

DOI 10.23946/2500-0764-2024-9-1

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

Журнал основан в 2016 г.

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

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

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

Адрес типографии: 650024,

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

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 29.02.2024 г.
Дата выхода в свет 29.03.2024 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.
Заказ № 198.

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.20. Кардиология

3.2.1. Гигиена

3.2.2. Эпидемиология

3.3.3. Патологическая физиоло-
гия (медицинские науки).

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

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, академик РАН, д.м.н., профессор; ФБун «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Алешкин Андрей Владимирович**, член-корреспондент РАН, д.б.н., к.м.н., профессор РАН; ФБун «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, зам. директора по медицинской биотехнологии, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш 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), 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, профессор РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, 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
- **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
- **Кан Сергей Людовикович**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **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

- **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**)
- **Кутихин Антон Геннадьевич**, д.м.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, г. Кемерово, РФ
- **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, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Ливзан Мария Анатольевна**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Омск, РФ
- **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
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, г. Кемерово, РФ
- **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, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, заслуженный деятель науки РФ, 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
- **Турчанинов Денис Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гигиены, питания человека, г. Омск, РФ
- **Тутельян Виктор Александрович**, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», научный руководитель, г. Москва, 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 №22 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2024-9-1

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

Journal was founded in 2016.

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

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

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

journal_author@kemsma.ru

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

Signed and confirmed for publication on 2024/02/29
Published on 2024/03/29

Offset printing, 950 copies.

Order № 198.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:

3.1.4. Obstetrics and Gynecology

3.1.18. Internal Medicine

3.1.20. Cardiology

3.2.1. Hygiene

3.2.2. Epidemiology

3.3.3. Pathophysiology (Medical Sciences)

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

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

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenereology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasiliy G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Andrey V. Aleshkin**, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Deputy Director for Medical Biotechnology, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artymuk**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the 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, Professor of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Sergey L. Kang**, MD, DSc, Associate Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, 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)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)

- **Anton G. Kutikhin**, MD, DSc, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Head of the Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Professor N.A. Barbarash Department of Normal Physiology, **Scientific Editor**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology and Virology, **Executive Secretary**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Maria A. Livzan**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Omsk State Medical University, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **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)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, 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)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **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)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)
- **Denis V. Turchaninov**, MD, DSc, Professor; Omsk State Medical University, Head of the Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk (Russian Federation)
- **Viktor A. Tutelyan**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Chief Research Officer, Moscow (Russian Federation)
- **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)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	с. 7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Вайленко Д.С., Тананакина Т.П., Пустовой Ю.Г., Баранова В.В., Шматков В.И., Занин А.Р. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ПРИ ИХ КОМБИНИРОВАННОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ПРАКТИКЕ ФТИЗИАТРА (г. Луганск, Луганская Народная Республика, Россия)	с. 8
Волоцкая Н. И., Голубинская Е. П., Зяблицкая Е. Ю., Максимова П. Е. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕПОЛНОЙ КАРТИНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ФОНЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ (г. Симферополь, Республика Крым, г. Санкт-Петербург, Россия)	с. 17
Беломестнов С. Р., Чумарная Т. В., Севостьянова О. Ю., Ксенофонтов А. М., Анкудинов Н. О., Исакова Т. М. МАССА ТЕЛА НОВОРОЖДЕННОГО В СОВРЕМЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) (г. Екатеринбург, Россия)	с. 25
Марочко К. В., Артымук Н. В., Бреус А. В. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (г. Кемерово, Россия)	с. 33
Нахратова О. В., Цыганкова Д. П., Индукаева Е. В., Центрер И. М., Сваровская П. К., Горбатовская Е. Е., Баздырев Е. Д. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА FRAILTY) (г. Кемерово, Россия)	с. 42
Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Иванов В. С. КОМОРБИДНЫЕ ПАЦИЕНТЫ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ: ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОТЕНЦИАЛЬНО МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЭТОЙ АРИТМИИ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) (г. Санкт-Петербург, Россия)	с. 53
Ботвинкин А. Д., Корьяк В. А., Зарва И. Д., Тишков Н. В., Черникова О. М., Сороковиков В. А. ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЁННОСТИ ПАЦИЕНТОВ РЕЗУЛЬТАТАМИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА ОСНОВЕ РАСЧЁТА ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ (г. Иркутск, Россия)	с. 64
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Шестерня П. А., Шнайдер Н. А., Филипенко Д. Е., Турчик Е.В., Васильева А. О., Капустина Е. В. ПРОФИЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРО-РНК У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (г. Красноярск, г. Санкт-Петербург, Россия)	с. 72
Артымук Д. А., Апресян С. В. ВНУТРИМАТОЧНАЯ БАЛЛОННАЯ ТАМПОНАДА В УПРАВЛЕНИИ РЕФРАКТЕРНЫМИ ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ (г. Москва, Россия)	с. 89
Головешкина Е. Н., Скачкова Т. С., Акимкин В. Г. РЕЗИДЕНТНАЯ МИКРОБИОТА ЭНДОМЕТРИЯ (г. Москва, Россия)	с. 102
Шумилова В. Н., Гончаров А. Е., Латария Э. Л., Асланов Б. И. РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (г. Санкт-Петербург, Россия)	с. 112

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Daria S. Vailenko, Tatiana P. Tananakina, Yuriy G. Pustovoy, Victoria V. Baranova, Vitaliy I. Shmatkov, Alexander R. Zanin COMBINED USE OF BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTICS IN PHTHISIOLOGY (Lugansk, People's Republic of Lugansk, Russian Federation)	p. 8
Nadezhda I. Volotskaya, Elena P. Golubinskaya, Evgenia Yu. Zyablitskaya, Polina E. Maksimova TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS WITH VAGUE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA (Simferopol, Republic of Crimea, Saint Petersburg, Russian Federation)	p. 17
Sergey R. Belomestnov, Tatiana V. Chumarnaya, Olga Yu. Sevostyanova, Alexey M. Ksenofontov, Nikolay O. Ankudinov, Tatiana M. Isakova ASSESSMENT OF BIRTH WEIGHT PARAMETERS IN SVERDLOVSK REGION: PRELIMINARY RESULTS (Yekaterinburg, Russian Federation)	p. 25
Kristina V. Marochko, Natalia V. Artymuk, Anastasia V. Breus CERVICAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS: A COMPARISON OF DIAGNOSTIC APPROACHES (Kemerovo, Russian Federation)	p. 33
Olga V. Nakhratova, Daria P. Tsygankova, Elena V. Indukaeva, Joseph M. Center, Polina K. Swarovskaya, Evgenia E. Gorbatovskaya, Eugene D. Bazdyrev CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF SMOKING PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE ACCORDING TO THE FRAILTY REGISTRY (Kemerovo, Russian Federation)	p. 42
Alexander I. Olesin, Irina V. Konstantinova, Natalia N. Tyuteleva, Vladimir S. Ivanov COMORBID PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY AND HIGH RISK OF ATRIAL FIBRILLATION: CORRECTION OF MODIFIABLE RISK FACTORS AS A STRATEGY OF PRIMARY PREVENTION (PROSPECTIVE STUDY) (Saint Petersburg, Russian Federation)	p. 53
Aleksandr D. Botvinkin, Valentina A. Koryak, Ivan D. Zarva, Nikolay V. Tishkov, Olga M. Chernikova, Vladimir A. Sorokovikov ASSESSMENT OF PATIENT SATISFACTION WITH THE RESULTS OF TOTAL HIP REPLACEMENT (Irkutsk, Russian Federation)	p. 64
REVIEW ARTICLES	
Pavel A. Shesternya, Natalia A. Shnayder, Daria E. Filipenko, Evgeniia V. Turchik, Alexandra O. Vasilieva, Ekaterina V. Kapustina PATTERN OF CIRCULATING MICRORNA'S IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS (Krasnoyarsk, Saint Petersburg, Russian Federation)	p. 72
Dmitry A. Artymuk, Sergey V. Apresyan UTERINE BALLOON TAMPONADE IN MANAGEMENT OF POSTPARTUM HEMORRHAGE (Moscow, Russian Federation)	p. 89
Elena N. Goloveshkina, Tatiana S. Skachkova, Vasiliy G. Akimkin GENERAL OVERVIEW OF ENDOMETRIAL MICROBIOTA (Moscow, Russian Federation)	p. 102
Victoria N. Shumilova, Artemiy E. Goncharov, Elgudza L. Latariya, Batyrbek I. Aslanov THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER (Saint Petersburg, Russian Federation)	p. 112

Уважаемые коллеги!

Президент Российской Федерации В.В. Путин 22 ноября 2023 г. подписал Указ об объявлении 2024 года в России Годом семьи.

Репродуктивному здоровью, повышению рождаемости в нашем журнале уделяется особое внимание. В этом номере публикации посвящены микробиому матки, разработке новых подходов к лечению хронического эндометрита на фоне гиперплазии эндометрия, баллонной тампонаде матки как одной из современных технологий борьбы с послеродовыми кровотечениями.

Старший репродуктивный возраст и паритет являются существенными популяционными факторами, определяющими характеристики новорожденных. Одна из статей посвящена определению процентильных границ массы тела доношенного новорожденного для современного населения одного из регионов и сравнению их с результатами популяционного исследования, проведенного в Центральной Европе.

Рак шейки матки является четвертым по распространенности раком среди женщин и имеет негативные тенденции заболеваемости в России. Результаты оценки эффективности рутинного цитологического исследования, тестирования вируса папилломы человека и расширенной кольпоскопии в выявлении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки читатели найдут в этом номере журнала. Роль микроорганизмов в развитии рака толстой кишки обсуждается в одном из обзоров.

В разделе, посвященном сердечно-сосудистым заболеваниям, авторы рассматривают особенности клинической характеристики курящих больных с многососудистым поражением коронарного русла, роль комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска формирования фибрилляции предсердий у коморбидных больных с абдоминальным ожирением.

На страницах журнала мы публикуем результаты исследования, посвященного антибактериальной терапии лекарственно устойчивого туберкулеза.

Одно из исследований посвящено разработке и апробации метода оценки удовлетворенности пациентов результатами протезирования тазобедренного сустава.

Псориатический артрит является распространенным ревматическим заболеванием с чрезвычайно вариабельным фенотипом. Несомненный интерес вызовет обзор, посвященный молекулярным биомаркерам, систематизации доклинических и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК в развитии псориатического артрита.

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



УДК 615.281:616.24-002.5

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16>

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ПРИ ИХ КОМБИНИРОВАННОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ПРАКТИКЕ ФТИЗИАТРА

ВАЙЛЕНКО Д.С. *, ТАНАНАКИНА Т.П., ПУСТОВОЙ Ю.Г., БАРАНОВА В.В., ШМАТКОВ В.И., ЗАНИН А.Р.

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, Россия

Резюме

Цель. Определить фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия левофлоксацина, канамицина и линезолида, применяемых при комбинированной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза во фтизиатрической практике и возможности их одновременного приема больными туберкулезом.

Материалы и методы. Были изучены фармакологическое взаимодействие лекарственных препаратов левофлоксацин (Lfx), канамицин (Km) и линезолид (Lzd), их возможность одновременного приема пациентом с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. При выполнении данной работы применялось пользовательское обеспечение с открытым и/или частично открытым исходным кодом: GalaxyWEB GalaxySagittarius – AlphaFold.

Результаты. При анализе фармакологического взаимодействия установлено, что левофлоксацин может взаимодействовать по карбоксильной группе –COOH с соединениями, содержащими аминокислоты, в частности с линезолидом и канамицином, с образованием карбамидной связи –CO-NH-. Также левофлоксацин способен образовывать азометиновую связь по карбонильной группе –C=O в своём составе с содержащими первичную аминокислоту препаратами, к которым относятся и канамицин, и линезолид. При исследовании фармакодинамики выбранных препаратов Lfx-Km-Lzd,

по результатам программного анализа были визуализированы 3D-модели соединения препаратов с белками плазмы и определены белковые совпадения парного приема препаратов: пара левофлоксацин – линезолид – 181 совпадение, левофлоксацин – канамицин – 11 совпадений, канамицин – линезолид – 8 совпадений соответственно. При анализе фармакокинетики препаратов установлено, что через 1,5–2 часа приема левофлоксацина – линезолида – канамицина в крови они достигают пиковых концентраций. Для левофлоксацина и линезолида основные процессы метаболизма происходят в одном органе – печени, канамицин не метаболизируется вообще, но выводятся все три изучаемых препарата почками.

Заключение. Анализ с помощью технологии Galaxy Sagittarius - AlphaFold демонстрирует значительный уровень белковых совпадений с препаратами при их парном применении: левофлоксацина и линезолида – 181 совпадение и менее выраженное при одновременном применении левофлоксацин – канамицин – 11 белковых совпадений, что может являться конкурирующим фактом при формировании соединений лиганд-рецептор с белками плазмы. Взаимодействие линезолида, левофлоксацина и канамицина, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального их комбинирования.

Для цитирования:

Вайленко Д.С., Тананакина Т.П., Пустовой Ю.Г., Баранова В.В., Шматков В.И., Занин А.Р. Изучение взаимодействия антибактериальных препаратов широкого спектра при их комбинированном использовании в практике фтизиатра. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 8-16. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16>

*Корреспонденцию адресовать:

Вайленко Дарья Сергеевна, 291045, Россия, ЛНР, г.о. Луганский, г. Луганск, в-л 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, E-mail: daryavailenko@mail.ru
© Вайленко Д.С. и др.

Ключевые слова: лекарственное взаимодействие, левофлоксацин, линезолид, канамицин, комбинированная терапия.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и по-

тенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

COMBINED USE OF BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTICS IN PHTHISIOLOGY

DARIA S. VAILENKO *, TATIANA P. TANANAKINA, YURIY G. PUSTOVOY, VICTORIA V. BARANOVA, VITALIY I. SHMATKOV, ALEXANDER R. ZANIN

Saint Luka Lugansk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Lugansk, People's Republic of Lugansk, Russian Federation

Abstract

Aim. To investigate pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of levofloxacin, kanamycin and linezolid in combined chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis.

Materials and Methods. We investigated pharmacological interactions between levofloxacin, kanamycin and linezolid using GalaxyWEB GalaxySagittarius – AlphaFold software.

Results. We found that levofloxacin can interact through the carboxyl group (–COOH) with compounds containing an amino group, in particular with linezolid and kanamycin, in order to form a carbamide bond –CO–NH–. Levofloxacin is also able to form an azomethine bond via the carbonyl group –C = O with drugs containing the primary amino group (kanamycin and linezolid). 3D models of the drug compounds with plasma proteins were visualized and protein matches of paired intake of drugs were determined: Levofloxacin – Linezolid

pair – 181 matches, Levofloxacin – Kanamycin pair – 11 matches, Kanamycin – Linezolid pair – 8 matches. After 1.5-2 hours after the intake of levofloxacin – linezolid - kanamycin, these drugs reached peak concentrations. Levofloxacin and linezolid were primarily metabolized in the liver and kanamycin has not been metabolized at all. All three drugs were excreted by the kidneys.

Conclusion. The analysis demonstrated effectiveness of Galaxy Sagittarius - AlphaFold technology and found a significant level of drug-protein complexes. The interaction of linezolid, levofloxacin and kanamycin led to an increase in the effectiveness and safety of pharmacotherapy, underlying their rational combination.

Keywords: drug interaction, levofloxacin, linezolid, kanamycin, combination therapy.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Daria S. Vailenko, Tatyana P. Tananakina, Yuriy G. Pustovoy, Viktoriya V. Baranova, Vitaly I. Shatkiv., Alexander R. Zanin. Combined use of broad-spectrum antibiotics in phthisiology. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 8-16. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16>

***Corresponding author:**

Dr. Daria S. Vailenko, 1g, kv-1 50th Anniversary of the defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, Lugansk, 291045, Russian Federation, E-mail: daryavailenko@mail.ru
© Daria S. Vailenko, et. al.

Введение

Для преодоления сложностей, связанных с лечением химиорезистентного туберкулеза, ВОЗ рекомендовала разработать индивидуализированные схемы на основе результатов тестирования лекарственной чувствительности и

в соответствии с новыми группами противотуберкулезных препаратов (ПТП) [1, 2]. Согласно новым дефинициям, принятым ВОЗ в 2021 г., в схемах лечения пациентов с лекарственно-резистентным туберкулёзом не могут быть полноценно использованы эффективные препара-

ты только одной группы [1, 3]. Проблема в появлении новых ПТП и схем лечения туберкулеза обуславливает использование препаратов, зарегистрированных для лечения других инфекций, в том числе и антибиотиков широкого спектра действия (АБШСД) [4, 5]. Данные лекарственных препараты относятся к группе жизненно важных средств. К сожалению, при антибиотикотерапии (АБТ) отмечается множество нежелательных эффектов, наибольшее число которых связано с ошибками при назначении АБТ и выборе отдельных препаратов. По данным специалистов ВОЗ, около 75% назначений АБТ сопровождаются различными нарушениями [6]. Проблема подбора эффективной и безопасной комбинации АБШСД более актуальной стала в период пандемии COVID-19. В связи с тем, что Временные рекомендации по ведению больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, создававшиеся в разных странах, невольно привели к резкому увеличению использования антибиотиков во время пандемии, включая дыхательные фторхинолоны – левофлоксацин, аминогликозиды – канамицин и оксазолидиноны – линезолид. Как показала клиническая практика, интенсивная терапия при комбинированном их использовании, в свою очередь, способствовала увеличению числа известных нежелательных лекарственных реакций [7]. Так, резкий рост частоты случаев кардиотоксического действия лекарственных средств (ЛС) повлек за собой увеличение летальных исходов заболевания, которые специалисты связывали с назначением комбинации антибактериальных, противовирусных и препаратов симптоматической терапии [8].

Необходимо отметить, что во фтизиатрической практике при лечении туберкулеза использование традиционно комбинированных режимов (назначение не менее 4 препаратов) является обязательным, в большей степени для предотвращения формирования устойчивости возбудителя к химиопрепаратам [9]. Следующим принципом лечения больных туберкулезом является прием всех препаратов одновременно один раз в день для организации контролируемого проведения химиотерапии. Такой подход к лечению туберкулеза прогнозируемо сопровождается развитием различных нежелательных лекарственных обусловленных реакций. Экспертами ВОЗ официальным признается термин «неблагоприятная (нежелательная) побочная реакция (adverse drug reaction)» – как любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая воз-

никает при использовании лекарственного средства (ЛС) в рекомендуемых дозах с целью лечения и профилактики заболеваний или для коррекции физиологических функций. Это означает, что существует причинно-следственная связь между нанесением вреда здоровью человека и применением ЛС. Как известно, лекарственные средства (ЛС) могут взаимодействовать между собой. По данным авторов, 17–23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными, т.е. могут повысить риск развития неблагоприятных побочных реакций (НПР), хотя лишь у 6–8% больных, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются НПР [10]. Под взаимодействием ЛС понимается изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального комбинирования препаратов [11].

В клинической практике рассматриваются следующие виды взаимодействия ЛС: фармацевтическое; фармакокинетическое и фармакодинамическое. Фармацевтическое взаимодействие может происходить до поступления ЛС в организм пациента, в его основе лежат физико-химические реакции между ЛС. Наибольшее клиническое значение имеют фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС. Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие может происходить по разным механизмам, знание которых позволяет врачу избегать применения нерациональных и потенциально опасных комбинаций и, в тоже время, выбирать рациональные комбинации ЛС [11].

При попадании в кровь нескольких биологически активных веществ, конкурирующих за один и тот же участок связывания на белках плазмы крови, возможна существенная модификация их токсичности и продолжительности действия [12]. Пептид-белковые взаимодействия участвуют в различных фундаментальных клеточных функциях, их идентификация имеет решающее значение для разработки эффективных пептидных терапевтических средств [13, 14]. Разработка различных технологий по изучению связывания белковых структур плазмы и лекарственных препаратов, а также моделирование белок-белковых взаимодействий (PPI – Protein-Protein Interaction) в настоящее время получило бурное развитие. Технологии нейронных сетей глубокого обучения, применяемые для модели-

рования, позволяют не только представить 3D модель различных белковых структур, но и проанализировать различные варианты их взаимодействий [15]. Методы молекулярной динамики используются для изучения активации рецепторов, то есть процесса, при котором рецептор взаимодействует с лигандом (молекулой) и вызывает изменения в структуре, динамике и свойствах рецептора и лиганда, а также для моделирования взаимодействия между ними [16].

Цель исследования

Определить фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия перепрофилированных антибактериальных препаратов широкого спектра действия: левофлоксацина, канамицина и линезолида, применяемых при комбинированной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза во фтизиатрической практике и возможности их одновременного приема больными туберкулезом.

Материалы и методы

Для анализа изучения фармакологического взаимодействия были взяты лекарственные препараты левофлоксацин (Lfx), канамицин (Km) и линезолид (Lzd), которые рекомендованы при составлении схемы лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Рассматривалась их возможность одновременного приема пациентом, с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

При выполнении данной работы применялось пользовательское обеспечение с открытым и частично открытым исходным кодом: GalaxyWEB GalaxySagittarius – AlphaFold. В данное обеспечение входит: AutoDock 2, Sagittarius, AlphaFold. Обработка и визуализация полученных результатов производилась при помощи Python 3 (Pandas, Scipy, Matplotlib) и Excel. Использовались открытые базы данных PubChem и RCSB Protein Data Bank.

Autodock (AD) программное обеспечение, используется в молекулярной биологии с 1990 года. Со времен создания формула алгоритма менялась, однако общий вид заключался в работе двух

программ – autodock – собственно программа, выполняющая молекулярный докинг и autogrid – программа, создающая сеть потенциалов молекул. Molecular docking («стыковка») – группа алгоритмов поиска энергетически наиболее выгодных расположений лиганда в центре связывания макромолекулы – мишени. Этот метод молекулярного моделирования позволяет предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и положение одной молекулы – лиганда (от лат. «Ligare» «связывать») по отношению к другой – рецептора (лат. «Receptor» – приёмник, получатель) [17, 18].

Механизм работы заключается в создании тематического куба в области рецептора (docking box). AutoGrid – создает для рецептора набор бинарных файлов (сеток потенциалов), для каждого атома в docking box создается описание потенциала взаимодействия с пробным атомом определенного химического элемента. Набор атомов определяется химическими элементами, входящими в состав лиганда. Для расчета потенциала используется скоринг-функция, основанная на теоретическом, практическом или смешанном обосновании. В последующем сетка потенциала используется для расчета свободной энергии. Лиганд, кроме совокупности связей, атомов и зарядов, описывается набором чисел – положением в docking box, поворотом всех активных торсионных углов. Autodock перебирает все возможные комбинации этих чисел, для того чтобы найти оптимальное с точки зрения свободной энергии положение лиганда в docking box. Это обуславливает форму docking box в форме куба со стороной 10–30 Å таким образом, чтобы он включал в себя активный центр рецептора [5]. Для оптимизации перебора всех возможных положений в активном центре и всех конформаций лиганда применяются алгоритмы поиска глобального минимума: Монте-Карло, имитацию отжига, а также генетические алгоритмы: LGA (Ламаркианский генетический алгоритм) [18].

AD остается актуальным методом исследованием в биоинформатике. [19, 20]. Последнее обновление вышло в 2012 году, с этого времени принцип AD можно описать так:

$$V = W_{vdw} \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + W_{bond} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + W_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{e(r_{ij}) r_{ij}} + W_{sol} \sum_{i,j} (S_i V_j - S_j V_i) e^{-r_{ij}^2 / 2\sigma^2}$$

AlphaFold (AF) – программа на базе искусственного интеллекта (artificial intelligence (AI)), разработанная Google Deep Mind, которая выполняет предсказания пространственной структуры белка. Программа разработана как система глубокого обучения [21]. Программа представлена в 2 вариантах, первой и второй версией. В 2021 году в журнале Nature был опубликован открытый исходный код Alphafold 2 [22]. В своей структуре AF является нейросетью глубокого обучения, позволяющей предсказывать структуру белка после его изменения.

В начале алгоритма используется пакетная программа HMMER для поиска гомологов входной последовательности на основе базы данных Uniprot&MGnify – открытая база данных последовательностей белков. Затем используется пакет HH-suite (программный пакет с открытым исходным кодом для поиска белковых последовательностей) для поиска 3D структур в PDB (интерактивный отладчик для работы в программе Python), которые могли соответствовать гомологам поданных на вход выравниванию. При существовании готовой структуры происходит гомологичное моделирование белка, алгоритм создает таблицу парного представления остатков – квадратную таблицу, где каждый элемент является описанием векторов взаимодействия ($i \times j$ – векторы координатных осей: i – единичный вектор оси абсцисс; j – единичный вектор оси ординат)

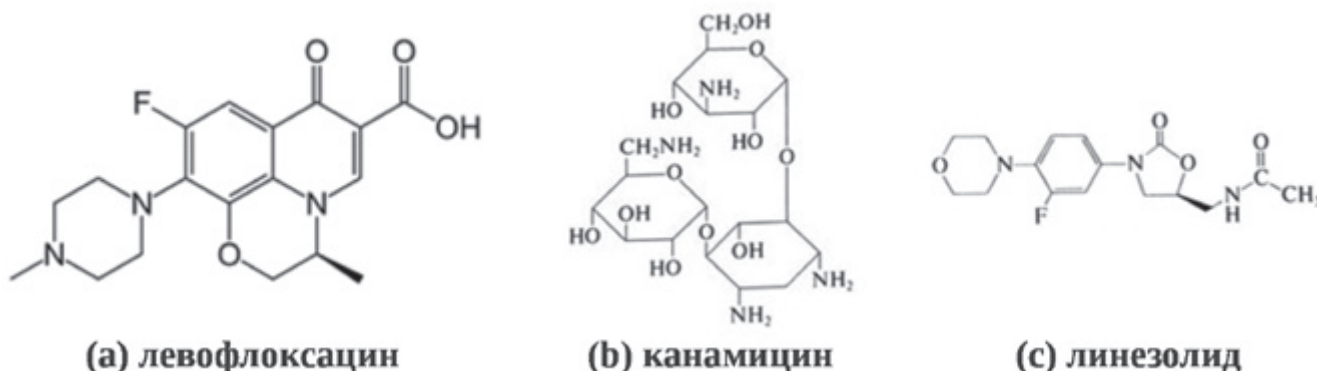
аминокислот (АК). Далее AF2 генерирует векторные эмбединги (представления) из АК остатков в выравнивании и из пар остатков в парном представлении [22]. Затем следует ядро AF2. End-to-end нейросеть (завершающий этап анализа от начала до окончания процесса анализа данных), основанная на архитектуре трансформера. Получая на вход эмбединги выравнивания и парного представления, итеративно улучшает их на глубоких слоях, возвращая 3D структуру на их основе. В медицинской практике возможна следующая интерпретация: большое количество совпадений белковых структур при применении нескольких антибиотиков может коррелировать со снижением эффективности терапии и увлечением ее токсичности для пациента [23].

Результаты

При анализе фармакологического взаимодействия обращает на себя внимание тот факт, что левофлоксацин может взаимодействовать по карбоксильной группе $-\text{COOH}$ с соединениями, содержащими аминогруппу, в частности с линезолидом и канамицином, с образованием карбамидной связи $-\text{CO}-\text{NH}-$. Также левофлоксацин способен образовывать азометиновую связь по карбонильной группе $-\text{C}=\text{O}$ в своём составе с содержащими первичную аминогруппу препаратами, к которым относятся и канамицин, и линезолид (рисунк 1).

Рисунок 1.
Химические формулы препаратов:
а) левофлоксацин,
б) канамицин,
с) линезолид.

Figure 1.
Chemical formulas of levofloxacin (a), kanamycin (b), and linezolid (c).



Метаболиты, образованные в результате биотрансформации выбранных ксенобиотиков, могут оказывать токсический эффект как при монотерапии, так и в результате протекания реакций взаимодействия. Так как вещества, подвергшиеся превращению в результате ферментативных реакций, могут иметь более высокую реакционную способность, чем предшественники, их совместное применение может кумулировать и потенцировать действие друг друга. В связи с этим при

возникновении нежелательных явлений стоит думать о раздельном применении данных препаратов с учетом дальнейшего изучения их фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

При исследовании фармакодинамики выбранных препаратов Lfx-Km-Lzd по результатам программного анализа были визуализированы 3D-модели соединения препаратов с белками плазмы и определены белковые совпадения парного приема препаратов (рисунк 2).



Рисунок 2.
3D-модель соединения препаратов с белками плазмы: (a) – левофлоксацин, (b) – канамицин, (c) – линезолид.

Figure 2.
3D model of the interactions between drugs and plasma proteins. Levofloxacin (a), kanamycin (b), and linezolid (c).

№ п/п	Варианты парного применения препаратов / Paired drug intake	Количество белковых совпадений с препаратами при их парном применении / Number of drug-protein matches in case of their paired intake
1	Левофлоксацин – Линезолид Levofloxacin – Linezolid	181
2	Левофлоксацин – Канамицин Levofloxacin – Kanamycin	11
3	Канамицин – Линезолид Kanamycin – Linezolid	8

Таблица 1. Белковые совпадения с лекарственными препаратами, применяемыми при комбинированной терапии химиорезистентного туберкулеза.

Table 1.
Drug-protein matches with the drugs used in combined treatment of multidrug-resistant tuberculosis.

Варианты парных взаимодействий конкурирующих ЛС, количество белковых совпадений с препаратами, применяемыми одновременно при терапии химиорезистентного туберкулеза, – левофлоксацином, канамицином, и линезолидом (**таблица 1**):

Группа значительных совпадений выделяется на фоне других ЛС: пара левофлоксацин – линезолид – 181 совпадение. Одновременный прием этих лекарственных препаратов может приводить к возникновению фармакокинетического взаимодействия, снижению терапевтического эффекта и увеличению риска возникновения нежелательных реакций.

