; кортикостероиды и иммунохимиотерапия не применялись. Через 4 месяца был отмечен отчетливый регресс клинических проявлений лимфомы Ходжкина [10]. Авторы полагают, что инфекция SARS-CoV-2 вызвала противоопухолевый иммунный ответ за счет перекрёстной активности патоген-специфических Т-клеток с опухолевыми антигенами и активацией естественных клеток-киллеров воспалительными цитокинами в ответ на инфекцию [10]. Возможно, изменения иммунного статуса при лимфоме Ходжкина, в свою очередь, также способны влиять на иммунный ответ и клиническое течение SARS-CoV-2. Эти аспекты требуют дальнейшего исследования.

Заключение

Представленный случай успешного лечения пациента с SARS-CoV-2, тяжёлыми неврологическими нарушениями в сочетании с лимфо-

мой Ходжкина расширяет существующие знания о вариантах клинического течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Литература:

- Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патогизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2021;10(1):14-26. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26>
- Janardhan V, Janardhan V, Kalousek V. COVID-19 as a blood clotting disorder masquerading as a respiratory illness: a cerebrovascular perspective and therapeutic implications for stroke thrombectomy. *J Neuroimaging*. 2020;30(5):555-561. <https://doi.org/10.1111/jon.12770>
- Cani I, Barone V, D'Angelo R, Pisani L, Allegri V, Spinardi L, Malpassi P, Fasano L, Rinaldi R, Fanti S, Cortelli P, Guarino M. Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. *J Neuroimaging*. 2021;268(1):16-19. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10057-5>
- Vogrig A, Bagatto D, Gigli GL, Cobelli M, D'Agostini S, Bnà C, Morassi M. Causality in COVID-19-associated stroke: a uniform case definition for use in clinical research. *J Neuroimaging*. 2021;268(3):758-761. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10103-2>
- Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулкарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):1-10. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>
- Guilmot A, Maldonado Sloomtes S, Sellimi A, Bronchain M, Hanseeuw B, Belkhir L, Yombi JC, De Greef J, Pothen L, Yildiz H, Duprez T, Fillée C, Anantharajah A, Capes A, Hantson P, Jacquerye P, Raymackers JM, London F, El Sankari S, Ivanoiu A, Maggi P, van Pesch V. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol*. 2021;268(3):751-757. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>
- Patel SD, Kollar R, Troy P, Song X, Khaled M, Parra A, Pervez M. Malignant Cerebral Ischemia in A COVID-19 Infected Patient: Case Review and Histopathological Findings. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):105231. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105231>
- D'Anna L, Kwan J, Brown Z, Halse O, Jamil S, Kalladka D, Venter M, Banerjee S. Characteristics and clinical course of Covid-19 patients admitted with acute stroke. *J Neurol*. 2020;267(11):3161-3165. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10012-4>
- Balestrino R, Rizzone M, Zibetti M, Romagnolo A, Artusi CA, Montanaro E, Lopiano L. Onset of Covid-19 with impaired consciousness and ataxia: a case report. *J Neurol*. 2020;267(10):2797-2798. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09879-0>
- Challenor S, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2021;192(3):415. <https://doi.org/10.1111/bjh.17116>

References:

- Petrikov SS, Ivannikov AA, Vasilchenko MK, Esaulenko AN, Alidzhanova KhG. COVID-19 and Cardiovascular System. Part 1. Pathophysiology, Pathomorphology, Complications, Long-Term Prognosis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(1):14-26. (in Russ). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26>
- Janardhan V, Janardhan V, Kalousek V. COVID-19 as a blood clotting disorder masquerading as a respiratory illness: a cerebrovascular perspective and therapeutic implications for stroke thrombectomy. *J Neuroimaging*. 2020;30(5):555-561. <https://doi.org/10.1111/jon.12770>
- Cani I, Barone V, D'Angelo R, Pisani L, Allegri V, Spinardi L, Malpassi P, Fasano L, Rinaldi R, Fanti S, Cortelli P, Guarino M. Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. *J Neuroimaging*. 2021;268(1):16-19. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10057-5>
- Vogrig A, Bagatto D, Gigli GL, Cobelli M, D'Agostini S, Bnà C, Morassi M. Causality in COVID-19-associated stroke: a uniform case definition for use in clinical research. *J Neuroimaging*. 2021;268(3):758-761. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10103-2>
- Molochkov AV, Karateev DE, Oгнева EYu, Zulkarnaev AB, Luchikhina EL, Makarova IV, Semenov DYU. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):1-10. (in Russ). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>
- Guilmot A, Maldonado Sloomtes S, Sellimi A, Bronchain M, Hanseeuw B, Belkhir L, Yombi JC, De Greef J, Pothen L, Yildiz H, Duprez T, Fillée C, Anantharajah A, Capes A, Hantson P, Jacquerye P, Raymackers JM, London F, El Sankari S, Ivanoiu A, Maggi P, van Pesch V. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol*. 2021;268(3):751-757. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>
- Patel SD, Kollar R, Troy P, Song X, Khaled M, Parra A, Pervez M. Malignant Cerebral Ischemia in A COVID-19 Infected Patient: Case Review and Histopathological Findings. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):105231. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105231>
- D'Anna L, Kwan J, Brown Z, Halse O, Jamil S, Kalladka D, Venter M, Banerjee S. Characteristics and clinical course of Covid-19 patients admitted with acute stroke. *J Neurol*. 2020;267(11):3161-3165. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10012-4>
- Balestrino R, Rizzone M, Zibetti M, Romagnolo A, Artusi CA, Montanaro E, Lopiano L. Onset of Covid-19 with impaired consciousness and ataxia: a case report. *J Neurol*. 2020;267(10):2797-2798. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09879-0>
- Challenor S, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2021;192(3):415. <https://doi.org/10.1111/bjh.17116>