При анализе фармакокинетики анализируемых препаратов Lfx-Km-Lzd обращает на себя внимание тот факт, что при одновременном назначении левофлоксацина и линезолида пиковых концентраций в крови они достигают через два часа, а канамицин – через 1,5 часа при его внутримышечном введении. То есть и действие на макроорганизм будет практически одновременным. В том случае, если у больного есть провоцирующие факторы развития нежелательных побочных реакций, их действие может усиливаться и оказывать различные эффекты: суммации, потенцирования, аддитивного действия, синергизма или синерго-антагонизма. В связи с этим необходимо понимать и процессы метаболизма рассматриваемых лекарственных препаратов (**таблица 2**).

Необходимо отметить, что основные процессы метаболизма для левофлоксацина и линезолида происходят в одном органе – печени, канамицин не метаболизируется вообще. На этом фоне все три изучаемых препарата выводятся почками, что при их одновременном применении может быть причиной более выраженных нефротоксических лекарственно индуцированных процессов.

Заключение

Одновременное назначение перепрофилированных антибактериальных препаратов широкого спектра действия – левофлоксацина, канамицина и линезолида (Lfx-Lzd-Km) при фармакологическом взаимодействии может быть причиной образования метаболитов, образованных в результате биотрансформации выбранных ксенобиотиков, которые могут оказывать токсический эффект как при монотерапии, так и в результате протекания реакций взаимодействия, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Анализ с помощью технологии Galaxy Sagittarius - AlphaFold демонстрирует значительный уровень белковых совпадений с препаратами при их парном применении: левофлоксацина и линезолида – 181 совпадение и менее выраженное при одновременном применении левофлоксацин – канамицин – 11 белковых совпадений, что может являться конкурирующим фактом при формировании соединений лиганд-рецептор с белками плазмы и изменять не

Таблица 2. Фармакокинетика перепрофилированных препаратов АБШСД, применяемых при комбинированной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Table 2. Pharmacokinetics of the drugs used in combined treatment of multidrug-resistant tuberculosis.

№ п/п	Препарат / Drug	Всасывание препарата / Absorption of drug	Метаболизм препарата / Metabolism of drug	T1/2 препарата / T1/2 of drug	C max препарата в плазме / C max of drug in plasma
1	Группа аминогликозидов (Канамицин) Aminoglycoside group (Kanamycin)	После в/м введения всасываются быстро и полностью. After intramuscular administration, they are absorbed quickly and completely.	Не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. They are not metabolized and are excreted unchanged by the kidneys through glomerular filtration, creating high concentrations in the urine.	Для всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2–4 часа For all aminoglycosides in adults with normal renal function, 2–4 hours	Пиковые концентрации развиваются через 30 мин. после окончания в/в инфузии и через 0,5–1,5 часа после в/м введения Peak concentrations develop after 30 minutes after the end of the i.v. infusion and 0.5–1.5 hours after i.m. administration
2	Группа оксазолидинонов (Линезолид) Oxazolidinone group (Linezolid)	Биодоступность составляет около 100% Bioavailability is about 100%	Линезолид выводится почками и через ЖКТ в виде двух неактивных метаболитов. Ферменты системы P 450 не участвуют в метаболизме. Linezolid is excreted by the kidneys and through the gastrointestinal tract in the form of two inactive metabolites. Enzymes of the P 450 system are not involved in metabolism.	Для линезолида – 3,8 часа (прием 2р/сут.) Выведение линезолида – 50%-30% с мочой, печенью – 70%. For linezolid – 3.8 hours (dose 2 times / day). Linezolid excretion – 50%–30% in the urine, liver – 70%.	Время достижения максимальной концентрации линезолида в крови (TCmax) – 2 ч, The time to reach the maximum concentration of linezolid in the blood (TCmax) is 2 hours,
3	Группа хинолонов/фторхинолонов (Левифлоксацин) Quinolone/fluoroquinolone group (Levofloxacin)	Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99–100%. Absolute bioavailability when taken orally is 99–100%.	Метаболизируется в печени. Выведение преимущественно через почки (более 85% принятой дозы). Частично выводится с желчью. Metabolized in the liver. Excretion is primarily through the kidneys (more than 85% of the dose taken). Partially excreted in bile.	После приема внутрь левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы (T1/2 – 6–8 часов). After oral administration, levofloxacin is eliminated from plasma relatively slowly (T1/2 – 6–8 hours).	Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1–3 ч после приема внутрь достигается в течение 1–2 часов. Maximum concentrations in the blood are reached on average 1–3 hours after oral administration and are achieved within 1–2 hours.

только терапевтическую эффективность лечения, но и повысить риск развития нежелательных побочных реакций.

Среди пациентов, принимающих данное лечение, лекарственно-индуцированные поражения органов экскреции являются распространенными, поэтому остается актуальным вопрос об их совместном воздействии на организм пациента. При одновременном применении препаратов, имеющих одни и те же белковые мишен-

ни, стоит учитывать интервалы и способы их введения. Необходимо оценивать фармакокинетические и фармакодинамические свойства, лекарственные формы данных препаратов для коррекции схем комбинации линезолида, левофлоксацина и канамицина, возможности их одновременного применения для снижения риска развития нежелательных побочных реакций и повышения клинической эффективности терапии туберкулеза.

Литература :

1. Можожина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Бета-лактамы антибиотики – препараты резерва для лечения лекарственно-резистентного туберкулеза. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(5-6):78-85. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-78-85>
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Ссылка активна на 23.02.2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
3. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. Ссылка активна на 23.02.2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>
4. Wallis R.S., Maeurer M., Mwaba P., Chakaya J., Rustomjee R., Migliori G.B. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *Lancet Infect. Dis.* 2016;16:34-46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00070-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00070-0)
5. Рузанов Д.Ю., Скрыгина Е.М., Буйневич И.В., Гопоняко С.В., Баласанянц Г.С., Химова Е.С. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):27-42. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.27-42>
6. Портнягина Е.В., Раднаев Г.Г. Рациональная антибактериальная терапия и вопросы предупреждения бактериальной резистентности: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2022.
7. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 – пандемия антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимик-*

- кробная химиотерапия: 2021;23(1):5-15. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.5-15>
8. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M.E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>
 9. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство Пре100 Принт, 2016.
 10. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy*. 2009;55(4):215-220. <https://doi.org/10.1159/000218100>
 11. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А., Хоменко В.Н. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справочное пособие для врачей и фармацевтов. Х.: Мегаполис, 2001.
 12. Куценко С.А. Основы токсикологии. Saint Petersburg: Фолиант, 2004; 715.
 13. Lei Y., Li S., Liu Z., Wan F., Tian T., Li S., Zhao D., Zeng J. A deep-learning framework for multi-level peptide-protein interaction prediction. *Nat. Commun.* 2021;12(1):5465. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25772-4>
 14. Zhao Z., Peng Z., Yang J. Improving Sequence-Based Prediction of Protein-Peptide Binding Residues by Introducing Intrinsic Disorder and a Consensus Method. *J. Chem. Inf. Model.* 2018;58(7):1459-1468. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00019>
 15. Wan F., Zhu Y., Hu H., Dai A., Cai X., Chen L., Gong H., Xia T., Yang D., Wang M.W., Zeng J. DeepCPI: A Deep Learning-based Framework for Large-scale in silico Drug Screening. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(5):478-495. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.04.003>
 16. Глушко А.А. Изучение лиганд-рецепторного взаимодействия методом молекулярной динамики : монография. Казань: Бук, 2022.
 17. Lengauer T., Rarey M. Computational methods for biomolecular docking. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1996;6(3):402-406. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(96\)80061-3](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(96)80061-3)
 18. Fan M., Wang J., Jiang H., Feng Y., Mahdavi M., Madduri K., Kandemir M.T., Dokholyan N.V. GPU-Accelerated Flexible Molecular Docking. *J. Phys. Chem. B*. 2021;125(4):1049-1060. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c09051>
 19. Zhang Y., Sanner M.F. Docking Flexible Cyclic Peptides with AutoDock CrankPep. *J. Chem. Theory Comput.* 2019;15(10):5161-5168. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00557>
 20. Holcomb M., Chang Y.T., Goodsell D.S., Forli S. Evaluation of AlphaFold2 structures as docking targets. *Protein. Sci.* 2023;32(1):e4530. <https://doi.org/10.1002/pro.4530>
 21. Marcu Ş.B., Tăbîrcă S., Tangney M. An Overview of AlphaFold's Breakthrough. *Front. Artif. Intell.* 2022;5:875587. <https://doi.org/10.3389/frai.2022.875587>
 22. Evans R., O'Neill M., Pritzel A., Antropova N., Senior A., Green T., Židek A., Bates R., Blackwell S., Yim J., Ronneberger O., Bodenstein S., Zielinski M., Bridgland A., Potapenko A., Cowie A., Tunyasuvunakool K., Jain R., Clancy E., Kohli P., Jumper J., Hassabis D. Protein Complex Prediction with AlphaFold-Multimer. *BioRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.04.463034>
 23. Goulet A., Cambillau C. Structure and Topology Prediction of Phage Adhesion Devices Using AlphaFold2: The Case of Two *Oenococcus Oeni* Phages. *Microorganisms*. 2021;9:2151. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102151>

References:

1. Mozhokina G.N., Samoilova A.G., Vasilyeva I.A. Beta-lactam antibiotics as reserve medications for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Antibiot i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):78-85. (in Russ). <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-78-85>
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>. Accessed: February 23, 2022.
3. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>. Accessed: February 23, 2022.
4. Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, Chakaya J, Rustonjee R, Migliori GB. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:34-46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00070-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00070-0)
5. Ruzanov DY, Skriagina AM, Buinevich IV, Goponiako SV, Balasaniants GS, Khimova ES. New regimens and new medications in the treatment of tuberculosis: keeping step? New schemes and new drugs in the treatment of tuberculosis: are we keeping up? *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2021;23(1):27-42. (in Russ). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.27-425>
6. Portnyagina EV, Radnaev GG. Ratsional'naya antibakterial'naya terapiya i voprosy preduprezhdeniya bakterial'noy rezistentnosti: uchebnoe posobie. Irkutsk: IGMU; 2022. (in Russ).
7. Sinopalnikov AI. The COVID-19 pandemic is a pandemic of antibacterial therapy. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2021;23(№1):5-15. (in Russ). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.5-15>
8. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud ME, Mulot M., Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>
9. Yakovlev SV, Sidorenko SV, Rafalsky VV, Spichak TV, edit. *Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice*. Eurasian clinical recommendations. M.: Publishing House Pre100 Prin; 2016. (in Russ).
10. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy*. 2009;55(4):215-220. <https://doi.org/10.1159/000218100>
11. Derimmedved LV, Pertsev IM, Shuvalova EV, Zupanets IA, Khomenko VN. *Vzaimodeystvie lekarstv i effektivnost' farmakoterapii*. Spravochnoe posobie dlya vrachev i farmatsevtov. Kh.: Megapolis; 2001. (in Russ).
12. Kutsenko SA. *Osnovy toksikologii*. Saint Petersburg: Foliant; 2004; 715.
13. Lei Y, Li S, Liu Z, Wan F, Tian T, Li S, Zhao D, Zeng J. A deep-learning framework for multi-level peptide-protein interaction prediction. *Nat Commun.* 2021;12(1):5465. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25772-4>
14. Zhao Z, Peng Z, Yang J. Improving Sequence-Based Prediction of Protein-Peptide Binding Residues by Introducing Intrinsic Disorder and a Consensus Method. *J Chem Inf Model.* 2018;58(7):1459-1468. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00019>
15. Wan F, Zhu Y, Hu H, Dai A, Cai X, Chen L, Gong H, Xia T, Yang D, Wang MW, Zeng J. DeepCPI: A Deep Learning-based Framework for Large-scale in silico Drug Screening. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(5):478-495. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.04.003>
16. Glushko AA. *Izuchenie ligand-retseptornogo vzaimodeystviya metodom molekulyarnoy dinamiki* : monografiya. Kazan: Buk; 2022. (in Russ).
17. Lengauer T, Rarey M. Computational methods for biomolecular docking. *Curr Opin Struct Biol.* 1996;6(3):402-406. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(96\)80061-3](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(96)80061-3)
18. Fan M, Wang J, Jiang H, Feng Y, Mahdavi M, Madduri K, Kandemir MT, Dokholyan NV. GPU-Accelerated Flexible Molecular Docking. *J Phys Chem B*. 2021;125(4):1049-1060. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c09051>
19. Zhang Y, Sanner MF. Docking Flexible Cyclic Peptides with AutoDock CrankPep. *J Chem Theory Comput.* 2019;15(10):5161-5168. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00557>
20. Holcomb M, Chang YT, Goodsell DS, Forli S. Evaluation of AlphaFold2 structures as docking targets. *Protein Sci.* 2023;32(1):e4530. <https://doi.org/10.1002/pro.4530>
21. Marcu ŞB, Tăbîrcă S, Tangney M. An Overview of AlphaFold's Breakthrough. *Front Artif Intell.* 2022 Jun 9;5:875587. doi: 10.3389/frai.2022.875587.

22. Evans R, O'Neill M, Pritzel A, Antropova N, Senior A, Green T, Židek A, Bates R, Blackwell S, Yim J, Ronneberger O, Bodenstern S, Zielinski M, Bridgland A, Potapenko A, Cowie A, Tunyasuvunakool K, Jain R, Clancy E, Kohli P, Jumper J, Hassabis D. Protein Complex Prediction with AlphaFold-Multimer. *BioRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.04.463034>
23. Goulet A, Cambillau C. Structure and Topology Prediction of Phage Adhesion Devices Using AlphaFold2: The Case of Two *Oenococcus Oeni* Phages. *Microorganisms*. 2021;9:2151. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102151>

Сведения об авторах

Вайленко Дарья Сергеевна, ассистент кафедры медицинской химии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

Вклад в статью: внесла существенный вклад в получение и анализ данных, их интерпретацию; принимала активное участие в написании первого варианта статьи.

ORCID: 0009-0006-6013-4299

Тананакина Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

Вклад в статью: внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных и их интерпретацию; участвовала в переработке ее важного интеллектуального содержания; утвердила окончательную версию для публикации.

ORCID: 0000-0002-0978-6009

Пустовой Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой физиологии, клинической иммунологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

Вклад в статью: внес вклад в концепцию и дизайн исследования, участвовал в переработке ее важного интеллектуального содержания; утвердил окончательную версию для публикации.

ORCID: 0009-0006-0507-9127

Баранова Виктория Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии, клинической иммунологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

Вклад в статью: внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных или их интерпретацию; принимала активное участие в написании первого варианта статьи и участвовала в переработке ее важного интеллектуального содержания; несет ответственность за все аспекты работы и гарантирует соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы

ORCID: 0009-0006-6153-7946

Шматков Виталий Игоревич, лаборант кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

Вклад в статью: работа с литературными источниками, работа в системе GalaxySagittarius- AlphaFold и обобщение полученных результатов.

ORCID: 0009-0002-4858-3594

Занин Александр Романович, лаборант научно-исследовательской химической лаборатории кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

Вклад в статью: работа с литературными источниками, изучение фармацевтического взаимодействия препаратов и анализ с целью поиска возможных химических взаимодействий представленных соединений.

ORCID: 0009-0001-2366-1333

Authors

Dr. Daria S. Vailenko, MD, Assistant Professor, Department of Medicinal Chemistry, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation).

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

ORCID: 0009-0006-6013-4299

Prof. Tatiana P. Tananakina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Physiology, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0002-0978-6009

Prof. Yuriy G. Pustovoy, MD, DSc, Professor, Head of Department of the Department of Phthysiology, Clinical Immunology and Medical Genetics, Chief Scientific Officer, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation).

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

ORCID: 0009-0006-0507-9127

Dr. Victoria V. Baranova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Phthysiology, Clinical Immunology and Medical Genetics, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation.)

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

ORCID: 0009-0006-6153-7946

Dr. Vitaliy I. Shmatkov, MD, Assistant Researcher, Department of Physiology, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation).

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

ORCID: 0009-0002-4858-3594

Dr. Alexander R. Zanin, MD, Assistant Researcher, Chemical Research Laboratory, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation)

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

ORCID: 0009-0001-2366-1333

Статья поступила: 21.01.2024 г.

Received: 21.01.2024

Принята в печать: 29.02.2024 г.

Accepted: 29.02.2024

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

CC BY 4.0.

УДК 618.14-002.2-007.61-08

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-17-24>

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕПОЛНОЙ КАРТИНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ФОНЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

ВОЛОЦКАЯ Н. И.^{1*}, ГОЛУБИНСКАЯ Е. П.¹, ЗЯБЛИЦКАЯ Е. Ю.¹, МАКСИМОВА П. Е.^{1,2}¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (г. Симферополь, Республика Крым, Россия)²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» (г. Санкт-Петербург, Россия)

Резюме

Цель. Разработать новые лечебные подходы при неполной картине хронического эндометрита на фоне гиперплазии эндометрия как частого варианта сочетания в клинике двух данных патофизиологических процессов.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись соскобы полости матки пациенток 25–63 лет с признаками гиперпластического процесса эндометрия по данным ультразвукового исследования (УЗИ) с явлениями аномального маточного кровотечения, полученные в ходе фракционного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии. Критерии исключения: интраэпителиальная неоплазия и атипичная гиперплазия эндометрия, онкологические и системные воспалительные процессы, применение гормональной терапии. Для исследований пациенток использованы клинические методы в рамках диагностической работы (анамнез, осмотр, УЗИ) и морфологические методы для верификации диагноза, а также методы иммуногистохимии (ИГХ), световой микроскопии, микросъемки, сканирования гистопрепаратов, морфометрия изображений.

Результаты. В данном исследовании подтверждена гипотеза перспективности ИГХ-диагностики, лежащей в основе патогенетической терапии гиперплазии эндометрия, с использованием нестероидных противовоспалительных

средств. Большой научный теоретический и практический интерес в этих процессах представляют молекулы-регуляторы и маркеры воспалительного инфильтрата, как маркеры патогенетических изменений, и диагностические показатели при иммуноморфологических исследованиях, демонстрирующие изменения клеточных популяций.

Заключение. Разработан алгоритм с использованием молекулярных диагностических инструментов или патогенетических терапевтических ресурсов, совершенствующий диагностику, классификацию подтипов и лечение ГЭ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, иммуноморфологическое исследование, алгоритм введения пациенток.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа финансирована государственным заданием FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22, тема № 123030700011-4 от 07.03.2023.

Для цитирования:

Волоцкая Н. И., Голубинская Е. П., Зяблицкая Е. Ю., Максимова П. Е. Алгоритм лечения при неполной картине хронического эндометрита на фоне гиперплазии эндометрия. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 17-24. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-17-24>

*Корреспонденцию адресовать:

Зяблицкая Евгения Юрьевна, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бул. Ленина, д. 5, кор. 7, e-mail: evgu79@mail.ru.
© Волоцкая Н. И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS WITH VAGUE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Nadezhda I. Volotskaya^{1*}, Elena P. Golubinskaya¹, Evgenia Yu. Zyablitskaya¹, Polina E. Maksimova^{1,2}

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, (Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation)

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russian Federation)

English ►

Abstract

Aim. To develop new therapeutic approaches for chronic endometritis with vague symptoms, which is frequently diagnosed in patients with endometrial hyperplasia.

Materials and Methods. We collected the material from uterine scrapings in patients (age 25-63 years) with endometrial hyperplasia (diagnosed by ultrasound examination) and abnormal uterine bleeding which occurred during hysteroscopic dilation and curettage. Among the exclusion criteria were intraepithelial neoplasia and atypical endometrial hyperplasia, cancer, systemic inflammation, and hormonal therapy. To verify the diagnosis, we employed immunohistochemistry, digital slide scanning, and morphometry.

Results. This study confirmed the value of immunohistochemical diagnosis underlying the pathogenetic therapy of endometrial hyperplasia using non-steroidal anti-inflammatory drugs. Inflammatory markers indicating the distribution and quantitative alterations in cell populations had the highest diagnostic value.

Conclusion. We developed a molecularly oriented algorithm for the treatment of patients with endometrial hyperplasia. This algorithm improves existing preventive, diagnostic and therapeutic approaches using immunohistochemical techniques. Such molecular testing can help in making correct therapeutic decisions.

Keywords: endometrial hyperplasia, immunohistochemical study, patient observation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The work was funded by state assignment FZEG-2023-0009 "Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy", under an agreement between the Ministry of Education and Science of Russia and the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimea Federal University named after V.I. Vernadsky" No. 075-01400-23-00 dated 12/29/22, topic No. 123030700011-4 dated 03/07/2023.

For citation:

Nadezhda I. Volotskaya, Elena P. Golubinskaya, Evgenia YU. Zyablitskaya, Polina E. Maksimova. Treatment of chronic endometritis with vague symptoms in patients with endometrial hyperplasia. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 17-24. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-17-24>

*Corresponding author:

Dr. Evgenia Yu. Zyablitskaya, 5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation, E-mail: evgu79@mail.ru.
© Nadezhda I. Volotskaya, et. al.

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является предшественником эндометриоидной аденокарциномы (ЭК), которая представляет собой наиболее распространенное злокачественное новообразование женских половых путей в развитых странах [1, 2]. В исследованиях последних лет актуальны вопросы этиологии и факторов риска, ранней диагностики, гистологической классификации и молекулярных подтипов ГЭ, осо-

бенно в отношении использования ИГХ биомаркеров и роли геномного анализа рисков злокачественного прогрессирования, стратификации групп женщин с риском развития ЭК, определения хирургических и нехирургических способов лечения, вариантов профилактики [3–5].

Наиболее важным фактором риска развития ГЭ является хроническое воздействие эстрогенов и, как фоновое состояние при ожирении, метаболическом синдроме и ряде других сопут-

ствующих заболеваний, сопровождающихся гиперэстрогенемией и провоспалительными системными сдвигами, – хроническое неспецифическое воспаление [6–9]. Исследования показывают, что в развитии простой ГЭ системная и локальная гиперэстрогенемия играет ключевую роль, но в случае начинающейся трансформации клеток роль воспалительных процессов возрастает. Развитие воспалительных изменений при ГЭ можно рассматривать как фактор промоции и прогрессирования патологии, а также атрибутивный фактор риска малигнизации. В исследованиях была установлена роль клеток CD 45(+), неспецифических протеаз и воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в воспалении, связанных с ГЭ. Сложно предположить, что является пусковым фактором, а что следствием в связке «ГЭ → воспаление / воспаление → ГЭ», однако в наших исследованиях мы получили интересные данные о положительном (антигиперпластическом) эффекте нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) при ГЭ, верифицированном на тканевом уровне в модельном эксперименте на лабораторных полиэстричных грызунах [10].

Опыт нашей работы показал перспективы ИГХ-диагностики и патогенетической терапии ГЭ у женщин репродуктивного возраста с использованием НПВС. Большой научный теоретический и практический интерес в этих процессах представляют молекулы-регуляторы и маркеры воспалительного инфильтрата – как маркеры патогенетических изменений и диагностические показатели при иммуноморфологических исследованиях, демонстрирующие перестройки клеточных популяций. Таким образом, молекулярное тестирование может помочь в принятии верных тактических решений.

Актуальность поиска как ключевых точек инициации ГЭ, так и доступных методик их выявления для подбора персонализированной патогенетически обоснованной терапии, согласующейся с репродуктивными задачами пациентки, разработки алгоритма тактики ее наблюдения на протяжении длительного времени, инициировали данное исследование. Работа выполнена при анализе гистологического архива биоматериалов женщин, давших согласие на исследование.

Цель исследования

– разработать новые лечебные подходы при неполной картине хронического эндометрита на фоне ГЭ как частого варианта сочетания

в клинике двух данных патофизиологических процессов.

Материалы и методы

Материалом для исследования являлись соскобы полости матки, полученные от пациенток в возрасте от 25 до 63 лет в ходе фракционного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии (n=50).

Критерии включения: аномальное маточное кровотечение при регулярном менструальном цикле либо в климактерическом периоде; УЗИ-признаки гиперпластического процесса в эндометрии (толщина эндометрия не менее 5–7 мм в 1 фазу менструального цикла (5–7-й день) в репродуктивном возрасте пациенток, не менее 3–4 мм – в постменопаузе; информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: интраэпителиальная неоплазия эндометрия (ЭИН) /атипическая гиперплазия эндометрия, онкологические процессы любой локализации, в том числе органов женской половой системы; применение гормональной терапии, в том числе комбинированных оральных контрацептивов, тамоксифена, внутриматочных средств; отказ об участии в исследовании; данные об инфекционной патологии половых путей (острой либо хронической); клинические проявления системных аутоиммунных заболеваний; невозможность соблюдения протокола исследования.

Проводка и заливка выполнены по стандартному протоколу в гистопротессоре Logos Millestone (Италия). Готовили срезы 4 мкм толщиной на автоматизированном микротоме Leica RM 2255 (Австрия). На стеклах X-TRA M/Slides Leica (Австрия) ставили ИГХ-реакцию по протоколу, установленному в иммуностестейнере Bond-Max (Австрия). Исследовали препараты, используя микроскоп Leica DM2000 (Австралия) и сканер AperioCS2 (Германия). Использовали антитела фирмы Leica (Германия).

Для подтверждения гипотезы роли воспаления в патогенезе ГЭ нами было проведено ИГХ исследование, направленное на:

1) подтверждение/исключение хронического эндометрита – ИГХ реакция с маркером плазматических CD138;

2) оценку локального клеточного и гуморального иммунитета в эндометрии – ИГХ с маркерами CD4 – Т-лимфоциты хелперы, CD8 – цитотоксические лимфоциты, CD56 – NK-клетки, CD20 – В-лимфоциты;

Рисунок 1.

Соскоб полости матки. ИГХ. Ув. $\times 200$. А – CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия. Позитивная мембранная реакция в плазматических клетках стромы эндометрия (стрелка) и эпителии желез (внутренний позитивный контроль, круг). Б – CD138- неатипическая железистая гиперплазия эндометрия. Позитивная цитоплазматическая реакция в клетках фибробластического ряда стромы (стрелка) и эпителии желез (внутренний позитивный контроль, круг).

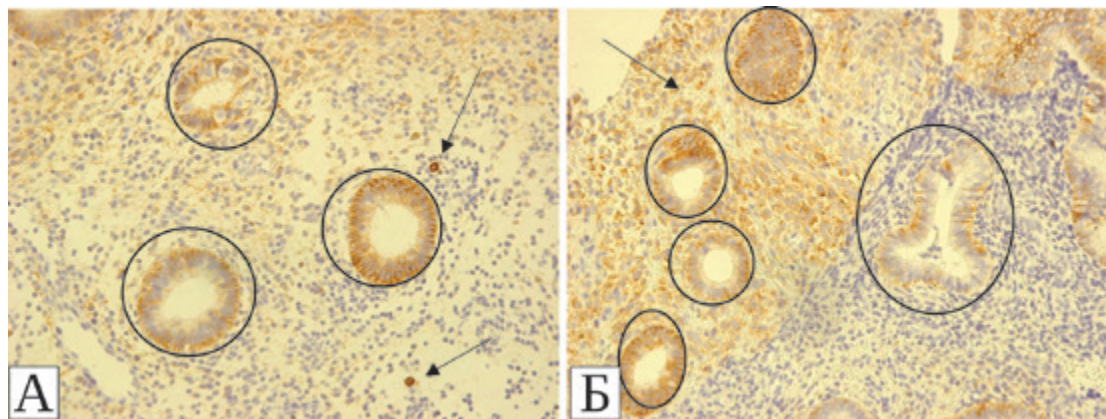


Figure 1. Immunohistochemical examination of the uterine scrapings obtained by hysteroscopic dilation and curettage. A: CD138+ non-atypical glandular endometrial hyperplasia. Positive membrane reaction in stromal plasma cells (arrow) and glandular epithelium (internal positive control, circle). B: CD138- non-atypical glandular endometrial hyperplasia. Positive cytoplasmic reaction in stromal fibroblasts (arrow) and glandular epithelium (internal positive control, circle). $\times 200$ magnification.

3) оценку рецепторного статуса эндометрия с Estrogen и Progesteron ER и PR для уточнения степени функциональной активности.

При подсчете числовых параметров экспрессии вычисляли среднюю величину и ошибку средней, достоверность различий оценена критерием Стьюдента после проверки выборки на нормальность, значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты иммуноморфологического исследования представлены в **таблице 1**. Проведением морфологического и ИГХ исследования с маркером CD138 в объеме нашей выборки было установлено наличие ИГХ верифицированного хронического эндометрита как фонового процесса неатипической железистой гиперплазии в 38% случаев, что позволило систематизировать выборку наших пациенток на две принципиальные группы: CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия ($n=19$) и CD138- неатипическая железистая гиперплазия эндометрия ($n=31$), что проиллюстрировано на **рисунке 1**.

При этом 62 % соскобов полости матки как гистологически, так и иммуногистохимически характеризуются отсутствием признаков пролонгированного воспалительного процесса и структурного ремоделирования стромы в виде участков фиброза. Однако следует отметить, что одной из особенностей ИГХ реакций с маркером CD138 является наличие очагов цитоплазматической экспрессии в клетках фибробластического ряда. В нашем исследовании в материале соскобов полости матки пациенток с неатипической железистой гиперплазией как с фоновым хроническим эндометритом, так и без него определяли наличие участков, как правило, с полиповидной морфологией, сопровождавшейся интенсификацией данно-

го типа реакции. Среди CD138+ пациенток, на основании гетерогенности ИГХ-реакции с маркерами CD4, CD8 нами выделены две подгруппы: первая CD138+ CD4high ($n = 10$) и вторая CD138+ CD8high ($n = 9$). Мы предполагаем в первой подгруппе преобладание Т-хелперного звена иммунитета в активации воспаления (вероятно, инфекционной природы), а во второй – Т-цитотоксического звена, вероятно, преимущественно аутоиммунного генеза (**рисунк 2**).