Сведения об авторах

Золов Георгий Кимович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ООО «Гранд Медика» (654007, Россия, г. Новокузнецк, пр. Кузнецкстроевский, д. 11); профессор кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации НГИУВ (654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5)
Вклад в статью: разработка концепции и дизайна статьи, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-7166-0706

Косовских Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации круглосуточного стационара для лечения взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ООО «Гранд Медика» (654007, Россия, г. Новокузнецк, пр. Кузнецкстроевский, д. 11); доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации НГИУВ (654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5)
Вклад в статью: клиническое наблюдение и лечение пациента, анализ результатов обследования и лечения, написание статьи, редактирование.
ORCID: 0000-0002-2287-8696

Руденкова Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог, ООО «Гранд Медика» (654007, Россия, г. Новокузнецк, пр. Кузнецкстроевский, д. 11)
Вклад в статью: консультативная работа, анализ неврологического состояния пациента, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-0362-6047

Пикельгаупт Жанна Валерьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики, ООО «Гранд Медика» (654007, Россия, г. Новокузнецк, пр. Кузнецкстроевский, д. 11)
Вклад в статью: анализ результатов лучевых методов диагностики, подготовка иллюстраций, редактирование.
ORCID: 0000-0002-0362-6047

Манжос Вероника Владимировна, заведующая отделением для лечения больных с COVID-19 круглосуточного стационара для лечения взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, ООО «Гранд Медика» (654007, Россия, г. Новокузнецк, пр. Кузнецкстроевский, д. 11)
Вклад в статью: клиническое наблюдение и лечение пациента, анализ результатов обследования и лечения, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-6285-6961

Череватенко Кирилл Вадимович, врач-онколог, ООО «Гранд Медика» (654007, Россия, г. Новокузнецк, пр. Кузнецкстроевский, д. 11)
Вклад в статью: клиническое наблюдение и лечение пациента, анализ результатов обследования и лечения, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-6347-8429

Статья поступила: 03.02.2023 г.
Принята в печать: 28.02.2023 г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Georgy K. Zolov, MD, DSc, Professor, Chief Physician, Grand Medica LLC (11, Kuznetskstroevskiy Prospekt, Novokuznetsk, 654007, Russian Federation); Professor, Department of Surgery, Urology, Endoscopy and Pediatric Surgery, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Training – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (5, Prospekt Stroiteley, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation)
Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-7166-0706

Dr. Andrey A. Kosovskikh, MD, PhD, Head of the Department of Anaesthesiology and Critical Care for COVID-19 patients, Grand Medica LLC (11, Kuznetskstroevskiy Prospekt, Novokuznetsk, 654007, Russian Federation); Associate Professor, Department of Anaesthesiology and Critical Care, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Training – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (5, Prospekt Stroiteley, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation)
Contribution: provided the medical care; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2287-8696

Dr. Olga V. Rudenkova, MD, PhD, Neurologist, Grand Medica LLC (11, Kuznetskstroevskiy Prospekt, Novokuznetsk, 654007, Russian Federation)
Contribution: provided the medical care; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0362-6047

Dr. Zhanna V. Pikelgaupt, MD, PhD, Head of the Department of Diagnostic Radiology, Grand Medica LLC (11, Kuznetskstroevskiy Prospekt, Novokuznetsk, 654007, Russian Federation)
Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0362-6047

Dr. Veronika V. Manzhos, MD, Head of the Department of Anaesthesiology and Critical Care for COVID-19 patients, Grand Medica LLC (11, Kuznetskstroevskiy Prospekt, Novokuznetsk, 654007, Russian Federation)
Contribution: provided the medical care; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-6285-6961

Dr. Kirill V. Cherevatenko, MD, Oncologist, Grand Medica LLC (11, Kuznetskstroevskiy Prospekt, Novokuznetsk, 654007, Russian Federation)
Contribution: provided the medical care; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6347-8429

Received: 03.02.2023
Accepted: 28.02.2023
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.