Показатели адаптивного иммунитета в материале соскоба полости матки пациенток с CD138+ неатипической железистой гиперплазией также продемонстрировали гетерогенность и статистическую значимость как между пациентками внутри этой группы, так и по отношению к показателям CD138- неатипической железистой гиперплазии эндометрия. Соотношение CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс свидетельствует о количественном паритете данных клеточных популяций и соответственно о готовности локального иммунитета к адаптивной иммунной реакции в зависимости от инициирующего травматического воздействия.

Показатели количества В-лимфоцитов и CD56+ NK-клеток находятся в пределах статистической нормы для эндометрия и демонстрируют позитивную мембранную реакцию в CD20+ клетках, расположенных ближе к нижним отделам функционального слоя и с преимущественной периваскулярной локализацией CD56+ клеток.

На основании такой дифференциации групп пациенток по иммуноморфологическим признакам мы предлагаем алгоритм оптимизации ведения пациенток с ГЭ.

Как правило, манифестацией ГЭ является аномальное маточное кровотечение, которое является поводом обращения пациентки к ги-

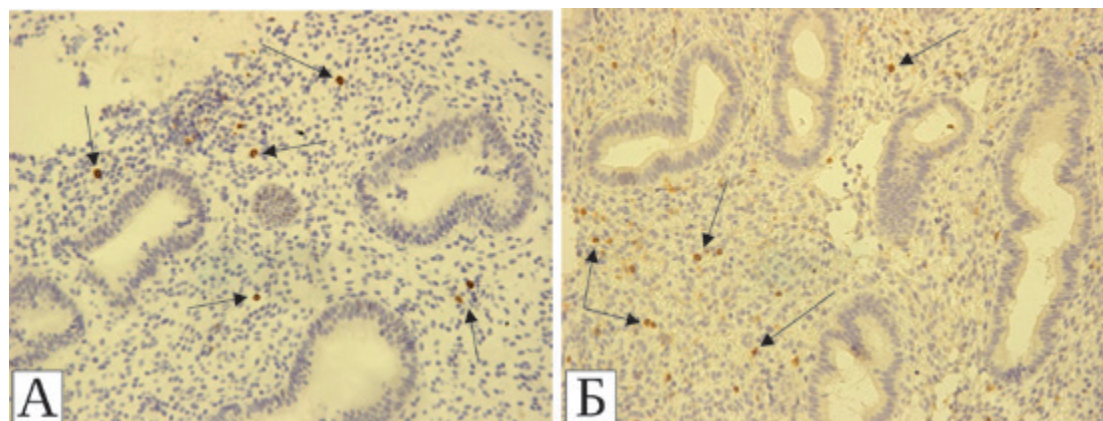


Рисунок 2. Соскоб полости матки. ИГХ. Ув. $\times 200$. А – ИГХ реакция с CD4: позитивная мембранная реакция в Т-лимфоцитах хелперах в строме эндометрия (стрелки). Б – ИГХ реакция с CD8: позитивная мембранная реакция в Т-цитотоксических лимфоцитах в строме эндометрия (стрелки).

Figure 2. Immunohistochemical examination of the uterine scrapings obtained by hysteroscopic dilation and curettage. A: CD4+ cells, positive membrane reaction in T helper cells in the endometrial stroma (arrows). B: CD8+ cells, positive membrane reaction in cytotoxic T lymphocytes in the endometrial stroma (arrows). $\times 200$ magnification.

некологу. Обращение пациентки к врачу первичного звена медицинской помощи сопровождается УЗИ-диагностикой и лечебно-диагностическим фракционным выскабливанием полости матки. С диагностической точки зрения его цель состоит в морфологической верификации диагноза ГЭ, исключения неоплазии и ЭК.

Параллельно не менее важным является обследование на количественное содержание гормонов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа для определения функции ритмичного стероидогенеза овариальной железы, щитовидной железы и передней доли аденогипофиза, поскольку от взаимосвязи гормонов данных желез зависит гормональный регуляторный коктейль и структура органов-мишеней гормонов яичника, к которым относится матка и эндометрий в частности. Скрининг на инфекционные заболевания, передающиеся половым путем, позволяет выявить инфекционный агент хронического воспалительного процесса. Индекс массы тела и оценка углеводного обмена могут иметь вспомогательное значение при диагностике метаболического синдрома, ожирения и инсулинорезистентности любой этиологии.

После гистологической оценки эндометрия по показаниям назначается ИГХ с панелью маркеров для выявления гистофизиологического иммунного и гормонально-рецепторного дисба-

ланса. На основании анализа уровня экспрессии маркеров, полученных при ИГХ молекулярной диагностике, врач делает заключение о патогенетических сдвигах в ее развитии. Это дает направление детализации клинико-анамнестических данных и дополнительных исследований.

В последующем такой алгоритм позволяет подобрать этиотропную (при наличии инфекции), гормональную и патогенетическую (НПВС) терапию для каждой пациентки с учетом ее персонифицированных данных (**рисунок 3**). Эта схема должна быть расширена в случае наследственного риска злокачественных новообразований и ряда других патологических состояний.

Предложенный нами алгоритм создан по запросу клиницистов в процессе длительной совместной работы, он отражает персонифицированный пациент-ориентированный мультидисциплинарный подход, целесообразный с точки зрения современной медицины. И также важно, что он легко реализуем в медицинских учреждениях поликлинического звена, доступен и понятен, а также патогенетически и морфологически обоснован.

Терапия аномального маточного кровотечения, согласно клиническим рекомендациям МЗ «Аномальные маточные кровотечения» (2021 г.), является многоступенчатой, когда в качестве препаратов первой линии, совместно с транексамовой

Таблица 1. Количественные показатели ИГХ экспрессии маркеров клеточного и гуморального иммунитета в соскобах полости матки пациенток с неатипической железистой гиперплазией.

Table 1. Quantitative immunohistochemical expression of cellular and humoral immunity markers in the uterine scrapings obtained by hysteroscopic dilation and curettage from patients with non-atypical glandular hyperplasia.

ИГХ маркер Immunohistochemical indicator	CD138+ CD4 ^{high} (n = 10), число клеток CD138+ CD4 ^{high} (n = 10), cell number	CD138+ CD8 ^{high} (n = 9), число клеток CD138+ CD8 ^{high} (n = 10), cell number	CD138– (n = 31), число клеток CD138– (n = 31), cell number
CD138	8,21 $\pm$ 0,03#	3,56 $\pm$ 0,01*#	0
CD4	57,34 $\pm$ 3,01#	14,02 $\pm$ 1,01*#	7,11 $\pm$ 0,21
CD8	28,61 $\pm$ 3,51#	35,87 $\pm$ 4,12*#	8,02 $\pm$ 0,59
CD4/CD8	2,00 $\pm$ 0,04#	0,39 $\pm$ 0,01*#	0,89 $\pm$ 0,02
CD20	23,02 $\pm$ 1,01#	59,85 $\pm$ 0,87#	2,31 $\pm$ 0,01
CD56	10,02 $\pm$ 0,78#	42,23 $\pm$ 1,02*#	9,28 $\pm$ 1,11

кислотой, рекомендуется использовать НПВС для снижения объема кровопотери, а в качестве гормонального лечения – внутриматочные контрацептивы, содержащие левоноргестрел; комбинированные оральные контрацептивы; прогестагены в пролонгированном циклическом режиме, при неэффективности этих методик – агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов и хирургическое лечение. Алгоритм сфокусирован больше на

диагностике и не отражает все этапы терапии, однако органично вписывается в требования клинических рекомендаций, не противопоставлен и не противоречит им, но дополняет.

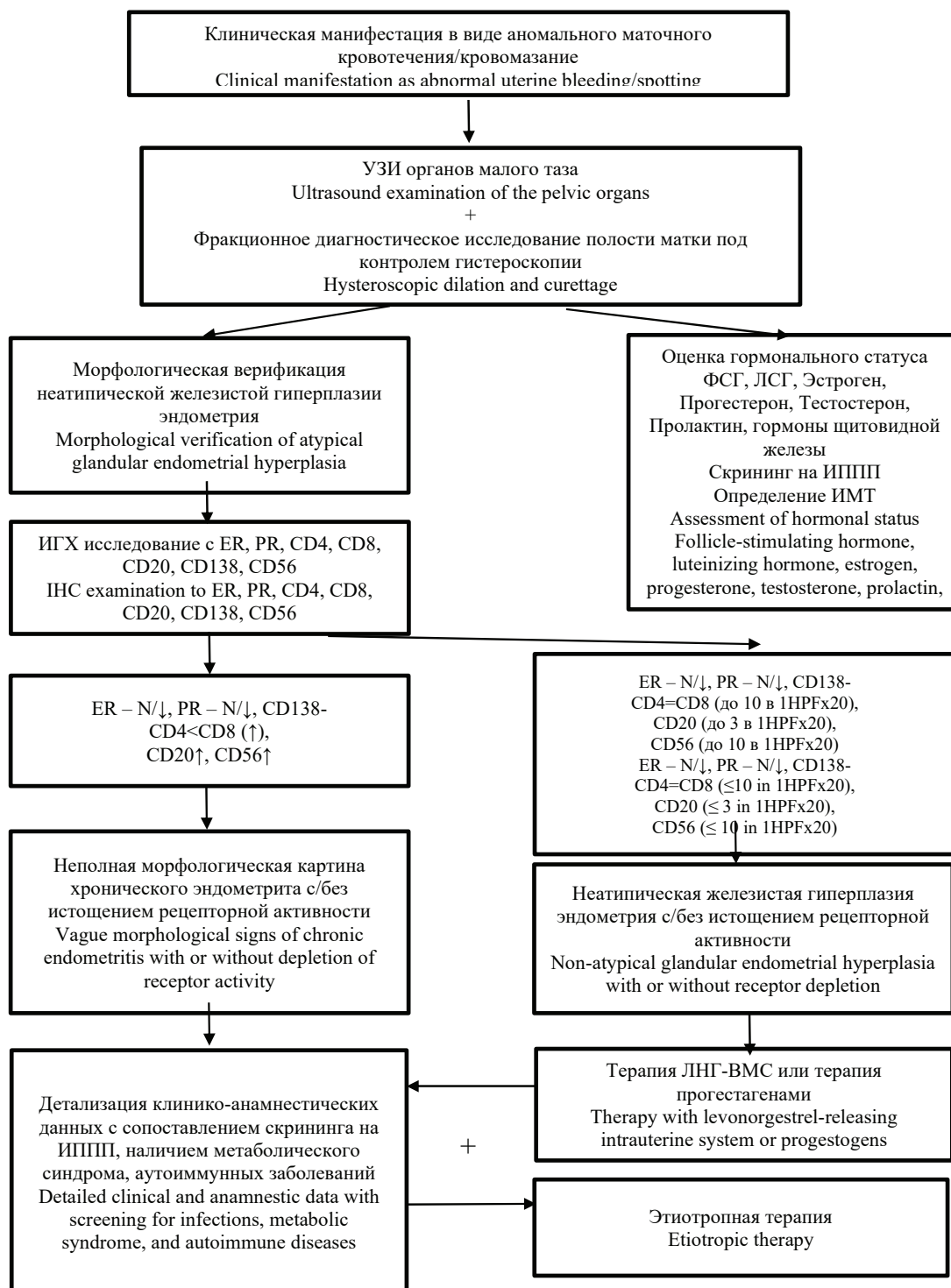
Обсуждение

Развитие воспалительных изменений при ГЭ можно рассматривать как фактор промоции и прогрессирования патологии, а также атрибу-

Рисунок 3.

Алгоритм диагностики и лечения неполной морфологической картины хронического эндометрита на фоне неатипической железистой гиперплазии.

Figure 3.
Algorithm for diagnosis and treatment of chronic endometritis with vague symptoms in patients with non-atypical glandular hyperplasia.



тивный фактор риска малигнизации. В исследованиях ранее была установлена роль клеток CD 45(+), неспецифических протеаз и воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в воспалении, связанных с ГЭ [6, 11].

В данном исследовании показано, что воспаление, как фон для ГЭ, имеет важное патогенетическое значение в ее развитии и должно быть учтено в клинической работе.

Современные исследователи ГЭ отдают предпочтение методам лечения, сохраняющим фертильность, ориентируются на различные показатели трансформации клеток, наличие сопутствующих заболеваний, фоновых состояний и персонифицируют диагностику-лечебную тактику [1–2]. Учитывая истощение рецепторного аппарата в результате пролонгированного воспалительного процесса в эндометрии, рекомендована коррекция медикаментозного лечения [4].

Для персонализации всем пациенткам с клинико-морфологическими признаками гиперпластических процессов, нами рекомендовано:

1) проведение ИГХ исследование с CD138, CD4, CD8, CD20, CD56, ER, PR на материале соскобов полости матки и/или биопсии эндометрия;

2) детализация клинико-анамнестических данных: внутриматочные контрацептивы, аборты, привычное невынашивание, инфекции половых путей, аутоиммунные и вирусные заболевания;

3) исключение патологии яичников (УЗИ, онкомаркеры);

4) скрининг инфекций половых путей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Так, учитывая значимость молекулярных процессов в развитии ГЭ, разработан алгоритм с использованием молекулярных диагностических инструментов или патогенетических терапевтических ресурсов, которые можно использовать в практической медицине для более эффективной работы в диагностике, классификации подтипов и лечении ГЭ. В результате реализации данного алгоритма возможно усовершенствование существующих профилактических, диагностических и лечебных подходов с применением молекулярно-морфологических методов. Важным социально-экономическим аспектом данного исследования является улучшение демографических показателей и снижение затрат на вспомогательные репродуктивные технологии, а также терапию их осложнений.

Заключение

Разработан алгоритм с использованием молекулярных диагностических инструментов или патогенетических терапевтических ресурсов, совершенствующий диагностику, классификацию подтипов и лечение ГЭ.

Литература :

1. Ring K.L., Mills A.M., Modesitt S.C. Endometrial Hyperplasia. *Obstet. Gynecol.* 2022;140(6):1061-1075. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>
2. Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S., Juhasz-Böss I., Brucker S., Tempfer C.B., Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022;306(2):407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
3. Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update.* 2017;23(2):232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
4. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S., Barker N.M., Zanotti K.M. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012;19(5):562-571. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.05.009>
5. Chae-Kim J., Garg G., Gavrilova-Jordan L., Blake L.E., Kim T.T., Wu Q., Hayslip C.C. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2021;31(12):1499-1505. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002699>
6. Kubyshkin A.V., Aliev L.L., Fomochkina I.I., Kovalenko Y.P., Litvinova S.V., Filonenko T.G., Lomakin N.V., Kubyshkin V.A., Karapetian O.V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm. Res.* 2016;65(10):785-794. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>
7. Alper E.C.D., Coşkun A.D.E., Vural F. Comparison of nonspecific inflammatory markers in endometrial cancer and hyperplasia. *Rev. Assoc. Med. Bras (1992).* 2021;67(7):966-970. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210318>
8. Jareid M., Thalabard J.C., Aarflot M., Bøvelstad H.M., Lund E., Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol. Oncol.* 2018;149(1):127-132. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.02.006>
9. Trimble C.L., Method M., Leitao M., Lu K., Ioffe O., Hampton M., Higgins R., Zaino R., Mutter G.L; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of endometrial precancers. *Obstet. Gynecol.* 2012;120(5):1160-1175. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121>
10. Волоцкая Н.И., Макашиш Т.П., Подгорный Г.И., Кальфа М.А., Прасолов Н.С., Кубышкин А.В., Коваленко Е.П., Зяблицкая Е.Ю. Иммунофенотипический профиль эндометрия при экспериментальной гиперплазии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023;3:78–83. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-3-78-83>
11. Gao Y., Li S., Li Q. Uterine epithelial cell proliferation and endometrial hyperplasia: evidence from a mouse model. *Mol. Hum. Reprod.* 2014;20(8):776-786. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau033>

References:

1. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 2022;140(6):1061-1075. [https://doi.org/ 10.1097/AOG.0000000000004989](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989)
2. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
3. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
4. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(5):562-571. [https://doi.org/ 10.1016/j.jmig.2012.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.05.009)
5. Chae-Kim J, Garg G, Gavrilova-Jordan L, Blake LE, Kim TT, Wu Q, Hayslip CC. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(12):1499-1505. [https://doi.org/ 10.1136/ijgc-2021-002699](https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002699)
6. Kubyshev AV, Aliev LL, Fomochkina II, Kovalenko YP, Litvinova SV, Filonenko TG, Lomakin NV, Kubyshev VA, Karapetian OV. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm Res.* 2016;65(10):785-794. [https://doi.org/ 10.1007/s00011-016-0960-z](https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z)
7. Alper ECD, Coşkun ADE, Vural F. Comparison of nonspecific inflammatory markers in endometrial cancer and hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(7):966-970. [https://doi.org/ 10.1590/1806-9282.20210318](https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210318)
8. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, Bøvelstad HM, Lund E, Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol.* 2018;149(1):127-132. [https://doi.org/ 10.1016/j.ygyno.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.02.006)
9. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1160-1175. [https://doi.org/ 10.1097/aog.0b013e31826bb121](https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121)
10. Volotskaya NI, Makalish TP, Podgorny GI, Kalfa MA, Prasolov NS, Kubyshev AV, Kovalenko EP, Zyablitskaya EY. Immunophenotypic endometrium profile in experimental hyperplasia. *Pacific Medical Journal.* 2023;3:78-83. (In Russ.). [https://doi.org/ 10.34215/1609-1175-2023-3-78-83](https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-3-78-83)
11. Gao Y, Li S, Li Q. Uterine epithelial cell proliferation and endometrial hyperplasia: evidence from a mouse model. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(8):776-786. [https://doi.org/ 10.1093/molehr/gau033](https://doi.org/10.1093/molehr/gau033)

Сведения об авторах

Волоцкая Надежда Игоревна, врач акушер-гинеколог, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5, корп. 7).

Вклад в статью: получение и анализ первичных данных.

ORCID: 0000-0003-2304-659X

Голубинская Елена Петровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5, корп. 7).

Вклад в статью: получение и анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3917-924X

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5, корп. 7).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ORCID: 0000-0001-8216-4196

Максимова Полина Евгеньевна, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5, корп. 7), врач-ординатор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» (197022, Россия, г. Санкт-Петербург, Льва Толстого ул., д. 6, корп. 8).

Вклад в статью: написание текста статьи и оформление работы.

ORCID: 0000-0001-5920-8664

Authors

Dr. Nadezhda I. Volotskaya, MD, Obstetrician-Gynecologist, Junior Researcher, Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-2304-659X

Prof. Elena P. Golubinskaya, MD, DSc, Leading Researcher, Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-3917-924X

Prof. Evgenia Yu. Zyablitskaya, MD, DSc, Leading Researcher, Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0001-8216-4196

Dr. Polina E. Maksimova, MD, Junior Researcher, Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation); Clinical Resident, Pavlov First St. Petersburg State Medical University (6/8, Lva Tolstogo Street, St. Petersburg, 197022, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-5920-8664

Статья поступила: 16.05.2023 г.

Принята в печать: 29.02.2024 г.

Контент доступен под лицензией

CC BY 4.0.

Received: 16.05.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution CC

BY 4.0.

УДК 616-053.31-071.3(470.54)

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-25-32>

МАССА ТЕЛА НОВОРОЖДЕННОГО В СОВРЕМЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

БЕЛОМЕСТНОВ С. Р.^{1*}, ЧУМАРНАЯ Т. В.², СЕВОСТЬЯНОВА О. Ю.¹, КСЕНОФОНТОВ А. М.³,
АНКУДИНОВ Н. О.³, ИСАКОВА Т. М.¹

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

²ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»,
г. Екатеринбург, Россия

³ГБУЗ Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», г. Екатеринбург, Россия

Резюме

Цель. Определение процентильных границ массы тела доношенного новорожденного для современного населения Свердловской области и сравнение их с результатами популяционного исследования, проведенного в Центральной Европе.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 41745 женщин. Критерии включения: одноплодная доношенная беременность; отсутствие пороков развития плода; родоразрешение в лицензированной медицинской организации. Критерии исключения: многоплодная беременность, наличие признаков хромосомных аномалий при оценке антенатального развития плода, врожденные пороки развития ребенка, незавершенное обследование по стандарту, применяемому для нормальной беременности. Полученные результаты сравнивались с аналогичным исследованием, осуществленным в Центральной Европе. Числовые показатели проанализированы непараметрическими методами статистики, использован процентильный подход. Различия количественных показателей подтверждались при помощи U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Медианное значение веса (гр.) новорожденных (Me – 50-й процентиль) в сроке 37 нед. составило 3010, 38 нед. – 3180, 39 нед. – 3350, 40 нед. – 3490, 41 нед. – 3600. Критерий «большой для гестационного возраста» (90-й процентиль) в сроке 37 нед. – 3550, 38 нед. – 3720, 39 нед. – 3900, 40 нед. – 4020, 41 нед. – 4150 гр. Выявлено достоверное повышение медианного значения веса новорожденных центральноевропейской популяции (Me – 50-й процентиль) относительно детей современной популяции Свердловской области во всех гестационных возрастах ($p < 0,05$).

Заключение. Старший репродуктивный возраст и паритет являются существенными популяционными факторами, определяющими характеристики новорожденных. Одной из причин, способствующих реализации этих факторов, являются метаболические нарушения. Масса тела новорожденного в современной популяции Свердловской области отличается от этого параметра в центральноевропейской популяции, что требует проведения дальнейших исследований. Использование полученных данных способствует корректной оценке новорожденного с учетом региональных критериев и разработке территориальной стратегии профилактики нарушений роста плода.

Для цитирования:

Беломестнов С. Р., Чумарная Т. В., Севостьянова О. Ю., Ксенофонтов А. М., Анкудинов Н. О., Исакова Т. М. Масса тела новорожденного в современной популяции Свердловской области (результаты пилотного исследования). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 25-32. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-25-32>

*Корреспонденцию адресовать:

Беломестнов Сергей Разумович, 620028, Россия, г. Екатеринбург, улица Репина, д. 3, E-mail: beldoctor@mail.ru
© Беломестнов С. Р. и др.

Ключевые слова: рост плода, большой для гестационного возраста, вес при рождении, новорожденный.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и

потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

ASSESSMENT OF BIRTH WEIGHT PARAMETERS IN SVERDLOVSK REGION: PRELIMINARY RESULTS

SERGEY R. BELOMESTNOV^{1*}, TATIANA V. CHUMARNAYA², OLGA YU. SEVOSTYANOVA¹,
ALEXEY M. KSENOFONTOV³, NIKOLAY O. ANKUDINOV³, TATIANA M. ISAKOVA¹

¹Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

²Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

³Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To define median and large-for-gestational-age birth weight in Sverdlovsk Region and to compare them with the results of a population study conducted in Central Europe.

Materials and Methods. We conducted a retrospective analysis of 41,745 women. Inclusion criteria were singleton, full-term pregnancy, absence of fetal malformations, and delivery in a licensed medical organization. Exclusion criteria were multiple pregnancy, signs of chromosomal abnormalities during the antenatal development, congenital malformations, and incomplete examination according to the standard used for normal pregnancy. The results were compared with a similar study carried out in Central Europe.

Results. The median weight of newborns at 37, 38, 39, 40, and 41 weeks was 3010, 3180, 3350,

3490, and 3600 g, respectively. "Large for gestational age" (above the 90th percentile) weight at 37, 38, 39, 40, and 41 weeks was 3550, 3720, 3900, 4020, and 4150 g, respectively. These parameters were significantly lower than those in Central Europe. Reproductive age, parity, and metabolic disorders were significant population determinants of birth weight.

Conclusion. Birth weight parameters in Sverdlovsk Region differ from those in Central Europe, requiring further research. These data might be used for the correct assessment of the newborns and for development of a territorial strategy for the prevention of fetal growth disorders.

Keywords: fetal height, large for gestational age, birth weight, newborn.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Sergey R. Belomestnov, Tatiana V. Chumarnaya, Olga Yu. Sevostyanova, Alexey M. Ksenofontov, Nikolay O. Ankudinov, Tatiana M. Isakova. Assessment of birth weight parameters in Sverdlovsk Region: preliminary results. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 25-32. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-25-32>

*Corresponding author:

Dr. Sergey R. Belomestnov, 3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russian Federation, E-mail: beldoctor@mail.ru
© Sergey R. Belomestnov, et al.

Введение

Темпы внутриутробного развития, конечные размеры плода генетически детерминированы, эволюционно закреплены и являются видовыми характеристиками. У человека (*Homo sapiens*) индивидуальные траектории

антенатального роста различаются в широком диапазоне в зависимости от степени метаболической адаптации материнского организма и трофической функции плаценты. При этом распространение, сочетание и взаимодействие провоцирующих нарушение фетального раз-

вития факторов, скорее всего, имеет популяционную особенность.

В клинической практике используются различные таблицы соответствия гестационному возрасту показателей веса плода и массы новорожденного. Все предложенные модели являются унифицированными и лишь условно могут быть экстраполированы на конкретные группы, имеющие существенные географические, социальные и экономические различия [1, 2, 3, 4, 5]. Поэтому особый исследовательский интерес представляет проведение крупных популяционных исследований и сопоставление результатов этнически близких групп. Кроме того, появление региональных ориентиров антропометрических данных новорожденных может способствовать точному описанию групповых особенностей и формированию территориальных стандартов организации перинатальной помощи.

Цель исследования

Определение процентильных границ массы тела ребенка при рождении в гестационном возрасте 37⁰–41⁶ недель для современного населения Свердловской области и сравнение их с результатами популяционного исследования, проведенного в одном из регионов Центральной Европы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных автоматизированной информационной системы «Региональный акушерский мониторинг» Свердловской области за 2021–2022 годы. Исследование включало 41745 женщин, родивших доношенного новорожденного от одноплодной беременности в сроке 37⁰–41⁶ недель, вне зависимости от способа рождения. Гестационный возраст исчислялся по измерению копчико-теменного размера (КТР) плода в ходе пренатального скрининга I триместра [6, 7, 8, 9]. Не учитывалась информация о состоянии материнского здоровья, варианте достижения беременности, особенностях периода новорожденности.

Критерии включения: одноплодная доношенная беременность; отсутствие пороков развития плода; родоразрешение в медицинской организации, имеющей лицензию на оказание помощи по профилю «акушерство и гинекология» [10]. Критериями исключения являлись: многоплодная беременность, наличие признаков хромосомных аномалий при проведении

оценки антенатального развития плода при сроках беременности 11–14-я и 19–21-я недели, врожденные пороки развития ребенка, незавершенное обследование по стандарту, применяемому для нормальной беременности [11].

В процессе работы проведено сравнение полученных результатов с аналогичным исследованием, осуществленным в одном из регионов Центральной Европы (Республика Польша) с 2005-го по 2018 год [12].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica v.8.0. и SPSS v.23.0.0 for Windows. Анализ числовых параметров показал, что исследуемые выборки не подчинялись закону нормального распределения (критерий Колмогорова-Смирнова), поэтому были применены непараметрические методы математической статистики.

Для описания количественных признаков использован процентильный подход. В качестве меры центральной тенденции признаков вычислялась медиана (Me – 50-й процентиль), в качестве интервальной оценки – верхний и нижний квартили (Q1 и Q3 – соответственно 25-й и 75-й процентиля). Различия количественных показателей между двумя группами (Свердловская область и центральноевропейская популяция) подтверждались при помощи U-критерия Манна-Уитни. Для различий между тремя группами (в подгруппах по возрасту матери 1) до 18 лет; 2) 18–35 лет; 3) более 35 лет) использовался непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с последующей поправкой на множественные сравнения при попарном сравнении групп. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Исследование прошло этическую экспертизу, одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр».

Результаты

В исследование вошли женщины, получившие полный объем антенатального наблюдения, при этом первая явка в женскую консультацию до 12 недель беременности осуществлена в 38841 случае (93%).

Учитывая широкий диапазон возраста женщин в исследуемой когорте, основные ее характеристики представлены с разделением на возрастные группы: до 18 лет, 18–35 лет

(ранний репродуктивный возраст) и старше 35 лет (поздний репродуктивный возраст) (таблица 1). Процентильные уровни массы тела новорожденного при рождении по неделям гестационного возраста показаны в табличном виде (таблица 2).

Сравнение значений веса при рождении в популяции Свердловской области с данными, опубликованными Dera-Szymanowska A, Horst N, Sobkowski M, Szymanowski K. [12], отражено в сопоставлении процентильных уровней (таблица 3).

Таблица 1.

Акушерский анамнез, паритет, исходный индекс массы тела беременной женщины, срок родоразрешения, масса тела и пол новорожденного в Свердловской области.

Table 1.
Obstetric history, parity, baseline maternal body mass index, term of delivery, body weight, and sex of the newborn in the Sverdlovsk Region.

	До 18 лет Under 18 years of age (n=253, 0.6%)	18–35 лет 18–35 years of age (n=33953, 81.3%)	Более 35 лет Over 35 years of age (n=7539, 18.1%)	Вся когорта Entire cohort (n=41745, 100%)
Возраст, лет / Age, years	17[16;17]	29[25;32]	38[36;39]	30[26;34]
Беременность по счету Pregnancy number				
1	224 (89%)	10713 (32%)	478 (6%)	11415 (27%)
2	26 (10%)	9582 (28%)	1222 (16%)	10830 (26%)
3	3 (1%)	6100 (18%)	1608 (21%)	7711 (19%)
4	-	3482 (10%)	1357 (18%)	4839 (12%)
5	-	1936 (6%)	1090 (14%)	3026 (7%)
6 и более/6 and more	-	2140 (6%)	1784 (24%)	3924 (9%)
Роды по счету Delivery number				
1	241 (95%)	14024 (41%)	985 (13%)	15250 (36%)
2	12 (5%)	12803 (38%)	2623 (35%)	15438 (37%)
3	-	5374 (16%)	2508 (33%)	7882 (19%)
4 и более/ 4 and more	-	1752 (5%)	1423 (19%)	3175(8%)
ИМТ кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	20.8[19.1;22.9]	22.8[20.4;26.4]	24.4[21.7;28.0]	23.1[20.6;26. 7]
< 18,5	43 (17%)	2695 (8%)	232 (3%)	15250 (37%)
18,5–24,9	178 (70%)	20152 (59%)	3922 (52%)	15438 (37%)
25,0–29,9	23 (9%)*	7150 (21%)*	2132 (28%)*	7882 (19%)
≥ 30	9 (4%)*	3956 (12%)*	1253(17%)*	3175(8%)
Срок родов, недели Term of delivery, weeks	40[39;40]	40[39;40]	40[39;40]	40[39;40]
37	5 (2%)	891 (3%)	279 (4%)	1175 (3%)
38	33 (13%)	3462 (10%)	985 (13%)	4480 (11%)
39	79 (31%)	8981 (26%)	2353 (31%)	11413 (27%)
40	86 (34%)	12651(37%)	2609 (35%)	15346 (37%)
41	48 (20%)	7968 (23%)	1313 (17%)	9331 (22%)
Вес ребенка, г Body weight of the newborn, g	3250[2980;3505]*# \$	3430[3150;3720]*# \$	3470[3180;3770]*# \$	3430[3150;3730]
Пол ребенка (муж/жен) Sex of the newborn	135 (53%)/ 118(47%)	17376 (51%)/ 16577 (49%)	3880(52%)/ 3659 (43%)	21391(51%)/ 20354 (49%)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела беременной женщины; *p < 0,05 при сравнении группы до 18 и группы 18–35 лет; #p < 0,05 при сравнении группы до 18 и группы более 35 лет; \$p < 0,05 при сравнении группы 18–35 лет и группы более 53 лет.

Note: *p < 0.05 when comparing groups under 18 and 18–35 years of age; #p < 0.05 when comparing groups under 18 and over 35 years of age; \$p < 0.05 when comparing groups 18–35 years of age and over 53 years of age.

Обсуждение

По данным популяционных исследований, возраст матери является существенным фактором, определяющим массу тела ребенка при рождении в разных странах, как с высоким,

так и с низким экономическим развитием [13, 14]. Старший возраст матери ассоциируется с повышением паритета, величина которого является самостоятельным фактором, влияющим на вес при рождении [15, 16, 22].

Срок родоразрешения, недели Time of delivery, weeks	37	38	39	40	41
Кол-во новорожденных, абс Number of newborns	1175	4480	11413	15346	9331
Процентильный уровень: Percentile	Вес при рождении, г Birth weight, g				
5	2570	2645	2750	2870	2970
10	2648	2740	2870	3000	3100
15	2700	2810	2960	3090	3200
20	2740	2878	3030	3160	3270
25	2800	2930	3093	3220	3332
30	2830	2981	3150	3280	3390
35	2880	3030	3200	3330	3450
40	2930	3090	3250	3390	3500
45	2970	3130	3300	3440	3550
50	3010	3180	3350	3490	3600
55	3060	3230	3400	3530	3650
60	3100	3280	3460	3590	3700
65	3150	3330	3510	3640	3760
70	3200	3390	3570	3700	3820
75	3250	3450	3640	3760	3890
80	3330	3530	3700	3830	3950
85	3450	3600	3790	3910	4040
90	3550	3720	3900	4020	4150
95	3740	3920	4080	4180	4320

Таблица 2.
Процентильные уровни массы тела ребенка при рождении по неделям гестационного возраста в Свердловской области.

Table 2.
Percentiles of birth weight by weeks of gestational age in the Sverdlovsk Region.

	37 недель 37 weeks		38 недель 38 weeks		39 недель 39 weeks		40 недель 40 weeks		41 недель 41 weeks	
Процентильный уровень / Percentile	П P	CO SR	П P	CO SR	П P	CO SR	П P	CO SR	П P	CO SR
5	2412	2570	2714	2645	2868	2750	2984	2870	3082	2970
10	2560	2648	2824	2740	2971	2870	3086	3000	3181	3100
25	2811	2800	3033	2930	3173	3093	3286	3220	3375	3332
50*	3098	3010	3308	3180	3448	3350	3559	3490	3642	3600
75	3379	3250	3590	3450	3732	3640	3841	3760	3917	3890
90	3615	3550	3813	3720	3953	3900	4057	4020	4130	4150
95	3750	3740	3933	3920	4071	4080	4172	4180	4242	4320

Таблица 3.
Сравнение массы тела ребенка при рождении по процентильным уровням между центрально-европейской популяцией (П) и популяцией Свердловской области (CO).

Table 3.
Comparison of birth weight by percentiles between the Central European (P) and Sverdlovsk Region (SR) populations.

Примечания: * $p < 0,05$ между группами П и CO при в различные сроки доношенной беременности.

Note: * $p < 0.05$ between P and SR groups at various stages of full-term pregnancy.

Средний возраст женщин, вошедших в наше исследование, составил 30 лет (Q1; Q3 – 26; 34), при этом значительная доля ($n=33953$, 81,3%) находилась в оптимальном репродуктивном возрасте (18–35 лет). На долю юных беременных Q2=17 лет (Q1; Q3 – 16; 17) пришлось 0,6% ($n=253$). Старше 35 лет Q2=38 (Q1; Q3 – 36; 39) на момент завершения беременности оказалось 18,1% ($n=7539$) женщин. Подобное распределение по возрастам в исследуемой группе соответствует общей демографической ситуации в регионе в обозначенный

период. Так, по официальным данным Управления Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области и Курганской области (Свердловскстат) [17], на долю проживающих в регионе женщин в возрасте 18–35 лет приходится 64,8% когорты 16–39 лет. Учитывая, что женщины в старшем репродуктивном возрасте составляют значимую долю среди беременных, это можно рассматривать как существенный популяционный фактор, определяющий показатели массы тела ребенка при рождении в настоящее время.

Первая беременность зарегистрирована более чем у четверти беременных, включенных в анализ ($n=11415$, 27%), а первые роды – более чем у трети родивших ($n=15250$, 36%). Обращает на себя внимание число первобеременных ($n=478$, 6%) и первородящих ($n=985$, 13%), а также многорожавших ($n=1423$, 19%) в возрастной группе женщин позднего репродуктивного возраста (более 35 лет). Полученные данные позволяют предположить, что в Свердловской области паритет в сочетании со старшим возрастом матери может являться существенным фактором, определяющим антропометрические характеристики новорожденных.

Одной из очевидных причин, способствующих реализации этого фактора, является накопление на протяжении жизни бремени соматической патологии, прежде всего метаболических нарушений. Имеется статистически значимое увеличение в возрастных группах 18–35 лет и старше 35 лет доли женщин с избыточной массой тела ($25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$) и ожирением ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) относительно юных ($p<0,05$). При этом показатели веса новорожденных у женщин в возрастных группах 18–35 лет и старше 35 лет оказались больше ($p<0,05$), чем у юных. Это согласуется с данными подобных исследований [18, 19, 20, 21, 22, 23].

Достоверных различий между возрастными группами по сроку родоразрешения, соотношению мужского и женского пола у детей не наблюдалось ($p>0,05$).

При сопоставлении результатов исследования Dera-Szymanowska A. [12] и полученных нами данных выявлено достоверное различие изучаемых популяций. Медианное значение массы тела при рождении детей центральной европейской популяции (Ме – 50-й процентиль) оказалось выше, чем у новорожденных современной популяции Свердловской области, родившихся в сроке доношенной беременности ($p<0,05$). Это может свидетельствовать о наличии существенных региональных различий между населением Центральной Европы и Среднего Урала, несмотря на просматриваемую этническую общность. Определить причину этих различий можно при глубоком изучении социальных процессов, экономической ситуации, географических условий в каждой популяции.

Заключение

Проведенное исследование в части изучения массы тела ребенка при рождении в сроке доношенной беременности, свидетельствует об имеющихся особенностях физического развития современной популяции новорожденных Свердловской области. Использование полученных данных может способствовать корректной оценке здоровья новорожденного с позиции региональных критериев и разработке территориальной стратегии профилактики нарушений роста плода [24].

Литература:

1. Железнов Л.М., Никифорова С.А., Леванова О.А. Особенности региональных показателей фетометрии для анатомических исследований. *Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe*. 2016;8(2):44-47.
2. Шальнев В.В., Макарова Н.В., Новолодская О.А., Фесик О.А., Витер М.С., Шпидонова М.А. Региональные нормативы фетометрии Амурской области в оценке темпов роста плода. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012;1:32-40.
3. Nwabuobi C., Odibo L., Camisasca-Lopina H., Leavitt K., Tuuli M., Odibo A.O. Comparing INTERGROWTH-21st Century and Hadlock growth standards to predict small for gestational age and short-term neonatal outcomes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2020;33(11):1906-1912. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1533945>
4. Goto E. Diagnostic value of sonographic fetal anthropometries and anthropometric formulas to identify macrosomia: a meta-analysis. *Minerva Ginecol.* 2020;72(3):157-164. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.20.04535-9>
5. Холин А.М., Гус А.И., Ходжаева З.С., Баев О.Р., Рюмина И.И., Виллар Хосе, Кеннеди С., Papageorgiou Aris.T. Подходы к стандартизации фетометрии в России: проект INTERGROWTH-21ST и его внедрение. *Акушерство и гинекология*. 2018;9:170-175. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.170-175>
6. Savitz D.A., Terry J.W.Jr., Dole N., Thorp J.M.Jr., Siega-Riz A.M., Herring A.H. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;187(6):1660-1666. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.127601>
7. Olesen A.W., Thomsen S.G. Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;28(3):292-297. <https://doi.org/10.1002/uog.2793>
8. Neufeld L.M., Haas J.D., Grajeda R., Martorell R. Last menstrual period provides the best estimate of gestation length for women in rural Guatemala. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2006;20(4):290-298. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2006.00741.x>
9. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet. Gynecol.* 2017;129(5):e150-e154. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002046>
10. Edwards L., Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2018;23(2):102-111. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.005>
11. Нормальная беременность (клинические рекомендации). Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2020;8(4):48-78. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-00002>
12. Dera-Szymanowska A., Horst N., Sobkowski M., Szymanowski K. Outcome dependent growth curves for singleton pregnancies based on birth weight of babies for Polish population. *Ginek. Pol.* 2020;91(12):740-747. <https://doi.org/10.5603/GP.a2020.0125>
13. Kenny L.C., Lavender T., McNamee R., O'Neill S.M., Mills T., Khashan A.S. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One*. 2013;8(2):e56583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056583>

14. Di Gravio C., Lawande A., Potdar R.D., Sahariah S.A., Gandhi M., Brown N., Chopra H., Sane H., Kehoe S.H., Marley-Zagar E., Margetts B.M., Jackson A.A., Fall C.H.D. The Association of Maternal Age With Fetal Growth and Newborn Measures: The Mumbai Maternal Nutrition Project (MMNP). *Reprod. Sci.* 2019;26(7):918-927. <https://doi.org/10.1177/1933719118799202>
15. Bai J., Wong F.W., Bauman A., Mohsin M. Parity and pregnancy outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;186(2):274-278. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.119639>
16. Luo J., Fan C., Luo M., Fang J., Zhou S., Zhang F. Pregnancy complications among nulliparous and multiparous women with advanced maternal age: a community-based prospective cohort study in China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):581. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03284-1>
17. Управление Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области и Курганской области. Численность и возрастно-половой состав населения Свердловской области. <https://66.rosstat.gov.ru/folder/29698>. Ссылка активна на 16.02.2024.
18. Lewandowska M. Maternal Obesity and Risk of Low Birth Weight, Fetal Growth Restriction, and Macrosomia: Multiple Analyses. *Nutrients.* 2021;13(4):1213. <https://doi.org/10.3390/nu13041213>
19. Tanner L.D., Brock And C., Chauhan S.P. Severity of fetal growth restriction stratified according to maternal obesity. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022;35(10):1886-1890. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1773427>
20. Alfadhli E.M. Maternal obesity influences Birth Weight more than gestational Diabetes author. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03571-5>
21. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e128-e144. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004395>
22. Chung Y.H., Hwang I.S., Jung G., Ko H.S. Advanced parental age is an independent risk factor for term low birth weight and macrosomia. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(26):e29846. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029846>
23. Chen Y.H., Chen W.Y., Chang C.Y., Cho C.Y., Tang Y.H., Yeh C.C., Yang Y.H., Tsao P.C., Lee Y.S. Association between maternal factors and fetal macrosomia in full-term singleton births. *J. Chin. Med. Assoc.* 2023;86(3):324-329. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000871>
24. Беломестнов С.Р., Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Томина Ю.В. Прогноз фетальной макросомии по весу плода в третьем триместре. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):4-8. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-4>

References:

1. Jeleznov LM, Nikiforova SA, Levanova OA. Features regional indicators fetometry for anatomical studies. *Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe.* 2016;8(2):44-47. (In Russ).
2. Shalnev VV, Makarova NV, Novolodskaya OA, Fesik OA, Viter MS, Shpidonova MA. Regional reference values of fetometry for fetal growth evaluation in Amur region. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2012;1:32-40. (In Russ).
3. Nwabuobi C, Odibo L, Camisasca-Lopina H, Leavitt K, Tuuli M, Odibo AO. Comparing INTERGROWTH-21st Century and Hadlock growth standards to predict small for gestational age and short-term neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(11):1906-1912. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1533945>
4. Goto E. Diagnostic value of sonographic fetal anthropometries and anthropometric formulas to identify macrosomia: a meta-analysis. *Minerva Ginecol.* 2020;72(3):157-164. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.20.04535-9>
5. Kholin AM, Gus AI, Khodzhaeva ZS, Baev OR, Ryumina II, Villar Jose, Kennedy Stephen, Papageorgiou ArisT. Ways to standardise of fetometry in Russia: INTERGROWTH-21ST project and its implementation. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;9:170-175. (In Russ).
6. Savitz DA, Terry JW Jr, Dole N, Thorp JM Jr, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(6):1660-1666. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.127601>
7. Olesen AW, Thomsen SG. Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(3):292-297. <https://doi.org/10.1002/uog.2793>
8. Neufeld LM, Haas JD, Grajeda R, Martorell R. Last menstrual period provides the best estimate of gestation length for women in rural Guatemala. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(4):290-298. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2006.00741.x>
9. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol.* 2017;129(5):e150-e154. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002046>
10. Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2018;23(2):102-111. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.005>
11. Physiological pregnancy (clinical guidelines). *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education.* 2020;8(4):48-78. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-00002> 2020;8(4):48-78. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-00002>
12. Dera-Szymanowska A, Horst N, Sobkowski M, Szymanowski K. Outcome dependent growth curves for singleton pregnancies based on birth weight of babies for Polish population. *Ginekol Pol.* 2020;91(12):740-747. <https://doi.org/10.5603/GPa.2020.0125>
13. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One.* 2013;8(2):e56583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056583>
14. Di Gravio C, Lawande A, Potdar RD, Sahariah SA, Gandhi M, Brown N, Chopra H, Sane H, Kehoe SH, Marley-Zagar E, Margetts BM, Jackson AA, Fall CHD. The Association of Maternal Age With Fetal Growth and Newborn Measures: The Mumbai Maternal Nutrition Project (MMNP). *Reprod Sci.* 2019;26(7):918-927. <https://doi.org/10.1177/1933719118799202>
15. Bai J, Wong FW, Bauman A, Mohsin M. Parity and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):274-278. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.119639>
16. Luo J, Fan C, Luo M, Fang J, Zhou S, Zhang F. Pregnancy complications among nulliparous and multiparous women with advanced maternal age: a community-based prospective cohort study in China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):581. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03284-1>
17. Управление Federal'noy sluzhby gosudarstvennoy statistiki po Sverdlovskoy oblasti i Kurganskoy oblasti. Chislennost' i vozrastno-polovoy sostav naseleniya Sverdlovskoy oblasti. Available at: <https://66.rosstat.gov.ru/folder/29698>. Accessed: February 16, 2024.
18. Lewandowska M. Maternal Obesity and Risk of Low Birth Weight, Fetal Growth Restriction, and Macrosomia: Multiple Analyses. *Nutrients.* 2021;13(4):1213. <https://doi.org/10.3390/nu13041213>
19. Tanner LD, Brock And C, Chauhan SP. Severity of fetal growth restriction stratified according to maternal obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(10):1886-1890. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1773427>
20. Alfadhli EM. Maternal obesity influences Birth Weight more than gestational Diabetes author. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03571-5>
21. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e128-e144. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004395>
22. Chung YH, Hwang IS, Jung G, Ko HS. Advanced parental age is an independent risk factor for term low birth weight and macrosomia. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(26):e29846. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029846>
23. Chen YH, Chen WY, Chang CY, et al. Association between maternal factors and fetal macrosomia in full-term singleton births. *J Chin Med Assoc.* 2023;86(3):324-329. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000871>
24. Belomestnov SR, Sevostyanova OYu, Chumarnaya TV, Tomina YuV. Prognosis of fetal macrosomy by fetal weight in the third trimester. *Uralskii medicinskii jurnal.* 2022;21(5):4-8. (In Russ). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-4-8>

Сведения об авторах

Беломестнов Сергей Разумович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4031-4907

Чумарная Татьяна Владиславовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории математической физиологии им. В. С. Мархасина ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук» (620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106).

Вклад в статью: анализ и интерпретация данных.

ORCID: 0000-0002-7965-2364

Севостьянова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3).

Вклад в статью: существенный вклад в концепцию и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0002-0828-0479

Ксенофонтов Алексей Михайлович, врач акушер-гинеколог ГБУЗ Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (620066, Россия, г. Екатеринбург, ул. Комсомольская, д. 9).

Вклад в статью: получение данных.

ORCID: 0009-0009-3432-9334

Анкудинов Николай Олегович, руководитель акушерского дистанционного консультативного центра ГБУЗ Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (620066, Россия, г. Екатеринбург, ул. Комсомольская, д. 9).

Вклад в статью: получение и анализ данных.

ORCID: 0000-0002-9935-4372

Исакова Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3).

Вклад в статью: анализ данных.

ORCID: 0000-0003-0050-9301

Статья поступила: 18.09.2023 г.

Принята в печать: 29.02.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Sergey R. Belomestnov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Transfusiology, Ural State Medical University (3, Repina Street, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4031-4907

Mrs. Tatiana V. Chumarnaya, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Mathematical Physiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (106, Pervomaiskaya Street, Yekaterinburg, 620049, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-4031-4907

Prof. Olga Yu. Sevostyanova, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University (3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-0828-0479

Dr. Alexey M. Ksenofontov, MD, Obstetrician-Gynecologist, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center (9, Komsomolskaya Street, Ekaterinburg, 620066, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0009-0009-3432-9334

Dr. Nikolay O. Ankudinov, Head of the Obstetric Remote Consultation Centre, Yekaterinburg Clinical Perinatal Centre (9, Komsomolskaya Street, Ekaterinburg, 620066, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-9935-4372

Dr. Tatiana M. Isakova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Diagnostics (3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-0050-9301

Received: 18.09.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.146-006.6-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-33-41>

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МАРОЧКО К. В.*, АРТЫМУК Н. В., БРЕУС А. В.

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

Резюме

Цель. Оценить эффективность рутинного цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и расширенной кольпоскопии в выявлении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование путем выкопировки данных из медицинских карт пациенток за 2022 год. В исследование была включена 101 пациентка в возрасте 21–65 лет (средний возраст $36,9 \pm 8,2$ года). Всем пациенткам были проведены: рутинное цитологическое исследование, ВПЧ-тестирование на выявление 14 генотипов вируса папилломы человека высокого онкогенного риска и расширенная кольпоскопия. Прогностическая ценность методов рассчитывалась по стандартным формулам определения чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. За «золотой стандарт» был принят гистологический результат исследования ткани после биопсии шейки матки.

Результаты. Среди обследуемых женщин ($n=101$) ВПЧ высокого онкогенного риска был выявлен у 78 женщин (77,2%). По результатам цитологического исследования CIN I (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) выявлена у 24 женщин (23,8%), CIN II – в 24 случаях (23,8%), CIN III – у 22 женщин (21,7%), рак

на месте обнаружен в 2 случаях (2%). Аномальная кольпоскопическая картина 1-й степени была обнаружена у 33 женщин (32,7%), 2-й степени – в 51 случае (50,5%). Наибольшую чувствительность в диагностике LSIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) продемонстрировала расширенная кольпоскопия (81,3%), ВПЧ-тестирование и цитологическое исследование – 75,0% и 58,3% соответственно. В диагностике HSIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени) и рака шейки матки наибольшей чувствительностью обладает ВПЧ-тестирование – 85,7%, расширенная кольпоскопия – 82,9%, цитологическое исследование показало наименьший результат – 63,6%.

Заключение. Обнаружение ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска обладает высокой чувствительностью в выявлении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой и высокой степени и рака шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Марочко К.В., Артымук Н.В., Бреус А.В. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: сравнительная оценка эффективности методов исследования. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 33-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-33-41>

*Корреспонденцию адресовать:

Марочко Кристина Владимировна, 650056, Россия, г. Кемерово, Ворошилова, д. 22а, E-mail: marochkokv@mail.ru

© Марочко К.В., Артымук Н.В., Бреус А.В.

ORIGINAL RESEARCH

CERVICAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS:
A COMPARISON OF DIAGNOSTIC APPROACHES

KRISTINA V. MAROCHKO*, NATALIA V. ARTYMUК, ANASTASIA V. BREUS

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To compare the effectiveness of Papanicolaou test, screening for oncogenic human papillomavirus (HPV) strains, and colposcopy in diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions and cervical cancer.

Materials and Methods. We conducted a retrospective study which included 101 patients aged 21–65 years (mean age 36.9 ± 8.2 years). All patients underwent cytological examination, screening for 14 high-risk HPV types, and colposcopy. The prognostic value of the methods was calculated using standard formulas for determining the sensitivity, specificity, and prognostic value of positive and negative results. Cervical biopsy was accepted as the gold standard.

Results. Among the examined women ($n = 101$), high-risk HPV types were detected in 78 women (77.2%). According to the results of cytological examination, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I, CIN II, CIN III, and cancer were detected in 24 (23.8%), 24 (23.8%), 22 (21.7%), and 2 (2%) cas-

es, respectively. Abnormal colposcopy results of the 1st and 2nd degree were found in 33 (32.7%) and 51 (50.5%) women, respectively. The highest sensitivity in the diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion was demonstrated by colposcopy (81.3%), whilst HPV testing and cytological examination had lower sensitivity values (75.0% and 58.3%, respectively). However, HPV testing had the highest sensitivity (85.7%) in diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer, whereas colposcopy and Papanicolaou test were behind (82.9% and 63.6%, respectively).

Conclusion. Detection of high-risk HPV types has a high sensitivity in detecting both low- and high-grade squamous intraepithelial lesions and cervical cancer.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, cervical cancer.

Conflict of Interest

None declared.

Financing

There was no funding for this project.

For citation:

Kristina V. Marochko, Natalia V. Artymuk, Anastasia V. Breus. Cervical squamous intraepithelial lesions: a comparison of diagnostic approaches. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 33-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-33-41>

***Corresponding author:**

Dr. Kristina V. Marochko, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, tel.: E-mail: marochkov@mail.ru

© Kristina V. Marochko, Natalia V. Artymuk, Anastasia V. Breus

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является четвертым по распространенности раком среди женщин. Заболеваемость в мире в 2020 году составила 13,3 на 100 тысяч населения. Восемь из десяти случаев приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [1]. Заболеваемость РШМ в России не имеет тенденции к снижению: в 2012 году заболеваемость составила 115,0 на 100 тыс. населения, а в 2022 году 127,6 на 100 тыс. населения. В СФО летальность на первом году установления диагноза РШМ составила в 2022 году

14,1% и стала наибольшим процентом среди других федеральных округов. В Кемеровской области активно выявляется 42,6 % женщин с РШМ, но большая часть из них (35,6%) – уже на второй стадии [2].

Ни одна другая форма рака не демонстрирует более высокий эффект на снижение смертности от влияния скрининга, ранней диагностики и терапии, чем рак шейки матки. Легкая доступность шейки матки для визуального осмотра и отбора образцов тканей для морфологической, молекулярной диагностики и проведения терапевтических процедур гарантирует высокий уровень

эффективности программ скрининга [3]. Однако рекомендованный во многих странах цитологический скрининг обладает низкой чувствительностью – от 23 до 76%. Жидкостная цитология позволяет снизить количество неадекватных мазков, но чувствительность сопоставима с классическим цитологическим исследованием [4, 5].

Метод расширенной кольпоскопии используется в качестве дополнительного и уточняющего метода при дифференциальной диагностике заболеваний шейки матки. Он позволяет визуализировать наиболее измененные участки шейки матки и определиться с местом и объемом биопсии шейки матки. Однако экономическая стоимость, субъективность, необходимость длительного тренинга врачей, относительно низкая чувствительность и специфичность метода ограничивают его использование в качестве метода скрининга [6, 7].

Благодаря выявлению роли вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) как этиологического фактора развития рака шейки матки открылись перспективы более эффективного скрининга, а именно выявление ДНК ВПЧ наиболее онкогенных генотипов. Чувствительность ВПЧ-тестирования достигает 96%. Уже 48 стран применяют именно ВПЧ-скрининг, среди них 8 развивающихся стран – Сальвадор, Гватемала, Гаити, Гондурас, Кения, Мьянма, Руанда и Уганда [8]. В общей популяции риск предрака шейки матки у женщин с отрицательным результатом ВПЧ-теста составляет менее 0,15% в течение 5 лет [9].

Несмотря на все имеющиеся данные, вопрос о наиболее эффективной программе скрининга остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Оценить эффективность рутинного цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и расширенной кольпоскопии в выявлении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование путем выкопировки данных из медицинских карт пациенток на базе АЦО «Диагностический центр женского здоровья "Белая роза"» за 2022 год. В исследование была включена 101 пациентка в возрасте 21–65 лет (средний возраст $36,9 \pm 8,2$ года).

По данным амбулаторных карт, на момент поступления в диагностический центр женского

здоровья «Белая роза» у пациенток были проведены: выявление ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) методом ПЦР в режиме реального времени (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56, 58,59,66 и 68 генотипы ВПЧ), рутинное цитологическое исследование и расширенная кольпоскопия. Оценка эффективности методов исследования была проведена по результатам гистологического исследования полученного материала после биопсии шейки матки как «золотого стандарта» диагностики предрака и РШМ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ StatSoftStatistica 6.1, лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11. Определение прогностической ценности каждого метода проводилось по стандартным формулам: чувствительность $(Se)=a/(a+c)$; специфичность $(Sp)=d/(b+d)$; прогностичность положительного результата $(PPV)=a/(a+b)$; прогностичность отрицательного результата $(NPV)=d/(c+d)$, где

a – больные, выявленные с помощью теста (истинно положительные);

b – здоровые, имеющие положительный результат теста (ложноположительные);

c – больные, не выявленные с помощью теста (ложноотрицательные);

d – здоровые, имеющие отрицательный результат теста (подлинно отрицательные).

Результаты

Среди обследуемых женщин ($n=101$) ВПЧ высокого онкогенного риска был выявлен у 78 женщин (77,2%). При разделении по возрастным группам были получены следующие данные: в группе 21–29 лет было 14/19 ВПЧ-позитивных женщин (73,7%), 30–39 лет – 44/51 женщины (86,3%), 40–49 лет – 7/16 женщин (43,8%) и 50–65 лет – 12/16 (75%). Сочетанная инфекция (одновременное выявление в одном образце двух и более генотипов ВПЧ) обнаружено в 15 случаях (19,2%).

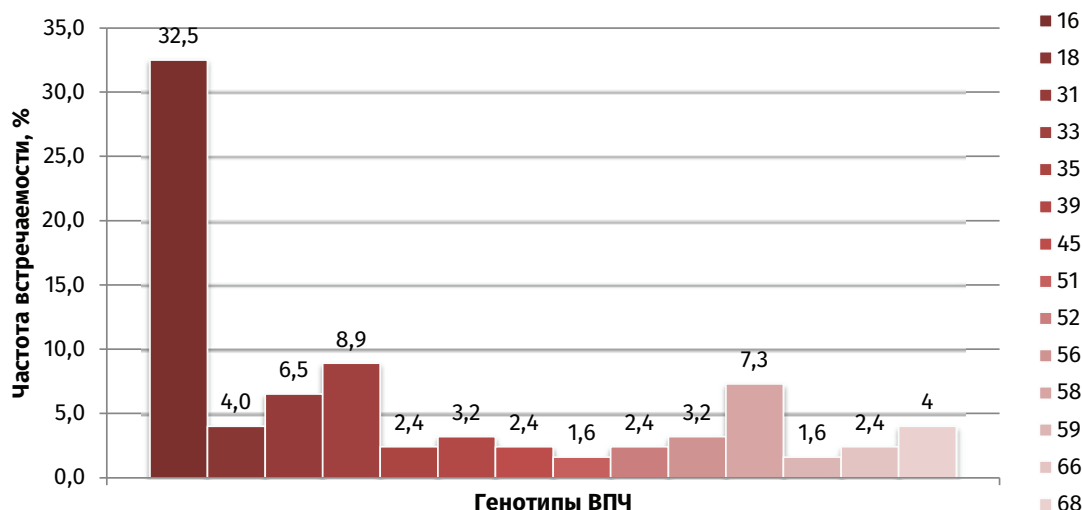
Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВР представлена на **рисунке 1**.

ВПЧ 16 генотипа выявлен у 40 женщин (32,5%); 18 и 68 генотипы – у 5 женщин (4%); 31 генотип – у 8 женщин (6,5%); 33 генотип – у 11 женщин (8,9%); 35, 45, 52, 53, 66 генотипы обнаружены в 3 случаях (2,4%); 39 и 56 генотипы – у 4 женщин (3,2%); 44, 51, 59 генотипы – у 2 женщин (1,6%) и 58 генотип выявлен в 9 случаях (7,3%).

Согласно данным цитологического исследования, CIN I (цервикальная интраэпителиальная не-

Рисунок 1.
Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВР.

Figure 1.
The prevalence of high-risk HPV types.



оплазия) выявлена у 24 женщин (23,8%), CIN II – в 24 случаях (23,8%), CIN III – у 22 женщин (21,7%), CIS (рак на месте) обнаружен в 2 случаях (2%).

По данным гистологического исследования CIN I подтверждено у 12 женщин (11,9%), CIN II – в 14 случаях (13,9%), CIN III – у 16 пациенток (15,8%), CIS выявлен в 4 случаях (4%). Плоскоклеточный рак шейки матки идентифицирован в 8 образцах (7,9%). CIS и плоскоклеточный РШМ был выявлен у женщин в возрасте старше 30 лет. Отсутствие атипических клеток (NILM) зарегистрировано в 45/101 случая (44,5%).

По данным кольпоскопии, аномальная кольпо-

скопическая картина 1-й степени была обнаружена у 33 женщин (32,7%), 2-й степени – в 51 случае (50,5%).

После проведения оценки по стандартным формулам были получены следующие результаты (таблица 1).

Наибольшая чувствительность (81,3%), но и наименьшая специфичность в выявлении CIN I (15%) получена при проведении расширенной кольпоскопии. ВПЧ-тестирование обладает чувствительностью 75%, тогда как рутинное цитологическое исследование продемонстрировало наименьший результат с чувствительностью в 58,3%.

Таблица 1.
Прогностическая ценность методов исследования в выявлении CIN I

Table 1.
Predictive value of various diagnostic approaches in identifying CIN I.

Методы исследования Diagnostic approaches	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	PPV, %	NPV, %
Цитологическое исследование Cytological examination	58,3	38,2	20,0	78,3
ВПЧ-тестирование HPV testing	75,0	30,0	21,9	82,4
Расширенная кольпоскопия Extended colposcopy	81,3	15,0	20,4	77,8

В таблице 2 представлена эффективность методов в выявлении интраэпителиальных поражений тяжелой степени (CIN II, CIN III, CIS) и РШМ.

Таким образом, наибольшей чувствительностью в выявлении интраэпителиальных поражений тяжелой степени (CIN II, CIN III, CIS) и РШМ обладает выявление ВПЧ-ВР (85,7%).

Рутинное цитологическое исследование продемонстрировало наименьшую чувствительность с результатом в 63,6%. Расширенная кольпоскопия обладает чувствительностью в 82,9% и наименьшей специфичностью (15,2%), что еще раз демонстрирует субъективность метода и большое количество ложноположительных результатов.

Таблица 2.
Прогностическая ценность методов исследования в выявлении CIN II, CIN III, CIS и РШМ и рака шейки матки.

Table 2.
Predictive value of various diagnostic approaches in identifying CIN II, CIN III, carcinoma in situ, and cervical cancer.

Методы исследования Diagnostic approaches	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
Цитологическое исследование Cytology	63,6	39,1
ВПЧ-тестирование HPV testing	85,7	30,4
Расширенная кольпоскопия Extended colposcopy	82,9	15,2

В ходе исследования была определена частота встречаемости различных генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска при различных вариантах гистологического заключения (NILM, CIN I, CIN II, CIN III, CIS и РШМ). Данные представлены на рисунках ниже.

При заключении NILM по данным гистологии (n=45) отрицательный ВПЧ-тест был в 12 случаях (26,7%), положительный ВПЧ-тест – в 33 случаях (73,3%). Из них у 5 женщин (11,1%) выявлено сочетание двух и более генотипов ВПЧ-ВР. Данные по частоте встречаемости каждого из генотипов ВПЧ-ВР представлены на **рисунке 2**.

При отсутствии цервикальной интраэпителиальной неоплазии по данным гистологического исследования 16 генотип ВПЧ был выявлен в 13 случаях (39,4%); 18 генотип – в 2 случаях (6,1%); 31 генотип – у 5 женщин (15,1%); 33 генотип – в 3 случаях (9,1%); 35 генотип – в 2 случаях (6,1%); 56 генотип – у 1 женщины (3,0%); 58 генотип – в 4 случаях (12,1%); 66 генотип – в 1 случае (3,0%); 68 генотип – у 2 женщин (6,1%).

При гистологическом заключении CIN I (n=12) отрицательный ВПЧ-тест был в 3 случаях (25%); 16 генотип выявлен в 6 случаях (66,7%), 31, 33 и 52 генотипы – по одному случаю (11,1%). Процентное соотношение представлено на **рисунке 3**.

CIN II гистологически подтвержден у 14 пациенток. ВПЧ-тест был отрицательным в 2 случаях (14,3%). Сочетанная инфекция присутствовала в 3 случаях (25%). Генотип 16 выявлен в 8 случаях (66,7%); 18, 31 и 58 генотипы ВПЧ – по одному случаю (8,3%); 33 генотип – у 4 пациен-

ток (33,3%). Графически данные представлены на **рисунке 4**.

При гистологическом заключении CIN III (n=16) ДНК ВПЧ-ВР не выявлен в 4 случаях (25%). Сочетанная инфекция различных генотипов ВПЧ обнаружена в 5 случаях (41,7%). Генотип 16 выявлен в 12 случаях (у 100% из ВПЧ-положительных женщин); 18, 33, 45, 56 и 58 генотипы в составе сочетанной инфекции – по 1 случаю (8,3%); 39 генотип – в 2 образцах (16,7%). Графически данные представлены на **рисунке 5**.

При гистологическом заключении CIS (n=4) все пациенты имели положительный ВПЧ-тест. У двух женщин (50%) выявлена сочетанная инфекция. Среди генотипов встречались ВПЧ 16, 18, 31, 33, 45, 58 и 66 – все по одному случаю.

При установлении диагноза плоскоклеточного РШМ (n=8) только у одной пациентки ВПЧ-тест был отрицательный. В 6 случаях выявлена моноинфекция ВПЧ16 (75%); 1 случай – в составе сочетанной инфекции 16, 56 и 58 генотипов, а также один случай при сочетании сразу 8 генотипов ВПЧ-ВР (31, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59). Сводные данные по частоте встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВР при различных гистологических результатах представлены на **рисунке 6**.

Согласно полученным данным, наиболее распространенным генотипом ВПЧ явился ВПЧ16. Только генотипы 16 и 31 присутствовали во всех вариантах гистологических заключений.

Обсуждение

По данным настоящего исследования, частота встречаемости ВПЧ-ВР среди женщин с патологическими результатами цитологического иссле-

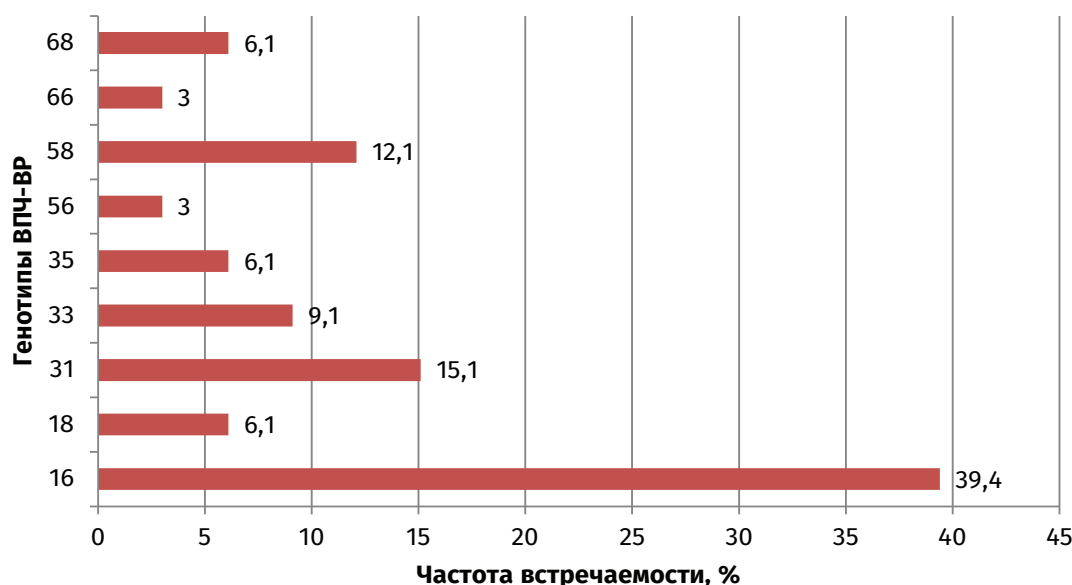


Рисунок 2.
Частота встречаемости ВПЧ-ВР при нормальном гистологическом результате.

Figure 2.
The prevalence of high-risk HPV types in women with a normal histological result.

Рисунок 3.
Частота встречаемости ВПЧ-ВР гистологическом результате CIN I.

Figure 3.
The prevalence of high-risk HPV types in women with CIN I.

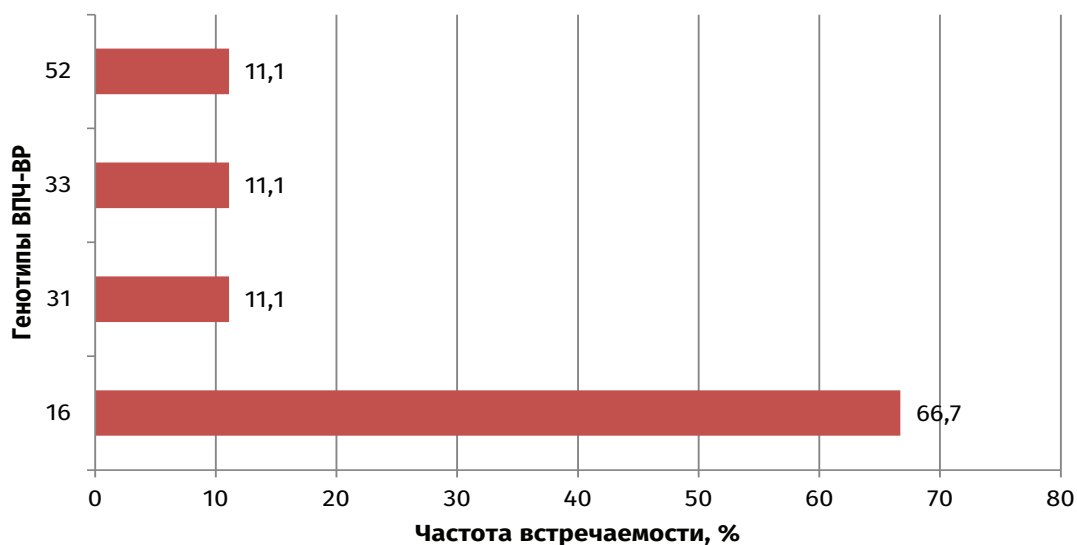


Рисунок 4.
Частота встречаемости ВПЧ-ВР гистологическом результате CIN II.

Figure 4.
The prevalence of high-risk HPV types in women with CIN II.

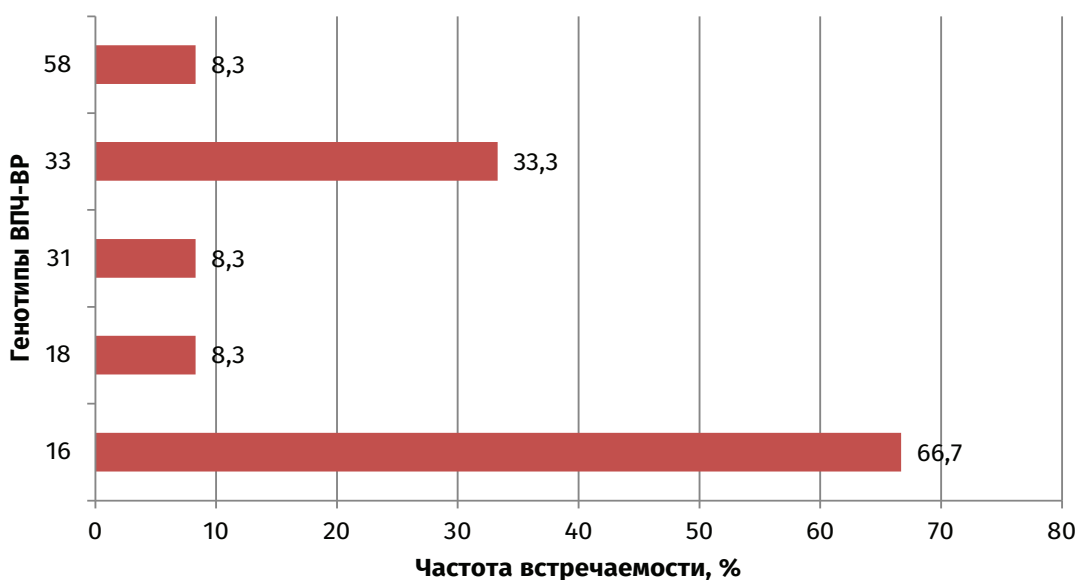
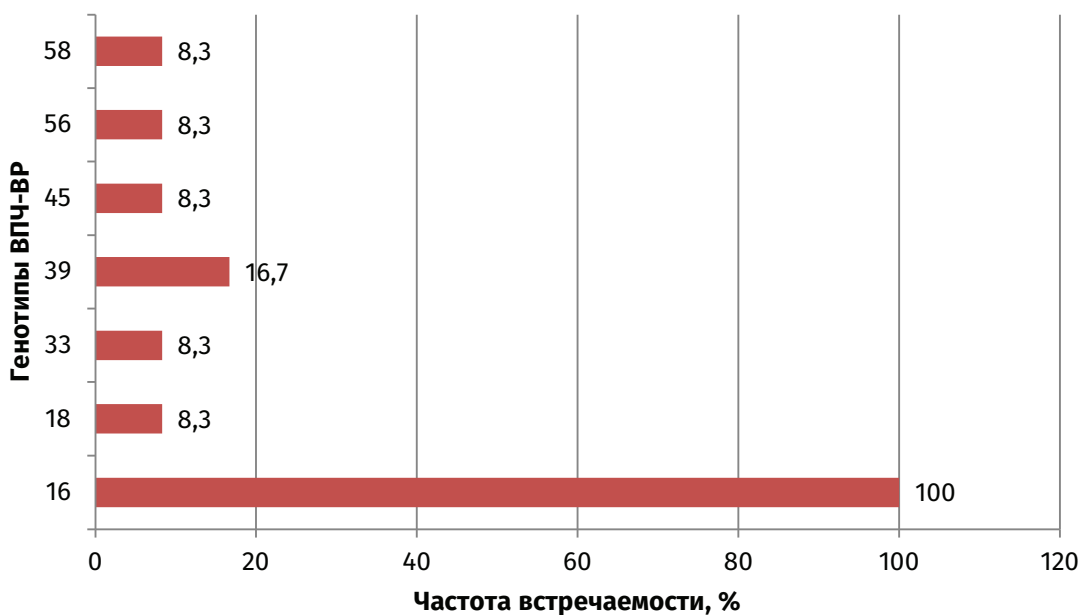


Рисунок 5.
Частота встречаемости ВПЧ-ВР в гистологическом результате CIN III.

Figure 5.
The prevalence of high-risk HPV types in women with CIN III.



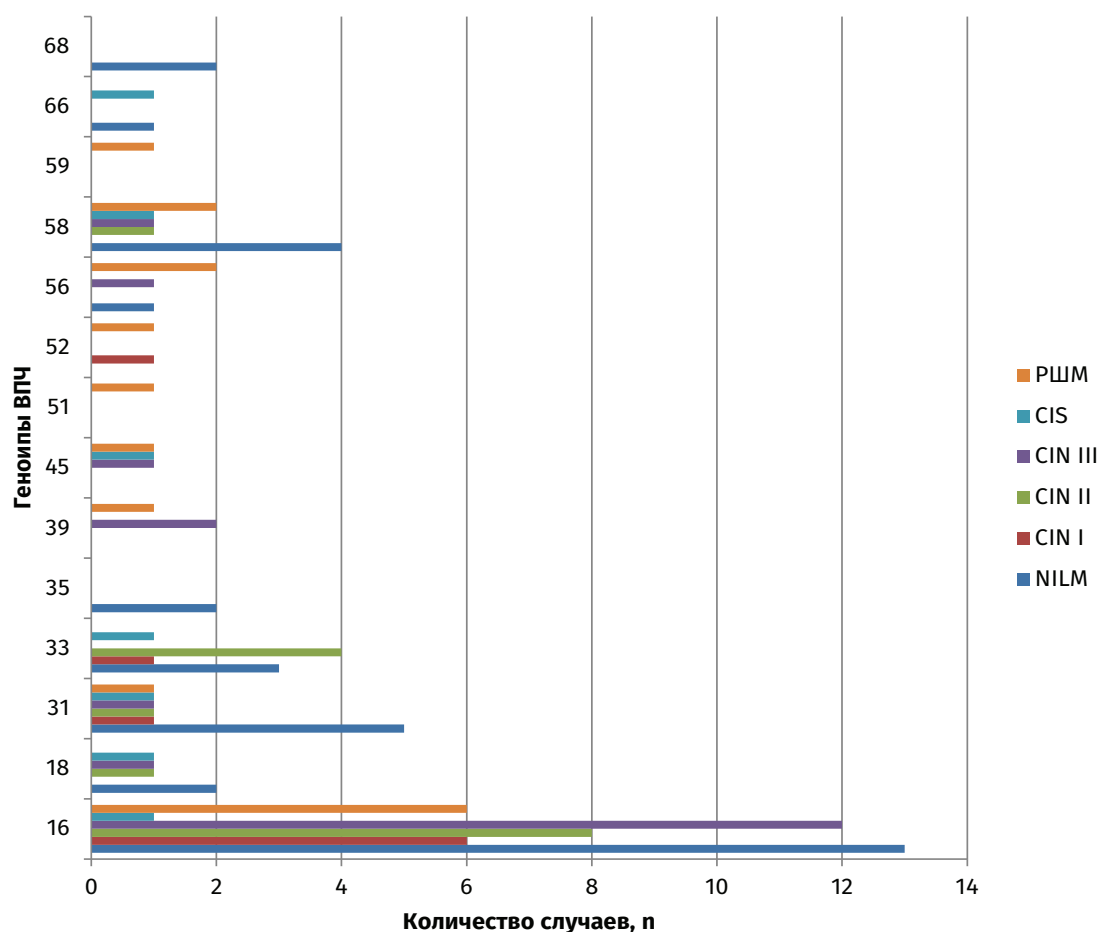


Рисунок 6.
Выявление генотипов ВПЧ-ВР при различных гистологических результатах.

Figure 6.
Identification of high-risk HPV types in women with different histological results.

дования или расширенной кольпоскопии составила 77,2%, среди них в 19,2% выявлена сочетанная инфекция. В Чите распространенность ВПЧ-ВР среди женского населения составила 42%, и в 51,2% случаев была выявлена сочетанная инфекция [10]. По данным авторов из Воронежа, среди 423 женщин ВПЧ-ВР был выявлен в 24,8%, а сочетание двух и более генотипов в 30,4% [11]. При проведении ВПЧ-тестирования среди женщин с CIN (n=630) в Нижнем Новгороде положительный тест был в 41,8% случаев [12]. В публикациях большинства авторов наиболее часто встречался генотип 16, что подтверждено и в нашем исследовании – 32,5%. Сопоставимые результаты по частоте встречаемости ВПЧ16 были выявлены в предыдущем исследовании – 35,1% [7]. Чувствительность ВПЧ-тестирования в выявлении LSIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) составила 75%, для HSIL и рака шейки матки этот показатель выше – 85,7%. В ранее опубликованном исследовании чувствительность ВПЧ-теста в выявлении HSIL изменений (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени) составила 91,7%, а при проведении цитологического исследования классическим методом и методом жид-

костной цитологии – только 41,7% [13]. В Индии чувствительность цитологического метода составила 52%, в Африке – 55,5 %, а в Иране – 18,2% [14–16]. В Пакистане при сравнении метода цитологии и жидкостной цитологии показано, что в выявлении LSIL чувствительность составляет 71,8% и 87,2%, а в выявлении HSIL 61,9% и 76,2% соответственно [17]. ВПЧ-тестирование среди всех методов скрининга обладает наибольшей чувствительностью, что подтверждено в настоящем исследовании. Среди 1044 пациентов Аргентины в выявлении CIN чувствительность ВПЧ-теста составила 98,6% [18]. В исследовании, где приняли участие 18052 женщины в возрасте 21–70 лет (США), чувствительность тестирования на ВПЧ-ВР в выявлении HSIL составила 94,2% [19]. Мета-анализ 2023 г. продемонстрировал, что чувствительность ВПЧ-тестирования составляет 79,5%, визуального осмотра шейки матки с использованием уксусной кислоты – 72,3%, а рутинного цитологического исследования – только 60,2% [20]. Расширенная кольпоскопия показала высокую чувствительность – 81,3% в выявлении LSIL и 82,9% в выявлении HSIL. Кольпоскопия, по данным многих авторов, обладает широким диапазоном показателей чувствительности

(30–90%), а почти половина предраковых процессов может быть недооценена при использовании только визуального метода [21]. Чувствительность в двух других исследованиях варьировала от 56,29% до 64,72% [22, 23]. При сравнении рутинного цитологического и кольпоскопического методов (n=1828) чувствительность в выявлении интраэпителиальных поражений тяжелой степени составила 37,1% и 56,3% соответственно. Среди кольпоскопических признаков наибольшую ценность имели: плотный ацетобелый эпителий, признак «границы», выраженная йод-негативная

зона, плотный ободок вокруг открытых желез, пунктация и атипичные сосуды [24].

Заключение

Обнаружение ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска обладает наиболее высокой чувствительностью в выявлении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Применение ВПЧ-теста позволит увеличить эффективность вторичной профилактики рака шейки матки, что приведет к снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

Литература :

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.
3. Bhat D. The 'Why and How' of Cervical Cancers and Genital HPV Infection. *Cytojournal.* 2022;19:22. https://doi.org/10.25259/CMAS_03_03_2021
4. Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R., Goldstein A.T. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex. Med. Rev.* 2020;8(1):28-37. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
5. Артымук Н.В., Марочко К.В. Сравнительная оценка информативности различных методов исследования в выявлении LSIL и HSIL. *Акушерство и гинекология.* 2021;4:98-103. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.98-103>
6. Роговская С.И. *Практическая кольпоскопия.* 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
7. Артымук Н.В., Марочко К.В. Эффективность различных методов исследования в выявлении плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2017;4(18):58-62. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00008>
8. Bruni L., Serrano B., Roura E., Alemany L., Cowan M., Herrero R., Poljak M., Murillo R., Broutet N., Riley L.M., de Sanjose S. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet. Glob. Health.* 2022;10(8):e1115-e1127. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00241-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00241-8)
9. Perkins R.B., Wentzensen N., Guido R.S., Schiffman M. Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA.* 2023;330(6):547-558. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13174>
10. Белозерцева Е.П., Белокриницкая Т.Е., Туранова О.В., Фролова Н.И. ВПЧ-инфекция: распространенность и пути повышения эффективности диагностики. *Женское здоровье и репродукция.* 2018;7(26):4-9.
11. Енькова Е.В., Хоперская О.В., Енькова В.В., Карпова Д.В. Распространенность ВПЧ в популяции женщин города Воронежа. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции.* 2022;4:42-45. https://doi.org/10.46393/27826392_2022_4_42
12. Бруснигина Н.Ф., Махова М.А., Черневская О.М., Колесникова Е.А., Орлова К.А., Барышева Н.Н., Никифорова Е.С., Сметанина С.В. Частота выявления вируса папилломы человека, ассоциированного с онкопатологией шейки матки, у женщин г. Нижнего Новгорода. *ЗНУСО.* 2020;3(324):44-47. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-324-3-44-47>
13. Марочко К.В. Чувствительность методов исследования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени и рак шейки матки. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016;1(2):51-55.
14. Bhattacharyya A.K., Nath J.D., Deka H. Comparative study between pap smear and visual inspection with acetic acid (VIA) in screening of CIN and early cervical cancer. *J. Midlife Health.* 2015;6:53-58. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.158942>
15. Karimi-Zarchi M., Zambagh L., Shafii A., Taghipour-Zahir S., Teimoori S., Yazdian-Anari P. Comparison of Pap Smear and Colposcopy in Screening for Cervical Cancer in Patients with Secondary Immunodeficiency. *Electron Physician.* 2015;7(7):1542-1548. <https://doi.org/10.19082/1542>
16. Nkwabong E., Laure Bessi Badjan I., Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Trop. Doct.* 2019;49(1):34-39. <https://doi.org/10.1177/0049475518798532>
17. Khakwani M., Parveen R., Azhar M. Comparison of PAP smear and liquid based cytology as a screening method for cervical carcinoma. *Pak J. Med. Sci.* 2022;38(7):1827-1831. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.7.5742>
18. Fleider L.A., de Los Angeles Tinnirello M., Gómez Cherey F., García M.G., Cardinal L.H., García Kamermann F., Tatti S.A. High sensitivity and specificity rates of cobas® HPV test as a primary screening test for cervical intraepithelial lesions in a real-world setting. *PLoS One.* 2023;18(2):e0279728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279728>
19. Gustafson E.A., Santa Rosario J.C., Rios-Bedoya C., de Socarras M. High risk HPV testing for cervical cancer screening in a Puerto Rican population. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2023;48:101236. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101236>
20. Smith S.K., Nwosu O., Edwards A., Zerihun M., Chung M.H., Suvada K., Ali M.K. Performance of screening tools for cervical neoplasia among women in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob. Public. Health.* 2023;3(2):e0001598. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001598>
21. Stuebs F.A., Dietl A.K., Behrens A., Adler W., Geppert C., Hartmann A., Knöll A., Beckmann M.W., Mehlhorn G., Schulmeyer C.E., Gass P., Koch M.C. Concordance Rate of Colposcopy in Detecting Cervical Intraepithelial Lesions. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2436. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102436>
22. Najib F.S., Hashemi M., Shiravani Z., Poordast T., Sharifi S., Askary E. Diagnostic Accuracy of Cervical Pap Smear and Colposcopy in Detecting Premalignant and Malignant Lesions of Cervix. *Indian. J. Surg. Oncol.* 2020;11(3):453-458. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01118-2>
23. Mustafa R.A., Santesso N., Khatib R., Mustafa A.A., Wiercioch W., Khar R., Gandhi S., Chen Y., Cheung A., Hopkins J., Ma B., Lloyd N., Wu D., Broutet N., Schünemann H.J. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016;132(3):259-265. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.024>
24. Ruan Y., Liu M., Guo J., Zhao J., Niu S., Li F. Evaluation of the accuracy of colposcopy in detecting high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer. *Arch Gynecol. Obstet.* 2020;302(6):1529-1538. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05740-x>

References:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Каприна АД, Старинского ВВ, Шахзадовой АО, редакторы. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году.* Москва: МНИОИ им П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. (In Russ).

3. Bhat D. The 'Why and How' of Cervical Cancers and Genital HPV Infection. *Cytojournal*. 2022;19:22. https://doi.org/10.25259/CMAS_03_03_2021
4. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev*. 2020;8(1):28-37. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
5. Artymuk NV, Marochko KV. Comparative evaluation of different methods in the diagnosis of LSIL and HSIL. *Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology*. 2021;4:98-103. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.98-103>
6. Rogovskaya SI. *Prakticheskaya kol'poskopiya*. 4th ed. Moscow: GEO-TAR-Media; 2016. (In Russ).
7. Artymuk NV, Marochko KV. The effectiveness of different methods in the detection of high-grade squamous intraepithelial lesions of cervix uteri. *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Training*. 2017;4(18):58-62 (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00008>
8. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, Poljak M, Murillo R, Broutet N, Riley LM, de Sanjose S. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet. Glob. Health*. 2022;10(8):e1115-e1127. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00241-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00241-8)
9. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA*. 2023;330(6):547-558. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13174>
10. Belozertseva EP, Belokrinitskaya TE, Turanova OV, Frolova NI. VPCh-infektsiya: rasprostranennost' i puti povysheniya effektivnosti diagno-stiki. *Zhenskoe zdorov'e i reproduksiya*. 2018;7(26):4-9. (In Russ).
11. Enkova EV, Khoperskaya OV, Enkova VV, Karpova DV. The prevalence of HPV in the population of women of Voronezh. *Issues of Practical Colposcopy Genital Infections*. 2022;4:42-45 (In Russ). https://doi.org/10.46393/27826392_2022_4_42
12. Brusnigina NF, Makhova MA, Chernevskaya OM, Kolesnikova EA, Orlova KA, Barysheva NN, Nikiforova ES, Smetanina SV. Detection rates of human papillomavirus associated with cervical cancer in women of Nizhny Novgorod. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020;(3):44-47 (In Russ). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-324-3-44-47>
13. Marochko KV. Sensitivity of research methods in detecting grade 3 cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016;1(2):51-55 (In Russ).
14. Bhattacharyya AK, Nath JD, Deka H. Comparative study between pap smear and visual inspection with acetic acid (VIA) in screening of CIN and early cervical cancer. *J Midlife Health*. 2015;6:53-58. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.158942>
15. Karimi-Zarchi M, Zangbar L, Shafii A, Taghipour-Zahir S, Teimoori S, Yazdian-Anari P. Comparison of Pap Smear and Colposcopy in Screening for Cervical Cancer in Patients with Secondary Immunodeficiency. *Electron Physician*. 2015;7(7):1542-1548. <https://doi.org/10.19082/1542>
16. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Trop Doct*. 2019;49(1):34-39. <https://doi.org/10.1177/0049475518798532>
17. Khakwani M, Parveen R, Azhar M. Comparison of PAP smear and liquid based cytology as a screening method for cervical carcinoma. *Pak J Med Sci*. 2022;38(7):1827-1831. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.7.5742>
18. Fleider LA, de Los Angeles Tinnirello M, Gómez Cherey F, García MG, Cardinal LH, García Kamermann F, Tatti SA. High sensitivity and specificity rates of cobas® HPV test as a primary screening test for cervical intraepithelial lesions in a real-world setting. *PLoS One*. 2023;18(2):e0279728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279728>
19. Gustafson EA, Santa Rosario JC, Rios-Bedoya C, de Socarras M. High risk HPV test-ing for cervical cancer screening in a Puerto Rican population. *Gynecol Oncol Rep*. 2023;48:101236. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101236>
20. Smith SK, Nwosu O, Edwards A, Zerihun M, Chung MH, Suvada K, Ali MK. Performance of screening tools for cervical neoplasia among women in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health*. 2023;3(2):e0001598. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001598>
21. Stuebs FA, Dietl AK, Behrens A, Adler W, Geppert C, Hartmann A, Knöll A, Beckmann MW, Mehlhorn G, Schulmeyer CE, Gass P, Koch MC. Concordance Rate of Colposcopy in Detecting Cervical Intraepithelial Lesions. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2436. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102436>
22. Najib FS, Hashemi M, Shiravani Z, Poordast T, Sharifi S, Askary E. Diagnostic Accuracy of Cervical Pap Smear and Colposcopy in Detecting Premalignant and Malignant Lesions of Cervix. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11(3):453-458. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01118-2>
23. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, Cheung A, Hopkins J, Ma B, Lloyd N, Wu D, Broutet N, Schünemann HJ. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):259-265. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.024>
24. Ruan Y, Liu M, Guo J, Zhao J, Niu S, Li F. Evaluation of the accuracy of colposcopy in detecting high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(6):1529-1538. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05740-x>

Сведения об авторах

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

Вклад в статью: сбор материала, статистическая обработка полученных данных, написание текста рукописи.

ORCID: 0000-0003-2832-6638

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

Вклад в статью: идеология исследования и разработка дизайна исследования, редактирование рукописи.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Бреус Анастасия Владимировна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой. ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: сбор материала, статистическая обработка полученных данных, написание текста рукописи.

ORCID: 0000-0002-5509-8856

Authors

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

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

ORCID: 0000-0003-2832-6638

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

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

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Anastasia V. Breus, MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-5509-8856

Статья поступила: 25.10.2023г.

Принята в печать: 29.02.2024г.

Контент доступен под лицензией

CC BY 4.0.

Received: 25.10.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

УДК 616.132.2-002-056.83

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-42-52>

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КРОНАРНОГО РУСЛА (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА FRAILTY)

НАХРАТОВА О. В. *, ЦЫГАНКОВА Д. П., ИНДУКАЕВА Е. В., ЦЕНТЕР И. М.,
СВАРОВСКАЯ П. К., ГОРБАТОВСКАЯ Е. Е., БАЗДЫРЕВ Е. Д.

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

Резюме

Цель. Анализ особенностей клинической характеристики курящих больных с многососудистым поражением коронарного русла.

Материалы и методы. Проанализированы данные регистра FRAILTY, включающего пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Кроме клинико-anamnestических показателей оценены параметры ЭхоКГ, липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности, уровень высокочувствительного С-реактивного белка).

Результаты. Из 381 больного ИБС 178 (46,7%) отнесены к группе когда-либо куривших (107 (60,1%) – курящие в настоящее время, 71 (39,1%) – курившие ранее), 203 (53,3%) пациента никогда не курили. Для дальнейшего анализа сформированы две группы: курящие/курившие ранее и никогда не курившие пациенты. Группы были сопоставимы по возрасту и основной сердечно-сосудистой патологии. Когда-либо курившие больные характеризовались большей долей лиц мужского пола (78,1 против 69%; $p = 0,045$), чаще перенесенным инфарктом миокарда (61,8 против 55,2%; $p = 0,047$), большей частотой хронической обструктивной болезни легких (6,4 против 2,3%; $p = 0,045$), атеросклеротических заболеваний нижних конечностей и мультифокального атеросклероза (47,8 против 31,5% и 47,8 против 63,5% соответственно; $p = 0,041$ – $0,046$). Не обнаружено различий по вероятному риску летального исхода после кардиохирургического лечения. Уровень общего холестерина был в 1,8 раза выше у когда-либо куривших в сравнении с нико-

да не употреблявшими табак лицами (5,5 (3,7; 6,7) против 3,0 (2,2; 4,0) ммоль/л; $p = 0,01$). Аналогичная закономерность выявлена в отношении уровня С-реактивного белка: по сравнению с никогда не курившими лицами его концентрация у курящих была в 1,3 раза выше (5,1 (2,4; 5,3) против 3,9 (2,2; 4,2) мг/л; $p = 0,041$). Анализ ЭхоКГ-параметров не продемонстрировал статистически значимых различий.

Заключение. Определена высокая частота курения среди пациентов с ИБС. Курящие/курившие ранее больные характеризовались большей частотой ранее перенесенного инфаркта миокарда, хронической обструктивной болезни легких, атеросклеротических заболеваний нижних конечностей и мультифокального атеросклероза. Кроме того, курившие когда-либо пациенты имели более высокие концентрации общего холестерина и С-реактивного белка.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, курение, коронарное шунтирование, клиническая характеристика.

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

Источник финансирования. Работа выполнена 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».

Для цитирования:

Нахратова О. В., Цыганкова Д. П., Индукаева Е. В., Центер И. М., Сваровская П. К., Горбатовская Е. Е., Баздырев Е. Д. Клиническая характеристика курящих пациентов с многососудистым поражением коронарного русла (по данным регистра FRAILTY). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 42-52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-42-52>

*Корреспонденцию адресовать:

Нахратова Ольга Владимировна, 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6, E-mail: Nahratova.O.V@yandex.ru
© Нахратова О. В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF SMOKING PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE ACCORDING TO THE FRAILTY REGISTRY

OLGA V. NAKHRATOVA *, DARIA P. TSYGANKOVA, ELENA V. INDUKAEVA,
JOSEPH M. CENTER, POLINA K. SWAROVSKAYA, EVGENIA E. GORBATOVSKAYA, EUGENE D. BAZDYREV

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

Abstract

Aim. To analyse clinicopathological features of smoking patients with multivessel coronary artery disease.

Material and Methods. We analysed the data from the FRAILTY registry which includes patients with coronary artery disease. In addition to clinical features, we assessed echocardiography data and lipid metabolism levels (total cholesterol, triglycerides, low- and high-density lipoproteins, and high-sensitive C-reactive protein).

Results. Of the 381 CAD patients, 178 (46.7%) have smoked at some point (107 (60.1%) current smokers and 71 (39.1%) smoking quitters), whereas 203 (53.3%) patients have never smoked. These groups were comparable in age and cardiovascular disease prevalence. Smokers or smoking quitters' group had higher proportion of males (78.1 vs. 69%; $p = 0.045$), higher prevalence of myocardial infarction (61.8 vs. 55.2%; $p = 0.047$), chronic obstructive pulmonary disease (6.4 vs. 2.3%; $p = 0.045$), and lower extremity peripheral artery disease (47.8 vs. 31.5%; $p = 0.041$). There were no differences between the groups regarding the risk of death after cardiac surgery. The level of total cholesterol was 1.8-fold higher in smokers and smoking quitters as compared with patients who never smoked (5.5 (3.7; 6.7) vs. 3.0 (2.2;

4.0) mmol/L; $p = 0.01$). Similar pattern was discovered regarding to the level of C-reactive protein (5.1 (2.4; 5.3) vs. 3.9 (2.2; 4.2) mg/L in smokers/smoking quitters and never smokers, respectively; $p = 0.041$). The analysis of echocardiography parameters did not reveal statistically significant differences.

Conclusion. Smoking frequently accompanies coronary artery disease. Current smokers and smoking quitters were characterized by higher frequency of myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, and lower extremity peripheral artery disease. Further, current smokers and smoking quitters had higher serum total cholesterol and C-reactive protein.

Keywords: coronary artery disease, smoking, coronary artery bypass grafting, clinical features.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Financial Statement

The study was supported within the framework of the Fundamental Topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 entitled "Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia".

For citation:

Olga V. Nakhratova, Daria P. Tsygankova, Elena V. Indukaeva, Joseph M. Center, Polina K. Swarovskaya, Evgenia E. Gorbatoovskaya, Eugene D. Bazdyrev. Clinicopathological features of smoking patients with multivessel coronary artery disease according to the FRAILTY registry. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 42-52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-42-52>

*Corresponding author:

Dr. Olga V. Nakhratova, (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation), E-mail: NakhratovaO.V@yandex.ru
© Olga V. Nakhratova, et. al.

Введение

Курение представляет собой глобальную проблему здравоохранения, выступая основным фактором риска не только большинства патологий, но и причиной смертности при неинфекци-

онных заболеваниях. Результаты эпидемиологических исследований последних лет показали относительно высокую распространенность курения во многих странах мира, особенно среди мужского населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, число курильщи-

◀ English

ков во всем мире составляет ~1,3 млрд. человек, а курение является причиной ~8 млн. смертей в год [1]. В США 30% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний связывают именно с курением [2]. В России, по данным последнего опроса GATS, 36,4 млн жителей на постоянной основе в различных вариантах употребляют табак. Традиционно в 3,5 раза больше среди курильщиков лиц мужского пола (49,8% – мужчины, 14,5% – женщины) [3]. Необходимо отметить, что ежегодно в Российской Федерации более 400 тыс. человек умирают от болезней, связанных именно с потреблением табачной продукции, причем три человека из четырех – в возрасте 35–69 лет [4]. Главная причина смерти курильщиков – сердечно-сосудистые заболевания. Так, атеросклероз выступает основным патофизиологическим механизмом развития ишемической болезни сердца (ИБС), поражения сонных артерий и ишемического мозгового инсульта, а также заболеваний периферических артерий, вследствие чего представляет важнейшую медико-социальную проблему современного общества.

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) в рамках фундаментальных исследований изучено влияние различных фенотипов курения пациентов с многососудистым поражением коронарного русла на исходы коронарного шунтирования. Основная гипотеза научного проекта заключается в том, что фенотипы курения больных ИБС определяют характер течения госпитального прогноза при хирургической реваскуляризации миокарда. В рамках данной публикации представлены результаты исследования, целью которого явился анализ клинической характеристики курящих пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

Материалы и методы

Проанализированы данные регистра FRAILTY, созданного при выполнении одноцентрового одномоментного когортного исследования 387 пациентов, которым в НИИ КПССЗ (Кемерово) с 2019 по 2020 г. проведено плановое коронарное шунтирование. У 6 из 387 больных отсутствовали данные о статусе курения, поэтому они исключены из дальнейшего анализа. Критерии включения в исследование: плановое выполнение коронарного шунтирования, стабильная форма ИБС, возраст старше 50 лет, согласие на участие в исследовании. Перед исследованием все пациенты

подписали информированное согласие установленной формы, одобренное локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 27.12.2019).

Курящими в настоящее время считали пациентов, которые выкуривают хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросили курить менее года назад. К категории куривших ранее отнесены больные, отказавшиеся от курения за год и более до включения в регистр. К никогда не курившим отнесены те, кто никогда не курил.

Мультифокальный атеросклероз (МФА) верифицирован при наличии атеросклеротического поражения двух и более артериальных бассейнов (коронарного, цереброваскулярного, артерий нижних конечностей). Расчет по шкалам EuroSCORE, SYNTAX осуществлен с использованием онлайн-калькуляторов. Среди нарушений ритма сердца зарегистрировано наличие фибрилляции предсердий.

Оценка липидного спектра в сыворотке крови произведена с помощью стандартных тест-систем Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Проанализировано содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов, липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности. Изменение уровня липидов оценивали в соответствии с российскими национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2022 г. Содержание высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определено с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-систем BIOMERICA (Германия) по протоколу, установленному производителем.

Внутрисердечную гемодинамику оценивали по данным ЭхоКГ, выполненной на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США) по общепринятой методике. В ходе работы определены конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка (ЛЖ), конечный диастолический и систолический объемы ЛЖ, размеры левого и правого предсердий, правого желудочка, толщина миокарда задней стенки ЛЖ, размеры аорты, межпредсердной перегородки, фракция выброса ЛЖ, а также рассчитан индекс массы миокарда ЛЖ. Систолическую дисфункцию ЛЖ регистрировали при фракции выброса ЛЖ $\leq 40\%$.

В исследование вошел 381 пациент с многососудистым поражением коронарного русла, медиана возраста составила 65 лет, большинство обследованных – лица мужского пола (**таблица 1**).

Клинико-анамнестический фактор / Clinicopathological features	n = 381
Возраст, лет / Age, years, Me (Q25; Q75)	65 (59,2; 69,0)
Мужчины / Men, n (%)	279 (73,2)
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ² , Me (Q25; Q75)	29,3 (26,5; 31,0)
Артериальная гипертензия / Hypertension, n (%)	323 (84,8)
Длительность АГ, лет / Duration of hypertension, years, Me (Q25; Q75)	10,0 (5,0; 15,0)
Длительность ИБС, лет / Duration of coronary artery disease, years, Me (Q25; Q75)	2,0 (1,0; 5,0)
ФК стенокардии / Functional class of angina pectoris, Me (Q25; Q75)	2,0 (2,0; 2,0)
Перенесенные ИМ / ОНМК / Past medical history of myocardial infarction or stroke, n (%)	222 (58,6) / 36 (9,5)
ЧКВ в анамнезе / Past medical history of percutaneous coronary intervention, n (%)	73 (19,2)
Нарушения ритма / проводимости сердца / Arrhythmias or heart conduction disorders, n (%)	39 (10,2) / 2 (0,5)
ФК ХСН / Functional class of chronic heart failure, Me (Q25; Q75)	2,0 (2,0; 2,0)
Бронхиальная астма / ХОБЛ / Asthma or chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	12 (3,2) / 17 (4,5)
СД 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	98 (25,7)
Атеросклероз БЦА / ЗАНК / Extracranial or lower extremity artery disease, n (%)	224 (58,8) / 149 (39,1)
МФА / Peripheral atherosclerosis, n (%)	257 (67,5)
SYNTAX, балл, Me (Q25; Q75) / SYNTAX score, Me (Q25; Q75)	22 (16,0; 28,0)
EuroSCORE, балл, Me (Q25; Q75) / EuroSCORE, Me (Q25; Q75)	1,8 (1,4; 3,0)

Примечания: Здесь и далее в табл. 3: АГ – артериальная гипертензия, БЦА – брахицефальные артерии, ЗАНК – атеросклеротические заболевания артерий нижних конечностей, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, МФА – мультифокальный атеросклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, EuroSCORE – шкала расчета риска летального исхода при операциях на сердце, SYNTAX – шкала оценки тяжести поражения коронарного русла.

Медикаментозное лечение пациентов на амбулаторном этапе представлено в **таблице 2**. Необходимо отметить, что менее 70% больных назначена липидснижающая терапия, что не соответствует стандарту ведения данной категории пациентов.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Распределение всех количественных данных отличалось от нормального. Качественные показатели представлены в виде частот (n, %), количественные – центральными тенденциями и рассеянием: медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности 2 × 2. Проверку гипотез проводили по критерию χ^2 (Пирсона). При малом числе наблюдений применяли двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для анализа связей между признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия медиан и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Из 381 включенного пациента с ИБС 178 (46,7%) отнесены к группе когда-либо куривших, из которых 107 (60,1%) курят в настоящее время, 71 (39,1%) курили ранее; 203 (53,3%) пациента никогда не курили. Таким образом, сформированы две группы: курящих в настоящее время или куривших ранее и никогда не употреблявших табак больных.

По результатам сравнительного анализа клинико-анамнестических параметров исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, основной кардиоваскулярной патологии (в том числе функциональный класс стенокардии и хронической сердечной недостаточности), степени поражения коронарного русла, ранее выполненным чрескожным коронарным процедурам (**таблица 3**). Вместе с тем когда-либо курившие пациенты характеризовались большей долей лиц мужского пола (78,1 против 69%; $p = 0,045$), чаще перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) (61,8 против 55,2%; $p = 0,047$), большей частотой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в анамнезе (6,4 против 2,3%; $p = 0,045$), большей долей лиц с атеросклеротическими заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) и диагностированным

Таблица 1.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца.

Table 1.

Clinicopathological features of patients with coronary artery disease.

Таблица 2.
Медикаментозная терапия пациентов с ишемической болезнью сердца, n (%).

Table 2.
Treatment of patients with coronary artery disease, n (%).

Основные группы препаратов / Drugs	n = 381
Статины / Statins	262 (68,8)
Дезагреганты (аспирин / клопидогрел) / Antiplatelet drugs (aspirin/clopidogrel)	269 (70,6) / 35 (9,2)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / Angiotensin-converting enzyme inhibitors	197 (51,7)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II / Angiotensin II receptor blockers	58 (15,2)
β-адреноблокаторы / Beta blockers	251 (65,9)
Альфа ₂ -агонисты / Alpha-adrenergic agonists	5 (1,3)
Блокаторы медленных кальциевых каналов / Calcium channel blockers	149 (39,1)
Диуретики (K ⁺ -сберегающие диуретики / другие) / Diuretics (Potassium-sparing diuretics or others)	44 (11,5) / 44 (11,5)
Нитраты / Nitrates	10 (2,6)
Сахароснижающие препараты (таблетированные / инсулин) / Hypoglycemic drugs (tablets or insulin)	56 (14,7) / 28 (7,4)
Антикоагулянты / Anticoagulants	19 (5,0)
Бронхолитическая терапия / Bronchodilators	17 (4,5)

МФА (47,8 против 31,5% и 71,9 против 63,5% соответственно; $p = 0,041-0,046$).

Кроме того, не обнаружено различий по вероятному риску летального исхода после кардиохирургического лечения (шкала EuroSCORE).

Неполный охват гиполипидемической терапией закономерно отразился и на лабораторных параметрах липидного обмена, нарушение которого выявлено на момент поступления пациентов для хирургической реваскуляризации миокарда. Сравнительный анализ показал более высокие значения ОХ у курящих/куривших в сравнении с никогда не курившими больными. Так, ОХ был в 1,8 раза выше у когда-либо куривших, составив 5,5 (3,7; 6,7) против 3,0 (2,2; 4,0) ммоль/л у никогда не куривших лиц с ИБС ($p = 0,01$) (**таблица 4**).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по фракциям холестерина и триглицеридам, необходимо отметить, что выявленные значения ЛПНП и ЛПВП не соответствовали целевым уровням, рекомендованным пациентам с ИБС. Кроме того, у курящих/куривших больных медиана уровня СРБ была несколько выше нормативных значений и превышала концентрацию по сравнению с никогда не курившими лицами в 1,3 раза (5,1 (2,4; 5,3) против 3,9 (2,2; 4,2) мг/л; $p = 0,041$), что, вероятно, свидетельствует об исходно более высоком уровне воспаления у курильщиков.

При сравнительном анализе ЭхоКГ-параметров не выявлено статистически значимых различий между анализируемыми группами, большая часть параметров соответствовала нормативным значениям – за исключением индекса массы миокарда ЛЖ, конечного диастолического и систолического объемов ЛЖ, которые их превышали (**таблица 5**).

Необходимо отметить, что количество пациентов с фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$ в двух группах

не различалось ($p = 0,814$). Так, среди когда-либо куривших с ИБС таких больных было 15 (8,4%), в группе никогда не куривших – 21 (10,3%).

Обсуждение

Чуть меньше половины (46,7%) больных с многососудистым поражением коронарного русла, направленных на хирургическую реваскуляризацию миокарда, курили ранее или продолжали курить на момент поступления в стационар. Большинство (78,1%) участников данной группы – лица мужского пола, с высокой частотой ранее перенесенного ИМ, имевшие статистически значимо большую распространенность ХОБЛ в анамнезе, диагностированного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и МФА. С учетом анализа лабораторно-инструментальных параметров курившие когда-либо пациенты характеризовались более высокими концентрациями ОХ и СРБ; различий в показателях внутрисердечной гемодинамики не установлено.

В основе развития ИБС лежит атеросклероз. Доказано и не вызывает сомнений, что курение сигарет является мощным независимым фактором риска данного процесса, поскольку химические компоненты сигаретного дыма обладают высокими окислительными и воспалительными свойствами, которые могут непосредственно вызывать повреждение эндотелия и усиливать воспалительную реакцию. Кроме того, в ранее выполненных исследованиях показана прямо пропорциональная дозозависимая связь воздействия курения с наличием обширных и кальцифицированных атеросклеротических бляшек [5]. J. Gambardella и соавт. продемонстрировали, что отдельные вещества, такие как никотин, карбонильные соединения, акролеин и метилвинилкетон и/или их комбинированное действие, могут влиять абсолютно на каждую стадию атеро-

Клинико-анамнестический фактор / Clinicopathological features	Курящие (n=107)/курившие па- циенты (n=71) с ИБС / Current smokers and smoking quitters, n = 178 (46,7%)	Никогда не курив- шие пациенты с ИБС / Never smokers, n = 203 (53,3%)	p
Возраст, лет / Age, years, Me (Q25; Q75)	64,0 (59,0; 69,0)	66,0 (60,0; 70,0)	0,742
Мужчины / Men, n (%)	139 (78,1)	140 (69,0)	0,045
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ² , Me (Q25; Q75)	29,0 (26,8; 32,0)	29,4 (26,4; 31,9)	0,801
АГ / Arterial hypertension, n (%)	154 (86,5)	169 (83,3)	0,759
Длительность АГ, лет / Duration of hypertension, years, Me (Q25; Q75)	10,0 (5,0; 14,5)	10,0 (5,0; 15,0)	0,654
Длительность ИБС, лет / Duration of coronary artery disease, years, Me (Q25; Q75)	2,0 (1,0; 5,0)	2,0 (1,0; 5,0)	0,267
ФК стенокардии / Functional class of angina pectoris, Me (Q25; Q75)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,361
Перенесенные ИМ / ОНМК / Past medical history of myocardial infarction or stroke, n (%)	110 (61,8)	112 (55,2)	0,047
ЧКВ в анамнезе / Past medical history of percutaneous coronary intervention, n (%)	35 (19,7)	38 (18,7)	0,542
Нарушения ритма сердца (фибрилляция предсер- дий) / Arrhythmias (atrial fibrillation), n (%)	17 (9,6)	22 (10,8)	0,604
Нарушения проводимости Heart conduction disorders, n (%)	0 (0)	2 (1,0)	0,241
ФК ХСН / Functional class of chronic heart failure, Me (Q25; Q75)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,712
ХОБЛ / Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	13 (6,4)	4 (2,3)	0,045
Бронхиальная астма / Asthma, n (%)	5 (2,8)	7 (3,4)	0,246
СД 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	44 (24,7)	54 (26,6)	0,429
Перенесенное ОНМК Past medical history of stroke, n (%)	12 (6,7)	24 (11,8)	0,427
Атеросклероз БЦА Extracranial atherosclerosis, n (%), n (%)	108 (60,7)	116 (57,1)	0,529
ЗАНК / Lower extremity arterial disease, n (%)	85 (47,8)	64 (31,5)	0,041
МФА / Peripheral atherosclerosis, n (%)	128 (71,9)	129 (63,5)	0,046
SYNTAX, балл, Me (Q25; Q75) SYNTAX score, Me (Q25; Q75)	21,7 (16,0; 28,0)	21,0 (16,0; 27,0)	0,257
EuroSCORE, балл, Me (Q25; Q75) EuroSCORE, Me (Q25; Q75)	1,8 (1,3; 2,8)	1,9 (1,3; 2,8)	0,324

Таблица 3.

Сравнительная кли-
нико-анамнестиче-
ская характеристика
пациентов с ише-
мической болезнью
сердца.

Table 3.

Clinicopathological
features of patients
with coronary artery
disease.

Лабораторный показатель Laboratory parameter	Курящие/курившие пациен- ты с ИБС / Current smokers and smoking quitters, n = 178 (46,7%)	Никогда не курившие пациенты с ИБС / Never smokers, n = 203 (53,3%)	p
ОХ, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	5,5 (3,7; 6,7)	3,0 (2,2; 4,0)	0,01
ТГ, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1,4 (1,0; 1,5)	1,3 (1,0; 1,4)	0,254
ЛПВП, ммоль/л / High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,542
ЛПНП, ммоль/л / Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,487
СРБ, мг/л / C-reactive protein, mg/L	5,1 (2,4; 5,3)	3,9 (2,2; 4,2)	0,041

Таблица 4.

Лабораторные пара-
метры пациентов с
ишемической болез-
нью сердца, Me (Q25;
Q75).

Table 4.

Laboratory param-
eters in patients with
coronary artery dis-
ease, Me (Q25; Q75).

Примечания: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ОХ – общий холе-
стерин, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды.

склеротического процесса [6]. Так, воздействие сигаретного дыма может способствовать окислительному стрессу, который представляет собой один из основных механизмов, лежащих в основе повреждения эндотелия. Окислительный стресс влияет на активность многочисленных ферментов (например, эндотелиальных синтаз

оксида азота и NADPH-оксидаз) и приводит к необратимой модификации различных белков, тем самым глубоко меняя внутриклеточные сигнальные пути [5]. Сигаретный дым способен повышать уровень ЛПНП за счет метаболических изменений и индукции окисления ЛПНП из-за прямой окислительной способности компо-

Таблица 5.
Данные эхокардио-
графии у пациентов
с ишемической бо-
лезнью сердца, Me
(Q25; Q75).

Table 5.
Echocardiography
data in patients with
coronary artery dis-
ease, Me (Q25; Q75).

Параметр Parameters	Курящие/курившие па- циенты с ИБС / Current smokers and smoking quitters, n = 178 (46,7%)	Никогда не курив- шие пациенты с ИБС / Never smokers, n = 203 (53,3%)	P
КДР ЛЖ, см / Left ventricular end-diastolic diameter, cm	5,5 (5,2; 6,0)	5,5 (5,3; 6,0)	0,341
КСР ЛЖ, см / Left ventricular end-systolic diameter, cm	3,8 (3,5; 4,4)	3,9 (3,5; 4,5)	0,268
КДО ЛЖ, мл / Left ventricular end-systolic volume, mL	147,0 (130,0; 180,0)	147,0 (135,0; 185,2)	0,601
КСО ЛЖ, мл / Left ventricular end-systolic volume, mL	62,0 (51,0; 88,0)	68,0 (51,0; 92,0)	0,287
МЖП, см / Interventricular septal thickness, cm	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,527
ТЗСЛЖ, см / Left ventricular posterior wall thickness, cm	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,446
ЛП, см / Left atrial diameter, cm	4,0 (4,0; 4,7)	4,0 (4,0; 5,0)	0,529
ПП, см / Right atrial diameter, cm	4,0 (4,0; 5,0)	4,0 (4,0; 5,0)	0,746
ПЖ, см / Right ventricular diameter, cm	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,259
ФВ ЛЖ / Left ventricular ejection fraction, %	57,0 (49,5; 64,0)	55,0 (47,0; 62,0)	0,501
Аорта, см / Aorta, cm	3,5 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	0,657
ИММЛЖ, г/м ² / Left ventricular mass index, g/m ²	134,5 (122,0; 164,0)	132,0 (114,0; 160,0)	0,548

нентов дыма [6]. Кроме того, воздействие дыма приводит к активации NF-κB в эндотелиальных клетках, увеличивая экспрессию молекул адгезии на плазматической мембране и активируя воспалительные гены, включая IL-1 и циклооксигеназу-2 [6]. Более того, курение вызывает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, и переключение с сократительного на секреторный фенотип за счет увеличения экспрессии IFN-β и факторов роста тромбоцитов [7], что, в свою очередь, ассоциировано с высвобождением провоспалительных факторов и компонентов внеклеточного матрикса.

По данным A. Csordas и D. Bernhard, атеросклеротические бляшки курильщиков характеризуются преобладанием липидного ядра, а фиброзная покрышка тоньше, чем у некурящих [8]. Курение запускает инфильтрацию и активацию макрофагов внутри очага поражения, а также их превращение в пенистые клетки, способствуя росту липидного ядра. Курение играет важную роль и в процессе активации тромбоцитов и адгезии к эндотелию [9]. В дополнение к этим эффектам курение может вызывать повышение артериального давления, что следует считать определяющим фактором повреждения и нестабильности бляшек.

Результаты исследований последних лет указывают на то, что некоторые пути микроРНК, участвующие в развитии атеросклероза, также регулируются воздействием сигаретного дыма [10]. Показано, что воздействие высоких доз сигаретного дыма приводит к усилению miR-155 и miR-21, нацеленных на рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR-α). Снижение уровня PPAR-α приводит к усилению васкулярных молекул клеточной адгезии – VCAM-1 и ICAM-1, а также моноцитарно-

го хемотаксического белка 1 (MCP-1) за счет активации фактора транскрипции активирующего белка 1 (AP-1) [5]. VCAM-1 и ICAM-1 в свою очередь опосредуют прочную адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и играют критическую роль в последующей миграции лейкоцитов, тогда как MCP-1 регулирует миграцию и инфильтрацию моноцитов/макрофагов, что способствует развитию атеросклероза [8].

Выявленные в настоящем исследовании различия в частоте ранее перенесенного ИМ у курящих лиц согласуются с данными опубликованных работ. Так, фундаментальное исследование INTERHEART, выполненное в 52 странах и объединившее данные 30 тыс. респондентов, продемонстрировало, что курение увеличивало риск развития ИМ у курильщиков в 2,87 раза в сравнении с никогда не курившими лицами. Популяционный атрибутивный риск развития ИМ при этом составил 35,7% для курящих в настоящее время и ранее куривших в сравнении с никогда не употреблявшими табак лицами [11]. По данным двенадцатилетнего проспективного исследования конца 1990-х гг., включавшего анализ 11 843 респондентов в возрасте 35–52 лет, курение увеличивало риск развития ИМ в 3 раза у женщин (отношение шансов (ОШ) 3,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,1–5,1) и почти в 2 раза среди лиц мужского пола (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,6–2,3) [12]. Данная закономерность подтверждена в корейском исследовании 92 082 респондентов старше 30 лет, в котором выявлена связь между курением и диагностированным ИМ после корректировки влияния возраста, гипертонии и диабета. Так, ОШ (95% ДИ) диагностированного ИМ в группе когда-либо куривших и курящих составило 1,21 (1,06–1,38); 0,96 (0,82–1,12) в подгруппе курящих

в настоящее время и в 1,5 раза выше (1,45 (ДИ 1,53–2,0)) в подгруппе ранее куривших [13]. В исследовании А.В. Аксеновой и соавт. при анализе 28 899 больных артериальной гипертензией в возрасте 25 лет и старше доказано, что у курящих мужчин молодого возраста ИМ развивался в 3,7 раза чаще, чем у ранее куривших, и в 13 раз чаще по сравнению с некурящими [14].

Еще одной клинической особенностью курящих/куривших ранее пациентов с ИБС стало значительное количество ХОБЛ в анамнезе. Так, среди курящих/куривших ранее больных ХОБЛ верифицирована в 2,8 раза чаще (6,4 против 2,3%; $p = 0,045$), чем у никогда не куривших. ХОБЛ представляет собой хроническое воспалительное заболевание легких, способствующее структурному ремоделированию дыхательных путей и паренхимы легких. Именно на курение сигарет приходится 95% всех случаев ХОБЛ в промышленно развитых странах [15]. Считается, что это стойкое воспаление в дыхательных путях и более высокий окислительный стресс в результате воздействия сигаретного дыма потенцируют атеросклеротический процесс и, как следствие, развитие сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов. В настоящее время в литературе представлены убедительные данные, свидетельствующие о том, что провоспалительные медиаторы и активные формы кислорода, попадая в системный кровоток, вызывают внелегочную патологию, в том числе атеросклероз и атеросклеротические заболевания сердечно-сосудистой системы. В ряде исследований продемонстрировано, что именно сигаретный дым способствует как легочному, так и системному воспалению, системному окислительному стрессу, легочной эндотелиальной дисфункции и повышению уровня циркулирующих прокоагулянтных медиаторов, что, вероятно, обуславливает развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ и инсульт [15].

Другая отличительная особенность курящих пациентов с ИБС заключалась в большей доле случаев атеросклеротических ЗАНК и диагностированного МФА (47,8 против 31,5% и 47,8 против 63,5% соответственно; $p = 0,041$ – $0,046$), при отсутствии статистически значимых различий в распространенности атеросклероза брахицефальных артерий. Многочисленные исследования подтвердили связь между активным курением и заболеваниями периферических сосудов. Систематический обзор показал, что половина случаев атеросклеротических периферических

заболеваний артерий связана именно с курением [16]. По данным А.W. Aday и К. Matsushita, даже у когда-либо куривших лиц сохраняется высокий риск развития атеросклеротических заболеваний периферических артерий [17]. Интересные данные представлены в работе N.L. Ngu и М. McEvoy, которые доказали, что даже пассивное курение увеличивает риск атеросклеротического повреждения периферических артерий [18]. N. Ding и коллеги проанализировали данные проспективного исследования с участием 13 355 обследованных: 3323 (25%) нынешних курильщиков, 4185 (31%) бывших курильщиков и 5847 (44%) никогда не куривших. За 26 лет наблюдения зарегистрировано 492 случая заболеваний периферических артерий, 1798 случаев ИБС и 1106 случаев инсульта. Исследователями убедительно доказано, что не только факт курения, но и его интенсивность (пачка-лет) увеличивали риск развития периферического атеросклероза в 4 раза, тогда как риск ИБС и инсульта был в два раза ниже (ОШ для ИБС составило 2,1, для инсульта – 1,8) [19]. Результаты исследования, выполненного в НИИ КПССЗ ранее, продемонстрировали, что среди 1 018 пациентов с МФА, поступивших в клинику для проведения плановых оперативных вмешательств на коронарных артериях, каротидном бассейне, аорте и артериях нижних конечностей, 46,7% были курильщиками [20].

Курение сигарет может быть важным фактором потенциальных изменений липидного профиля даже у молодых здоровых людей [21]. Так, при анализе 57 здоровых добровольцев в возрасте 19–26 лет показано, что концентрации показателей липидного профиля в исследуемых группах оставались в пределах референтных значений, однако в группе курящих здоровых лиц были выше по сравнению с некурящими здоровыми лицами, за исключением холестерина ЛПВП. Выявлено в 1,5 раза более высокое содержание холестерина ЛПНП в сыворотке крови курильщиков ($112,8 \pm 37,9$ мг/дл) по сравнению с некурящими ($77,6 \pm 43,7$ мг/дл; $p = 0,006$). Обнаружена достоверная разница между средним значением уровня триглицеридов у здоровых некурящих лиц ($72,9 \pm 24,1$ мг/дл) и курильщиков ($93,9 \pm 40,3$ мг/дл; $p = 0,034$). В другом исследовании установлено значительное увеличение ОХ и холестерина ЛПНП у употребляющих табак лиц по сравнению с обследованными, не употребляющими табак [22]. Так, Ch.S. Rao и Y.E. Subash [22] показали, что у курильщиков в возрасте от 25 до

35 лет наблюдалось значительное увеличение ОХ (на 16,94%; $p < 0,001$) и холестерина ЛПНП (на 34,64%; $p < 0,001$) по сравнению с теми, кто не курил. Представленные выше данные согласуются с результатами и данного исследования: при анализе параметров липидного обмена выявлены более высокие значения ОХ у курящих/куривших в сравнении с никогда не курившими больными. Так, ОХ был в 1,8 раза выше у когда-либо куривших, составив 5,5 (3,7; 6,7) против 3,0 (2,2; 4,0) ммоль/л у никогда не куривших лиц с ИБС ($p = 0,01$). С одной стороны, полученные данные можно объяснить неполным охватом гиполипидемической терапией пациентов, с другой стороны, результаты работ убедительно доказывают влияние курения на липидный обмен даже у лиц без признаков ИБС.

Еще одно клинико-лабораторное отличие заключалось в более высокой медиане уровня СРБ у курящих/куривших пациентов, которая была выше нормативных значений и превышала концентрацию таковой по сравнению с никогда не курившими лицами в 1,3 раза. Выявленные различия, вероятно, свидетельствуют об исходно более высоком уровне воспаления у курильщиков, что подтверждено другими исследованиями. Так, при проведении корейского национального обследования состояния здоровья и питания (KNHANES 2016–2018 гг.) проанализированы 5411 участников, которых разделили на две группы – с уровнем $\text{hs-CRP} \geq 1 \text{ мг/л}$ (считался повышенным) и ниже. У курящих в настоящее время высокий уровень СРБ встречался статистически значимо чаще (28,5 против 20,9%; $p < 0,003$). Кроме этого, у отказавшихся от курения лиц от-

мечено снижение СРБ: так, у бросивших курить более 17 мес. назад ОШ повышенного уровня высокочувствительного СРБ в сыворотке было на 0,73 ниже, чем у нынешних курильщиков (95% ДИ 0,57–0,92 для модели 3, $p < 0,01$) [23].

С другой стороны, вероятно, повышенный уровень СРБ можно объяснить и более высокой частотой лиц с ХОБЛ и атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий среди курящих с ИБС. Обоснованием может служить недавнее исследование P. Rein и коллег, показавшее, что заболевания периферических сосудов, как и коронарных артерий, связаны с более высоким уровнем СРБ по сравнению с контрольной группой [24]. В работе T. Sugiura и коллег у пациентов с ХОБЛ были повышены маркеры системного воспаления, такие как СРБ, концентрация которого увеличивалась не только при обострении, но и ухудшении обструкции дыхательных путей [25].

Заключение

В исследовании продемонстрирована высокая частота курения среди пациентов с ИБС. Больные с многососудистым поражением коронарного русла, курившие ранее или продолжавшие курить на момент поступления в стационар для выполнения хирургической реваскуляризации миокарда, характеризовались большей частотой ранее перенесенного ИМ, диагностированной ХОБЛ, а также атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и распространенностью МФА. Кроме того, у куривших когда-либо пациентов зарегистрированы более высокие концентрации общего холестерина и С-реактивного белка.

Литература :

1. Kotlyarov S. The Role of Smoking in the Mechanisms of Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(10):8725. <https://doi.org/10.3390/ijms24108725>
2. Conklin D.J., Schick S., Blaha M.J., Carl A., DeFilippis A., Ganz P., Hall M.E., Hamburg N., O'Toole T., Reynolds L., Srivastava S., Bhatnagar A. Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019;316(4):H801-H827. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00591.2018>
3. Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. «Парадокс» Факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):90-99. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99>
4. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов. Профилактическая медицина. 2018;21(5):45-62. <https://doi.org/10.17116/profmed20182105145>
5. Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A., Olaetxea J.R., Alloza I., Vandenbroeck K., Benito-Vicente A., Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6):3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
6. Gambardella J., Sardu C., Sacra C., Del Giudice C., Santulli G. Quit smoking to outsmart atherogenesis: Molecular mechanisms underlying clinical evidence. *Atherosclerosis*. 2017;257:242-245. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.010>
7. Santulli G., Wronska A., Uryu K., Diacovo T.G., Gao M., Marx S.O., Kitajewski J., Chilton J.M., Akat K.M., Tuschl T., Marks A.R., Totary-Jain H. A selective microRNA-based strategy inhibits restenosis while preserving endothelial function. *J. Clin. Invest.* 2014;124(9):4102-4114. <https://doi.org/10.1172/JCI176069>
8. Csordas A., Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013;10(4):219-230. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.8>
9. Ljungberg L.U., Persson K., Eriksson A.C., Green H., Whiss P.A. Effects of nicotine, its metabolites and tobacco extracts on human platelet function in vitro. *Toxicol. In. Vitro.* 2013;27(2):932-938. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.01.004>
10. Yokoyama Y., Mise N., Suzuki Y., Tada-Oikawa S., Izuoka K., Zhang L., Zong C., Takai A., Yamada Y., Ichihara S. MicroRNAs as Potential Mediators for Cigarette Smoking Induced Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):1097. <https://doi.org/10.3390/ijms19041097>
11. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors asso-

- ciated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
12. Njølstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P.G. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-456. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.3.450>
 13. Chang S., Kim H., Kim V., Lee K., Jeong H., Lee J.H., Shin S.A., Shin E., Park M., Ko E. Association Between Smoking and Physician-Diagnosed Stroke and Myocardial Infarction in Male Adults in Korea. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016;13(2):158. <https://doi.org/10.3390/ijerph13020158>
 14. Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Гендерно-возрастные особенности роли курения и сахарного диабета в развитии инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2020;17(4):24-31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200245>
 15. Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin. Sci. (Lond)*. 2022;136(6):405-423. <https://doi.org/10.1042/CS20210835>
 16. Morley R.L., Sharma A., Horsch A.D., Hinchliffe R.J. Peripheral artery disease. *BMJ*. 2018;360:j5842. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5842>
 17. Aday A.W., Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ. Res*. 2021;128(12):1818-1832. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318535>
 18. Ngu N.L., McEvoy M. Environmental tobacco smoke and peripheral arterial disease: A review. *Atherosclerosis*. 2017;266:113-120. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.024>
 19. Ding N., Sang Y., Chen J., Ballew S.H., Kalbaugh C.A., Salameh M.J., Blaha M.J., Allison M., Heiss G., Selvin E., Coresh J., Matsushita K. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019;74(4):498-507. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.049>
 20. Сумин А.Н., Корок Е.В., Гайфулин Р.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Гендерные особенности распространенности и клинических проявлений мультифокального атеросклероза. Клиническая медицина. 2014;92(1):34-40.
 21. Śliwińska-Mossoń M., Mihułka E., Milnerowicz H. Assessment of lipid profile in non-smoking and smoking young health persons. *Przegl. Lek*. 2014;71(11):585-587.
 22. Rao Ch.S., Subash Y.E. The effect of chronic tobacco smoking and chewing on the lipid profile. *J. Clin. Diagn. Res*. 2013;7(1):31-34. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/5086.2663>
 23. Cho J.H., Lee D.C., Lee H.J. Association of Duration of Smoking Cessation or Cumulative Smoking Amount with Serum hs-CRP Level in Korean Adults: A Nationwide Population-Based Cross-Sectional Study. *Toxics*. 2022;10(9):533. <https://doi.org/10.3390/toxics10090533>
 24. Rein P., Saely C.H., Silbernagel G., Vonbank A., Mathies R., Drexel H., Baumgartner I. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):299-303. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.021>
 25. Sugiura T., Dohi Y., Takagi Y., Yokochi T., Yoshikane N., Suzuki K., Tomiishi T., Nagami T., Iwase M., Takase H., Seo Y., Ohte N. Close Association between Subclinical Atherosclerosis and Pulmonary Function in Middle-Aged Male Smokers. *J. Atheroscler. Thromb*. 2020;27(11):1230-1242. <https://doi.org/10.5551/jat.55996>

References:

1. Kotlyarov S. The Role of Smoking in the Mechanisms of Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(10):8725. <https://doi.org/10.3390/ijms24108725>
2. Conklin DJ, Schick S, Blaha MJ, Carll A, DeFilippis A, Ganz P, Hall ME, Hamburg N, O'Toole T, Reynolds L, Srivastava S, Bhatnagar A. Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2019;316(4):H801-H827. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00591.2018>
3. Samorodskaya IV, Bazdyrev ED, Barbarash OL. Cardiovascular risk factor paradox. A focus on smoking. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):90-99. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99>
4. Gambarian MG, Drapkina OM. Prevalence of tobacco consumption in Russia: dynamics and trends. Analysis of global and national survey results. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(5):45-62. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/profmed20182105145>
5. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(6):3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
6. Gambardella J, Sardu C, Sacra C, Del Giudice C, Santulli G. Quit smoking to outsmart atherogenesis: Molecular mechanisms underlying clinical evidence. *Atherosclerosis*. 2017;257:242-245. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.010>
7. Santulli G, Wronska A, Uryu K, Diacovo TG, Gao M, Marx SO, Kitajewski J, Chilton JM, Akat KM, Tuschl T, Marks AR, Totary-Jain H. A selective microRNA-based strategy inhibits restenosis while preserving endothelial function. *J. Clin. Invest*. 2014;124(9):4102-4114. <https://doi.org/10.1172/JCI76069>
8. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat. Rev. Cardiol*. 2013;10(4):219-230. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.8>
9. Ljungberg LU, Persson K, Eriksson AC, Green H, Whiss PA. Effects of nicotine, its metabolites and tobacco extracts on human platelet function in vitro. *Toxicol. In Vitro*. 2013;27(2):932-938. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.01.004>
10. Yokoyama Y, Mise N, Suzuki Y, Tada-Oikawa S, Izuoka K, Zhang L, Zong C, Takai A, Yamada Y, Ichihara S. MicroRNAs as Potential Mediators for Cigarette Smoking Induced Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(4):1097. <https://doi.org/10.3390/ijms19041097>
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
12. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen P.G. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-456. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.3.450>
13. Chang S, Kim H, Kim V, Lee K, Jeong H, Lee JH, Shin SA, Shin E, Park M, Ko E. Association Between Smoking and Physician-Diagnosed Stroke and Myocardial Infarction in Male Adults in Korea. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016;13(2):158. <https://doi.org/10.3390/ijerph13020158>
14. Aksenova AV, Oshchepkova EV, Orlovsky AA, Chazova IE. Gender-age peculiarities of smoking and diabetes mellitus role in the development of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020;17(4):24-31. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200245>
15. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin. Sci. (Lond)*. 2022;136(6):405-423. <https://doi.org/10.1042/CS20210835>
16. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *BMJ*. 2018;360:j5842. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5842>
17. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ. Res*. 2021;128(12):1818-1832. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318535>
18. Ngu NL, McEvoy M. Environmental tobacco smoke and peripheral arterial disease: A review. *Atherosclerosis*. 2017;266:113-120. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.024>
19. Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, Blaha MJ, Allison M, Heiss G, Selvin E, Coresh J, Matsushita K. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019;74(4):498-507. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.049>
20. Sumin AN, Korok EV, Gaifulin RA, Bezdenzhnykh AV, Ivanov SV, Barbarash OL. Gender-specific features of the prevalence and clinical manifestations of multifocal atherosclerosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(1):34-40. (In Russ).
21. Śliwińska-Mossoń M, Mihułka E, Milnerowicz H. Assessment of lipid profile in non-smoking and smoking young health persons. *Przegl. Lek*. 2014;71(11):585-587.
22. Rao ChS, Subash YE. The effect of chronic tobacco smoking and chewing on the lipid profile. *J. Clin. Diagn. Res*. 2013;7(1):31-34. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/5086.2663>

23. Cho JH, Lee DC, Lee HJ. Association of Duration of Smoking Cessation or Cumulative Smoking Amount with Serum hs-CRP Level in Korean Adults: A Nationwide Population-Based Cross-Sectional Study. *Toxics*. 2022;10(9):533. <https://doi.org/10.3390/toxics10090533>
24. Rein P, Saely CH, Silbernagel G, Vonbank A, Mathies R, Drexel H, Baumgartner I. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):299-303. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.021>
25. Sugiura T, Dohi Y, Takagi Y, Yokochi T, Yoshikane N, Suzuki K, Tomishi T, Nagami T, Iwase M, Takase H, Seo Y, Ohte N. Close Association between Subclinical Atherosclerosis and Pulmonary Function in Middle-Aged Male Smokers. *J. Atheroscler. Thromb.* 2020;27(11):1230-1242. <https://doi.org/10.5551/jat.55996>

Сведения об авторах

Нахратова Ольга Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи, получение и анализ данных.

ORCID: 0000-0002-2778-6926

Цыганкова Дарья Павловна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0001-6136-0518

Индукеева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: редактирование рукописи.

ORCID: 0000-0002-6911-6568

Центер Иосиф Маркович, лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: участвовал в переработка интеллектуального содержания

ORCID: 0000-0002-9048-8294

Сваровская Полина Константиновна, лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: участвовала в обработке интеллектуального контента.

ORCID: 0000-0001-9131-4678

Горбатовская Евгения Евгеньевна, очный аспирант, лаборант-исследователь лаборатории исследования гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: переработка интеллектуального содержимого

ORCID: 0000-0002-3023-6239

Баздырев Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: внес существенный вклад в концепцию и дизайн статьи, решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

ORCID: 0000-0002-3023-6239

Authors

Dr. Olga V. Nakhratova, MD, Junior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Cardiovascular Healthcare Management, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-2778-6926

Dr. Daria P. Tsygankova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Cardiovascular Healthcare Management, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6136-0518

Dr. Elena V. Indukaeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Cardiovascular Healthcare Management, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6911-6568

Dr. Joseph M. Center, MD, Assistant Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Cardiovascular Healthcare Management, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9048-8294

Dr. Polina K. Swarovskaya, MD, Assistant Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Cardiovascular Healthcare Management, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9131-4678

Dr. Evgenia E. Gorbatsovskaya, MD, PhD Student, Assistant Researcher, Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3023-6239

Dr. Eugene D. Bazdyrev, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Cardiovascular Healthcare Management, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3023-6239

Статья поступила: 16.10.2023 г.

Принята в печать: 29.02.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 16.10.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.12-008.318-06:616.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-53-63>

КОМОРБИДНЫЕ ПАЦИЕНТЫ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ: ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОТЕНЦИАЛЬНО МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЭТОЙ АРИТМИИ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ОЛЕСИН А. И.^{1*}, КОНСТАНТИНОВА И. В.¹, ТЮТЕЛЕВА Н. Н.¹, ИВАНОВ В. С.²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургское ГУЗ «Больница Св. Елизаветы», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Определить роль комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска формирования фибрилляции предсердий (ФП) на ее первичное развитие у коморбидных больных с абдоминальным ожирением (АО) и внеочередными предсердными комплексами (ВПК) при выявлении высокого риска возникновения этой аритмии.

Материал и методы. Наблюдалось 889 коморбидных больных с АО и ВПК в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем $66,4 \pm 0,7$ лет). После обследования у всех больных был выявлен трехлетний потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП. Всем больным предлагалась коррекция потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП (нормализация массы тела, артериального давления, уровня глюкозы и липидов крови и т.д.) до достижения их целевых значений, а также отказ от табакокурения, устранение гиподинамии и т.д. Конечной точкой наблюдения

явилось сохранение синусового ритма или регистрация ФП.

Результаты. Все больные были распределены на две группы. I группу составили 578 (65,02%) больных с неполной коррекцией факторов риска, во II группу вошло 95 (10,69%) человек с достигнутыми целевыми значениями всех потенциально модифицируемых факторов риска формирования ФП. Остальные пациенты, без коррекции факторов риска, были включены в контрольную группу. По полу, возрасту, коморбидным заболеваниям, факторам риска развития ФП достоверного различия между группами выявлено не было. У всех больных I, II и контрольной группы в течение первых двух лет наблюдения после включения в исследование частота развития первых эпизодов ФП (пароксизмальной и персистирующей форм) достоверно не различалась и составила 85,29%, 94,32% и 93,47% соответственно. У больных II группы, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых факторов риска на протяжении более 1 года, отно-

Для цитирования:

Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Иванов В. С. Коморбидные пациенты с абдоминальным ожирением: возможность использования комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития фибрилляции предсердий в качестве первичной профилактики этой аритмии (проспективное исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 53-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-53-63>

*Корреспонденцию адресовать:

Олесин Александр Иосифович, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная, д. 41, E-mail: olesin58@mail.ru

© Олесин А. И. и др.

шение фактического к прогнозируемому развитию ФП в течение 2-го и 3-го года наблюдения составило 57,58% и 14,29% соответственно.

Заключение. У коморбидных больных с АО и ВПК снижение фактического возникновения ФП, в сравнении с прогнозируемым, наблюдалось только у пациентов с комплексной коррекцией всех потенциально модифицируемых факторов риска ее развития, достигших целевых значений, при их сохранении в течение 2 и более лет. У этих пациентов, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых факторов риска на протяжении более 1 года,

отношение фактического к прогнозируемому развитию ФП в течение 2-го и 3-го года наблюдения, составило 57,58% и 14,29% соответственно.

Ключевые слова: первичная профилактика фибрилляции предсердий, коррекция потенциально модифицируемых факторов риска развития фибрилляции предсердий.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

COMORBID PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY AND HIGH RISK OF ATRIAL FIBRILLATION: CORRECTION OF MODIFIABLE RISK FACTORS AS A STRATEGY OF PRIMARY PREVENTION (PROSPECTIVE STUDY)

ALEXANDER I. OLESIN^{*}, IRINA V. KONSTANTINOVA¹, NATALIA N. TYUTELEVA¹, VLADIMIR S. IVANOV²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

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

English ►

Abstract

Aim. To assess whether correction of modifiable risk factors is efficient to prevent atrial fibrillation (AF) in comorbid patients with abdominal obesity and premature atrial contractions.

Materials and Methods. We enrolled 889 comorbid patients with abdominal obesity and premature atrial contractions, aged from 58 to 72 years (average age 66.4 ± 0.7 years). The duration of follow-up was 3 years. All patients underwent correction of potentially modifiable risk factors of AF (normalisation of body weight, blood pressure, blood glucose and lipid levels, cessation of smoking, elimination of physical inactivity) until their target values were achieved. Endpoints included maintenance of sinus rhythm or registration of AF. After the follow-up, all patients could be divided into two groups: 578 (65.02%) patients with incomplete correction of risk factors, 95

(10.69%) patients who achieved target values, and 216 (24.29%) without risk factor correction.

Results. Within the first two years of follow-up, the frequency of AF did not differ significantly and was 85.29%, 94.32%, and 93.47% respectively. In patients who achieved target values of potentially modifiable risk factors for > 1 year, the ratio of actual to predicted development of AF during the 2nd and 3rd year of follow-up was 57.58% and 14.29%, respectively.

Conclusion. In comorbid patients with abdominal obesity and premature atrial contractions, reduction of AF was observed exclusively in patients with successful correction of all potentially modifiable risk factors for ≥ 2 years.

Keywords: atrial fibrillation, modifiable risk factors, primary prevention.

Conflict of Interest: None declared.

Funding: There was no funding for this project.

For citation:

Alexander I. Olesin, Irina V. Konstantinova, Natalia N. Tyuteleva, Vladimir S. Ivanov. Comorbid patients with abdominal obesity and high risk of atrial fibrillation: correction of modifiable risk factors as a strategy of primary prevention (prospective study). *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 53-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-53-63>

*Corresponding author:

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

© Alexander I. Olesin, et al.

Введение

Совокупность абдоминального ожирения (АО), артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, гиподинамии характеризуют наличие у пациента высокого потенциального «кардио-метаболического» риска развития различных заболеваний кардиоваскулярной системы, в т. ч. фибрилляции предсердий (ФП) [1]. В настоящее время для оценки возможности развития первичной ФП, в т. ч. у коморбидных пациентов с АО, используются многочисленные риск-стратификации, характеризующие вероятность возникновения этой аритмии без определения конкретных временных сроков ее реализации [2]. Однако ни одна из них не учитывает наличие внеочередных предсердных комплексов (ВПК), хотя известно, что частая и устойчивая предсердная эктопия может являться независимым предиктором развития как первоначальной, так и рецидивирующей ФП [3]. Следует отметить, что основными причинами развития ФП у коморбидных больных с АО являются формирование нарушений внутрисердечной гемодинамики, в частности, возникновение дисфункции левого желудочка, дилатации предсердий и т.д., увеличение объема эпикардального жира и воздействие на миокард профиброгенных медиаторов воспаления (галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и т.д.) [2,4,5]. В последние годы с использованием модели динамического наблюдения коморбидных больных с АО и ВПК, включающего анализ параметров сигнал-усредненной ЭКГ, дисперсии зубца Р (Pd) и характера суправентрикулярных эктопий, были выявлены пациенты с высоким трехлетним риском развития первичной ФП и определением вероятного временного диапазона ее возникновения [6,7].

Изменение риска развития первичной ФП при проведении коррекции отдельных потенциально модифицируемых факторов ее формирования достаточно хорошо изучено на основании использования различных риск-стратификаций у коморбидных пациентов с АО без регистрации ВПК [8]. Однако влияние комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска возникновения ФП на ее первичное формирование у коморбидных больных с АО и ВПК с учетом потенциально-прогностического временного интервала развития этой аритмии в клинической практике по данным проспективного исследования в литературе не обнаружено.

Цель исследования

Определить роль комплексной коррекции

потенциально модифицируемых факторов риска формирования ФП на ее первичное развитие у коморбидных больных с АО и ВПК при выявлении высокого риска возникновения этой аритмии.

Материал и методы

Наблюдались 889 больных с АО и ВПК в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем $66,4 \pm 0,7$ лет). Количество мужчин и женщин составило 401 (45,11%) и 488 (54,89%) соответственно ($p > 0,05$). У 715 (80,4%) была выявлена гипертоническая болезнь, у 528 (59,39%) – сахарный диабет, у 196 (22,05%) – хроническая обструктивная болезнь легких, у 767 (86,27%) – гиперлипидемия, у 524 (58,94%) – табакокурение, 694 (78,07%) – гиподинамия.

Всем больным после проведения клинико-лабораторного, эхокардиографического обследования, суточного мониторирования ЭКГ, регистрации сигнал-усредненной ЭКГ и т. д., определяли критерии включения в исследование. Методики и аппаратное обеспечение для определения сократительной способности и дисфункции левого желудочка, объемов камер сердца, а также длительности фильтрованного зубца Р сигнал-усредненной ЭКГ (FiP-P), Pd, прогностического индекса развития ФП (PI), критериев диагностики АО, индекса массы тела (ИМТ), гиподинамии, функционального класса сердечной недостаточности (6-минутный тест), среднего артериального давления (АД) представлены в ранее опубликованных работах [7, 9, 10].

На основании анализа предсердных эктопий рассчитывался PI по формуле: $PI = (A \div B) \times (C \div N)$, где PI – прогностический индекс развития ФП, A и B – длительность FiP-P и Pd, определенных по данным сигнал-усредненной ЭКГ предсердий и суточного мониторирования ЭКГ соответственно (в мс), C – линейное отклонение корригированного интервала сцепления более чем в 20 преждевременных предсердных сокращениях, N – количество внеочередных суправентрикулярных комплексов, использованных для исследования, выраженное как их число/час [6, 7].

Трехлетний риск возникновения первичной ФП определялся при выявлении $PI \leq 8$ единиц [6, 7]. В дальнейшем PI оценивался в динамике наблюдения с интервалом 1–3 месяца. При уменьшении значений этого показателя, в сравнении с исходными данными и при последующем обследовании, рассчитывался потенциально-прогностический временный диапазон развития ФП

(ПВДРФП) (в месяцах) по формуле [6,7]: $\text{ПВДРФП} = [\text{PI1} - 0,01] \div [\text{PI1} - (\text{PI2}, \text{PI3}, \text{и т.д.})] \times \text{I}$, где, ПВДРФП – потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП, PI1 – значения PI после первого исследования, PI2, PI3, и т.д. – значения PI2, PI3 соответственно при 2–3 и последующих исследованиях, 0,01 – значения PI, при которых наблюдается развитие спонтанных приступов ФП [6,7,10], I – интервал в месяцах между первым и последующими (2–3 и т.д.) исследованиями [6, 7]. Затем расчетный ПВДРФП сопоставлялся с фактическим развитием ФП.

Критерием включения являлось наличие синусового ритма, выявление ≥ 100 ВПК за сутки наблюдения [2, 9, 10], хронической сердечной недостаточности I-II функционального класса по NYHA, отсутствие регистрации ФП при проведении не менее 4–5 процедур 1–3-суточного мониторирования ЭКГ не реже 1 раза в 1–2 недели на протяжении 2–3 месяцев, с сохраненной фракции выброса левого желудочка (ФВлж) ($\geq 54\%$) [2, 9, 10], трехлетним риском развития ФП с определением ПВДРФП [6, 7], информированного согласия больного на проводимое обследование и лечение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Из исследования исключались больные с миокардитами, кардиомиопатиями, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, пороками, различными клиническими формами ишемической болезни сердца, злоупотребляющие алкоголем и с другими заболеваниями, представленными в ранее опубликованных работах [7, 9, 10].

Всем больным предлагалась коррекция потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП. Целевыми значениями коррекции модифицируемых факторов являлись: уменьшение ИМТ менее 25 кг/м^2 и/или окружности талии $\leq 80 \text{ см}$ и $\leq 94 \text{ см}$ у женщин и мужчин соответственно, АД $\leq 139/89 \text{ мм рт.ст.}$, но не ниже $130/80 \text{ мм рт.ст.}$ [1], содержания общего холестерина и триглицеридов плазмы крови $\leq 5,2 \text{ ммоль/л}$ и $\leq 1,7 \text{ ммоль/л}$ соответственно; холестерина липопротеидов низкой плотности плазмы крови $\leq 3,0 \text{ ммоль/л}$; глюкозы крови натощак $\leq 5,8 \text{ ммоль/л}$, увеличение холестерина липопротеидов высокой плотности плазмы крови $\geq 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин и $\geq 1,2 \text{ ммоль/л}$ у женщин [1]. Всем больным была рекомендована использование диеты, регулярные аэробные физические нагрузки (продолжи-

тельностью 150 мин. и более в неделю), отказ от табакокурения, а также для нормализации АД, содержания глюкозы и липидов крови использовались гипотензивные препараты (индапамид, телмисартан, вальсартан и т.д.) и гипогликемические и гиполипидные средства (диета, метформин, эмпаглифлозин, лираглутид, статины и т.д.) [1]. Для устранения ВПК терапия фармакологическими антиаритмическими препаратами не проводилась. При появлении субъективного ощущения предсердной эктопии было рекомендовано использовать седативные средства, препараты калия (комбинация калия аспарагината и магния аспарагината и т. д.).

Оценка эффективности коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП определялась (в баллах) по формуле: $\text{K} \times \text{Д}$, где K – равен «0» и «1» при отсутствии и неполной коррекции (не достигающих целевых величин) соответственно, «2» – при достижении целевых значений предикторов возникновения этой аритмии (в единицах), Д – длительность сохранения скорректированных факторов риска после их модификации (в месяцах).

Наблюдение за больными продолжалось до 3 лет. Регистрация ФП или сохранение синусового ритма явились конечной точкой исследования. Все исследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, определение PI, расчет ПВДРФП проводились на синусовом ритме не реже 1 раза в 2–3 месяца, регистрация ЭКГ – 1 раз в месяц. Контроль ИМТ, окружности талии, АД, глюкозы крови натощак проводился медперсоналом. Регулярный контроль частоты сердечных сокращений и артериального давления пациенты выполняли самостоятельно не реже 2 раз в день, используя, как правило, бытовые тонометры. При выявлении нерегулярности пульса проводилась регистрация ЭКГ на смартфоне или при обращении в офис семейного врача, поликлинику и т. д. [2]. Возникновение ФП являлось основанием для назначения антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан и т. д.) [2]. При появлении этой аритмии все исследования выполнялись после купирования первого приступа, причем в случае применения фармакологической кардиоверсии – через 5–7 периодов полувыведения противоаритмических препаратов, используемых для ее устранения.

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ее ошибка ($M \pm m$), среднеквадратичное отклонение (σ), 95% доверительного интервала средних величин, критерии "t" Стьюдента, χ^2 , при-

чем за статистически значимое различие показателей принимались значения $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и по правилу $\pm 3\sigma$ (распределение Гаусса), использовалась линейная парная и ранговая (для непараметрических показателей) корреляции (r) Пирсона и Спирмена соответственно, а также сопоставление двух бинарных переменных оценивалось путем использования метода логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) с помощью компьютерной программы «Statistica», версия 11.0.

Результаты

После включения в исследование у всех больных наблюдалось уменьшение PI в сравнении с исходными данными и при последующем наблюдении, обусловленное за счет уменьшения вариабельности интервала сцепления ВПК (ОШ = 8,2),

увеличения Pd (ОШ = 6,9) и количества экстра-систола (ОШ = 0,91).

Все больные, в зависимости от степени коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП, были распределены на две группы. I группу составили 578 (65,02%) больных с неполной их коррекцией, во II группу вошло 95 (10,69%) – с достижением целевых значений всех потенциально модифицируемых факторов риска, а также соблюдением диеты, выполнением регулярных аэробных физических нагрузок, отказом от табакокурения. В контрольную группу вошли остальные пациенты без коррекции модифицируемых предикторов ФП.

При включении в исследование у больных II группы, в сравнении с I и контрольной выявлено статистически достоверно меньшая продолжительность регистрации АО до начала коррекции), в то время как остальные исследуемые показатели достоверно не различались (таблицы 1, 2). Достоверного различия по полу, возрасту, часто-

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group n = 216	I группа Partial correction of risk factors n = 578	II группа Total correction of risk factors n = 95
Возраст, годы / Age, years	66,9 $\pm$ 0,63 (58,4-74,7)	65,9 $\pm$ 0,36 (61,8-73,9)	65,9 $\pm$ 0,8 (57,7-69,8)
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	36,4 $\pm$ 0,48 (30,3-41,4)	36,1 $\pm$ 0,32 (30,1-42,1)	35,8 $\pm$ 0,42 (31,5-39,4)
ОКТ, см / Waist circumference, cm	129,2 $\pm$ 1,5 (108-147)	131,4 $\pm$ 1,1 (110-152)	130,2 $\pm$ 1,9 (105-148)
Гк, ммоль/л / Blood glucose, mmol/L	9,4 $\pm$ 0,4 (6,4-14,7)	9,1 $\pm$ 0,25 (6,3-13,9)	8,8 $\pm$ 0,8 (6,8-14,9)
ОХ, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	7,9 $\pm$ 0,1 (6,2-9,6)	8,1 $\pm$ 0,1 (6,5-10,7)	8,2 $\pm$ 0,2 (6,4-9,9)
ХЛПНП, ммоль/л / Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	4,6 $\pm$ 0,2 (3,6-5,8)	4,8 $\pm$ 0,1 (3,8-6,2)	4,5 $\pm$ 0,2 (3,2-5,6)
ХЛПВП, ммоль/л / High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1,0 $\pm$ 0,1 (0,7-1,4)	0,9 $\pm$ 0,1 (0,7-1,5)	1,1 $\pm$ 0,5 (0,8-1,4)
ТГ, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	2,5 $\pm$ 0,1 (1,5-3,4)	2,4 $\pm$ 0,1 (1,4-3,5)	2,6 $\pm$ 0,2 (1,7-4,4)
Продолжительность регистрации абдоминального ожирения до начала коррекции, годы / Duration of abdominal obesity before the start of correction, years	39,3 $\pm$ 0,8 (29-52)	38,7 $\pm$ 0,8 (27-54)	14,1 $\pm$ 1,1* (8-20)
Потенциальный временной диапазон возникновения первичной ФП, месяцы / Potential time range for the onset of primary atrial fibrillation, months	34,6 $\pm$ 2,1 (4-59)	35,2 $\pm$ 1,3 (6-58)	22,9 $\pm$ 1,2 (5-36)

¹сверху M $\pm$ m, внизу – 95% доверительного интервала средних величин,

*статистически значимое различие показателей при сопоставлении с контрольной группой, $\pm$ II группы в сравнении с I (при $p < 0,05$). ФП – фибрилляция предсердий, ПВДРФП – потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП, ИМТ – индекс массы тела, ОКТ – окружность талии, Гк – глюкоза крови, ОХ – общий холестерин, ХЛПНП и ХЛПВП – холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности соответственно, ТГ – триглицериды.

¹Mean and standard error and 95% confidence intervals

*statistically significant differences when compared to the control group

$\pm$ statistically significant differences when compared to patients with partial correction of risk factors

Таблица 1. Состояние клиничко-инструментальных показателей, ПВДРФП у больных I и II группы при включении в исследование¹

Table 1. Clinicopathological features in patients at the baseline¹

Таблица 1. Состояние клинико-инструментальных показателей у больных I и II группы при включении в исследование (А) и к концу прогнозируемого периода развития ФП или при ее возникновении (Б)¹

Table 1. Clinicopathological features in patients with partial or total correction of modifiable AF risk factors upon inclusion into the study (A) and by the end of follow-up or at the study endpoint (B)¹.

Группы больных Groups of patients	Контрольная группа Control group n = 216		I группа Partial correction of risk factors n = 578		II группа Total correction of risk factors n = 95	
	A	Б/В	A	Б/В	A	Б/В
Показатели / Indicators						
ФВ ЛЖ, % Left ventricular ejection fraction, %	61,84 ± 0,67 (54-69)	54,01 ± 0,68† (46-62)	61,54 ± 0,32 (55-68)	60,38 ± 0,35 (52-70)	61,47 ± 0,89 (54-68)	68,35 ± 0,91† (59-77)
Е/А, ед. Early to late diastolic ventricular filling velocity ratio	0,95 ± 0,02 (0,71-1,23)	0,78 ± 0,01† (0,61-0,95)	0,94 ± 0,01 (0,75-1,15)	0,96 ± 0,01 (0,84-1,08)	0,94 ± 0,01 (0,74-1,15)	1,07 ± 0,01† (0,92-1,21)
Индекс КДОлп, мл/м ² Left atrial end-diastolic volume index, mL/m ²	31,78 ± 0,25 (28-33)	37,93 ± 0,57† (31-41)	31,54 ± 0,24 (29-35)	35,84 ± 0,23† (30-39)	31,43 ± 0,25 (28-34)	25,32 ± 0,43† (22-29)
Количество ВПК/ч Quantity of premature atrial contractions per hour	372 ± 6 (303-441)	598 ± 22† (326-887)	382 ± 3 (309-456)	371 ± 8 (189-564)	389 ± 11 (298-463)	242 ± 16† (159-318)
Среднее АД, мм рт. ст. / Average blood pressure, mmHg	117,1 ± 1,2 (103-131)	108,7 ± 0,9† (97-121)	118,1 ± 0,7 (102-132)	107,8 ± 0,5† (96-119)	118,9 ± 1,4 (104-131)	105,2 ± 1,3† (95-116)
6-минутный тест, метры 6-minute test, m	436,5 ± 6,7 (365-510)	375,7 ± 5,1† (315-436)	447,9 ± 6,3 (372-516)	442,7 ± 6,7 (368-518)	422,9 ± 7,3 (358-489)	546,5 ± 9,8† (445-648)

¹вверху М ± m, внизу – 95% доверительного интервала средних величин,

*статистически значимое различие показателей при сопоставлении с контрольной группой,

† с исходными данными (при p < 0,05). ФП – фибрилляция предсердий, ФВЛж – фракция выброса левого желудочка, Е/А – соотношение максимальных скоростей тока крови через митральный клапан в период диастолы левого желудочка (Е) и предсердной систолы (А), КДОлп – конечный диастолический объем левого предсердия, ВПК – внеочередные предсердные комплексы, АД – артериальное давление.

¹Mean and standard error and 95% confidence intervals

* statistically significant differences when compared to the control group

† statistically significant differences when compared to the baseline

те выявления гипертонической болезни, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, табакокурения, гиподинамии у больных между I и II группами как между собой, так и в сравнении с контрольной выявлено не было.

У 264 (45,67%), 34 (35,79%), 92 (42,59%) больных I, II и контрольной группы соответственно ПВДРФП составил 6–12 месяцев (p > 0,05), у 156 (26,99%), 33 (34,74%), 76 (35,19%) – 13–24 месяца (p > 0,05), а у остальных пациентов этих групп – от 25 до 36 месяцев (p > 0,05). У 174 (30,10%) и 28 (29,47%) больных I и II группы сохранение достигнутых показателей сохранялось в течение 12 месяцев, 168 (29,07%) и 29 (30,53%) – 12–23 месяца, а у остальных пациентов этих групп – более 24 месяцев (**таблица 3**).

Достижение целевых значений потенциально модифицируемых факторов и их сохранение в течение более 2 лет от начала коррекции коррелировало с продолжительностью регистра-

ции АО до начала коррекции в течение менее 15 лет (ОШ = 12,8), выполнением регулярных аэробных физических нагрузок (ОШ = 10,9), соблюдением диеты (ОШ = 8,5), использованием агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида) (ОШ = 5,4), эмпагlifлозина (ОШ = 2,4).

У больных контрольной и I группы соотношение (в %) фактического к прогнозируемому развитию первых эпизодов ФП составило 86,11% и 87,37% случаев соответственно (p > 0,05), в то время как у больных II группы – 54,74% (p < 0,05) (**таблица 4**). У всех больных I, II и контрольной группы в течение первых двух лет наблюдения после включения в исследование частота развития ФП достоверно не различалась (**таблица 4**). У больных II группы, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых факторов риска на протяжении более 1 года, отношение фактического развития ФП к

прогнозируемому в течение 2 и 3 года наблюдения, составило 57,58% и 14,29% соответственно (таблица 4). Летального исхода, развития инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений у наблюдавшихся больных не отмечалось.

У больных контрольной группы к концу прогнозируемого периода развития ФП или при ее возникновении наблюдалось достоверное снижение ФВлж, соотношения Е/А, среднего АД, выполнения 6-минутного теста и статистически значимое увеличение количества ВПК, индекса конечного диастолического объема левого предсердия (КДОлп), а у больных I группы - наблюдалось только значимое снижение среднего АД, в то время как остальные показатели в этих

группах в сравнении с исходными данными достоверно не изменялись (таблица 2). У больных II группы развитие ФП наблюдалось статистически значимое снижение среднего АД, индекса КДОлп, количества ВПК и достоверное увеличение ФВлж, Е/А, 6-минутного теста, в сравнении с исходными данными (таблица 2).

Обсуждение

В последние годы для оценки риска развития первых эпизодов ФП у коморбидных пациентов было предложено не менее 25 риск-стратификаций, причем при их использовании точность пятилетнего прогнозирования колебалась в среднем от 20% до 50% [2, 3]. Известны различные пре-

Таблица 3. Эффективность коррекции потенциально модифицируемых факторов развития ФП у больных I и II группы (в баллах).

Table 3. Efficiency of AF risk factor correction in patients with partial or total correction (in points).

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group n = 216	I группа Partial correction of risk factors n = 578	II группа Total correction of risk factors n = 95
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	0,23 ± 0,21 (0-3)	21,15 ± 0,58* (6-34)	62,54 ± 1,42*♦ (54-72)
ОКТ, см / Waist circumference, cm	0,21 ± 0,19 (0-3)	22,46 ± 0,57* (5-35)	63,12 ± 1,14*♦ (52-72)
Гк, ммоль/л / Blood glucose, mmol/L	0,12 ± 0,17 (0-2)	29,24 ± 0,84* (6-52)	65,32 ± 1,67*♦ (48-72)
ОХ, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	0,11 ± 0,14 (0-2)	19,43 ± 0,59* (8-32)	63,48 ± 1,37*♦ (56-72)
Отказ от табакокурения / Smoking cessation	0,21 ± 0,16 (0-3)	21,16 ± 0,57* (6-36)	61,43 ± 1,87*♦ (54-72)
Артериальное давление / Blood pressure	0,22 ± 0,19 (0-3)	26,45 ± 0,46* (14-35)	60,32 ± 1,74*♦ (51-72)
Аэробные физические нагрузки / Aerobic exercise test	0,12 ± 0,12 (0-2)	21,27 ± 0,52* (11-33)	66,17 ± 0,74*♦ (61-72)
ХЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	0,12 ± 0,11 (0-2)	22,67 ± 0,63* (12-34)	64,87 ± 1,46*♦ (62-72)
ХЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	0,22 ± 0,16 (0-3)	23,76 ± 0,37* (11-33)	62,96 ± 1,65*♦ (61-72)
ТГ, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	0,19 ± 0,15 (0-3)	23,28 ± 0,58* (14-35)	56,73 ± 1,34*♦ (46-72)

Обозначения те же, что в таблице 1.
Designations are the same as in Table 1.

Продолжительность наблюдения после включения в исследование Duration of follow-up	Контрольная группа Control group n = 216	I группа Partial correction of risk factors n = 578	II группа Total correction of risk factors n = 95
От 6 до 12 месяцев From 6 to 12 months	86/92 (93,47%)	249/264 (94,32%)	29/34 (85,29%)
От 13 до 24 месяцев From 13 to 24 months	61/76 (80,26%)	129/156 (82,69%)	19/33 (57,58%)*♦
От 25 до 36 месяцев From 25 to 36 months	39/48 (81,25%)	127/158 (80,38%)	4/28 (14,29%)*♦
Всего Total	143/216 (86,11%)	505/578 (87,37%)	52/95 (54,74%)*♦

Таблица 4. Влияние коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП на развитие первых приступов этой аритмии у больных I и II группы.

Table 4. Influence of AF risk factor correction on AF onset in patients with partial or total correction.

¹в числителе фактическое развитие фибрилляции предсердий (ФП), в знаменателе – прогнозируемый потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП, % – соотношение фактического к прогнозируемому развитию ФП за период наблюдения; *статистически значимое различие показателей при сопоставлении с контрольной группой, ♦II группы в сравнении с I (при $p < 0,05$).

¹the numerator is the actual development of AF, the denominator is the predicted prognostic time range for the development of AF

*statistically significant differences when compared to the control group

♦statistically significant differences when compared to patients with partial correction of risk factors

дикторы развития ФП, такие, как дилатация левого предсердия, снижения фракции выброса левого желудочка, ухудшения спектра трансмитрального потока, выявление ВПК, патологических значений сигнал-усредненной ЭКГ, Pd и т. д. [2]. Однако риск-стратификации и предикторы формирования ФП определяют наличие потенциального риска ее развития, но без определения конкретных сроков его реализации. В последние годы появились единичные работы по определению конкретных сроков регистрации ПВДРФП, основанных на модели динамического наблюдения за пациентами [7, 9, 10]. Помимо определения потенциальной возможности возникновения ФП, для ранней диагностики этой аритмии всем пациентам, особенно старше 65 лет, при выявлении предикторов и риска ее развития или тромбоэмболических осложнений, рекомендуется оценка регулярности пульса по принципу «пульс-скрининг-тест», определяя как пальпаторно, так и путем использования бытовых тонометров с последующей, при необходимости, регистрацией ЭКГ на смартфоне или при обращении в медицинские учреждения [1, 2].

Наблюдалось 889 коморбидных больных с АО и ВПК в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем $66,4 \pm 0,7$ лет). Основными критериями включения в исследование являлись наличие синусового ритма, выявление ≥ 100 ВПК за сутки наблюдения [2], отсутствие регистрации ФП, определение трехлетнего риска развития ФП, информированного согласия больного на проводимое обследование и лечение. Всем больным была предложена коррекция потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП (ИМТ, АД, глюкозы, липидов крови, гиподинамии и т.д.) до целевых значений, а также отказ от табакокурения, устранение гиподинамии и т.д. Конечной точкой наблюдения являлось сохранение синусового ритма или развитие ФП.

У пациентов с избыточным ИМТ наблюдается «парадокс ожирения»: у больных с АО отмечается минимальная вероятность летального исхода в результате развития различных кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений [2].

Сходные данные были получены в настоящем исследовании.

В настоящее время известно, что предсердная

эктопия, обусловленная триггерными механизмами, например, задержанной постдеполяризацией, обычно связана с гиперполяризацией клеточных мембран кардиомиоцитов в пределах 60–70 mV, что косвенно отражает потенциально обратимый характер нарушений их функции, причем ее индукция может являться результатом стресса, вегетативного или электролитного дисбаланса и т.д., а после устранения причины, ВПК, как правило, купируются [11]. В большинстве случаев ВПК, обусловленная развитием этих механизмов, расценивается как суправентрикулярная эктопия с благоприятным прогнозом, обычно не нуждающаяся в использовании антиаритмической терапии, кроме наличия субъективного ощущения экстрасистолии [2, 11]. Между тем, при дальнейшей гиперполяризации мембран миокардиоцитов, например, в пределах 50–60 mV, отмечается локальное замедление распространения возбуждения с явлениями Венкебаха и формированием в этой области однонаправленного блока проведения, приводящего к возникновению устойчивой петли «re-entry» и/или эктопического очага. Возникновение этого механизма связано с более глубокими метаболическими нарушениями и/или в результате органического поражения миокарда, например воспаления [11]. Устойчивая и/или рецидивирующая наджелудочковая экстрасистолия, вызванная этими механизмами, может самостоятельно или опосредованно индуцировать развитие участков миокарда с неравномерной рефрактерностью, вызывая формирование анатомического субстрата в предсердиях, predisposing к появлению первичной ФП, а также «предсердной аритмогенной кардиомиопатии» [2, 11, 12, 13].

В настоящем исследовании, после определения трехлетнего риска развития ФП у коморбидных больных с АО и ВПК, при уменьшении PI в динамике наблюдения рассчитывался ПВДРФП не реже 1 раза в 2–3 месяца [6, 7]. Снижение значений PI, в сравнении с исходными данными и при последующем наблюдении было обусловлено за счет уменьшения вариабельности интервала сцепления ВПК, увеличения Pd и в меньшей степени – количества экстрасистол, что, вероятно, отражает формирование субстра-

та ФП [7, 14]. Следует отметить, что низкая вариабельность интервала сцепления ВПК, например, его линейное отклонение 10 мс, косвенно подтверждает механизмы «re-entry» и/или формирование патологического эктопического очага, а большие значения этого показателя – наличие триггерных механизмов [15].

Согласно полученным данным, у 89,31% развития ФП у коморбидных больных с АО и ВПК, несмотря на рекомендации по осуществлению «здорового образа жизни», практически отсутствовала или отмечалась неполная коррекция всех потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП, в то время как у остальных – корригируемые предикторы достигли целевых значений. Сохранение в течение 2 лет и более достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых факторов риска возникновения ФП в основном коррелировало с продолжительностью регистрации АО до начала коррекции менее 15 лет и в несколько меньшей степени – с выполнением регулярных аэробных физических нагрузок, соблюдением диеты и использованием гипогликемических препаратов (агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и эмпаглифлозина).

Результаты исследования показали, что у развития ФП у коморбидных больных с АО и ВПК соотношение (в %) фактического к прогнозируемому развитию первых приступов ФП у пациентов без и с неполной коррекцией факторов риска развития этой аритмии достоверно не различалось и составило 86,11% и 87,37% случаев соответственно.

Сходные данные были получены ранее [7,10].

В течение первых двух лет наблюдения как у развития ФП у коморбидных больных с АО с сохранением целевых значений потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП, так и у пациентов без или с неполной их коррекцией, частота развития этой аритмии достоверно не различалась, составив 85,29%, 94,32% и 93,47% соответственно.

У коморбидных больных с АО и ВПК, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП на протяжении более 1 года, отношение фактического к прогнозируемому ее возникновению в течение 2-го и 3-го года наблюдения составило 57,58% и 14,29% соответственно.

У коморбидных больных с АО и ВПК «отсроченный эффект» влияния коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития

ФП, проявляющийся в течение 2-го и 3-го года наблюдения после достижения их целевых значений, вероятно, связан, во-первых, с тем, что, по-видимому, ВПК могли регистрироваться неопределенно долго до включения в исследование, индуцируя возникновение зон миокарда предсердий с дисперсией проводимости и рефрактерности и/или формирование множественных эктопических очагов [10, 12], во-вторых, у пациентов с АО за счет достаточно медленного регрессирования избыточного объема эпикардальной жировой ткани [4, 5, 16, 17, 18], в-третьих, в результате пролонгированного эффекта при использовании агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида), эмпаглифлозина, приводящего к уменьшению выделения профиброгенных медиаторов продуктов воспаления эпикардальной жировой ткани у коморбидных пациентов с сахарным диабетом и АО [1, 4, 5, 14, 16, 17, 19].

Всем пациентам с АО показана комплексная коррекция потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП, достигающих целевых значений, а также модификация образа жизни, включающая соблюдение диеты, выполнение регулярных аэробных физических нагрузок, отказ от табакокурения и т.д. [1, 2, 4]. Согласно полученным данным, у 6,86% коморбидных больных с АО и ВПК, при выявлении трехлетнего потенциально-прогностического временного интервала возникновения первичной ФП, положительный эффект коррекции потенциально модифицируемых факторов риска ее развития наблюдался при сохранении целевых значений корригированных показателей на протяжении 2 лет и более. Определение объема и характера терапии, используемой в качестве первичной профилактики ФП у этой категории пациентов, особенно без или с неполной коррекцией потенциально модифицируемых факторов риска ее развития, является предметом дальнейшего изучения. Возможно, у коморбидных больных с АО и ВПК без или с неполной коррекцией потенциально модифицируемых факторов риска ФП при выявлении трехлетнего ПВДРФП методом выбора, в качестве первичной профилактики этой аритмии может быть использована медикаментозная противояритмическая терапия [10]. Однако у этих пациентов при длительном приеме антиаритмических препаратов потенциальный риск развития негативных явлений может превышать прогнозируемый положительный результат лечения [10]. С другой стороны, при выявлении трехлетнего ПВДРФП у коморбидных больных с АО и ВПК,

с сохранением целевых значений достигнутых потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП в течение первого года наблюдения, в качестве первичной профилактики ее возникновения, вероятно, показано применение фармакологической противоритмической терапии, представленной, например, бета-адреноблокаторами или использование других методов лечения [10]. В дальнейшем, через год, продолжение антиаритмической терапии, при сохранении целевых значений скорректированных показателей у этих пациентов, по-видимому, зависит от оценки ПВДРФП.

Заключение

У коморбидных больных с АО, ВПК и трехлетним ПВДРФП снижение возникновения первичной ФП наблюдалось только у па-

циентов с комплексной коррекцией всех потенциально модифицируемых факторов риска ее развития. В течение первого года наблюдения пациентов как с достигнутыми целевыми значениями потенциально модифицируемых факторов риска ее формирования, так и без или с неполной их коррекцией, отношение фактического к прогнозируемому развитию ФП достоверно не различалось и составило 85,29%, 94,32% и 93,47% соответственно. У пациентов с сохраненными достигнутыми целевыми значениями скорректированных показателей в течение 2-го и 3-го года наблюдения отношение фактического к прогнозируемому развитию ФП составило 57,58% и 14,29% соответственно.

Литература:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Рухлякина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021;18(1): 5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>
2. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. *Brauns Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 11th ed. Elsevier Science; 2018. 5174 p.
3. Himmelreich J.C.L., Veeler L., Lucassen W.A.M., Schnabel R.B., Rienstra M., van Weert H.C.P.M., Harskamp R.E. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2020;22(5):684-694. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab005>
4. Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Колбасников С.В., Нилова О.В. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. Ожирение и метаболизм. 2020;17(3):316-325. <https://doi.org/10.14341/omet12614>
5. Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., Аракелян М.Г., Лифанова Л.С., Шляппо М.А., Александрова С.А., Макаренко В.Н. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. Кардиология. 2018;58(7):59-65. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10145>
6. Олесин А.И., Константинова И.В., Зуева Ю.С. Способ прогнозирования развития фибрилляции предсердий у больных с предсердной экстрасистолией. Патент РФ № 2763978, опублик. 12.01.2022. Бюл. №2. Доступно по: <http://www.findpatent.ru/patent/276/2763978.html>. Ссылка активна на 25 октября 2023.
7. Олесин А.И., Константинова И.В., Иванов В.С. Больные метаболическим синдромом с внеочередными предсердными комплексами: оценка временного диапазона возникновения фибрилляции предсердий при выявлении потенциального риска ее развития (проспективное исследование). Фундаментальная и клиническая медицина. 2022;7(2):75-83. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83>
8. Isakadze N., B P, B S, Patel R., Baer J., Isiadinsio I., Alonso A., Lloyd M., Sperling L. Life's Simple 7 Approach to Atrial Fibrillation Prevention. *J. Atr. Fibrillation*. 2018;11(3):2051. <https://doi.org/10.4022/jafib.2051>
9. Олесин А.И., Литвиненко В.А., Аль-барбари А.В., Константинова И.В., Смолин З.Ю., Просняникова О.Н. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование. Российский кардиологический журнал. 2014;12(116):25-30. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-25-30>
10. Олесин А.И., Константинова И.В. Фармакологическая антиаритмическая терапия и модулированная кинезотерапия как первичная профилактика фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом с преждевременными предсердными комплексами: проспективное исследование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):17-25. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-17-25>
11. Callans D.J. *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 6 edit. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.
12. Mason F., Pronto J.R.D., Alhussini K., Maask C., Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res. Cardiol.* 2020;115(6):72-78. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-00827-7>
13. Goette A., Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells*. 2021;10(10):2605. <https://doi.org/10.3390/cells10102605>
14. Al-Kaisey A.M., Parameswaran R., Kalman J.M. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2020;9(3):113-120. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.19>
15. Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В., Семенова Е.В., Уон Л.С., Кухарчик Г.А., Шабров А.В. Желудочковая экстрасистолия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (клинико-экспериментальное исследование). Российский кардиологический журнал. 2009;8(1):24-31. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-1>
16. Ernault A.C., Meijborg V.M.F., Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78:1730-1745. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.037>
17. Shamloo A.S., Dagres N., Arya A., Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom. J. Intern. Med* 2019;57(2):99-109. <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0045>
18. Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю., Андреева Е.С., Кузнецова Т.Ю. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. Российский кардиологический журнал. 2017;(4):35-39. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-35-39>
19. Matei L.L., Siliste C., Vinereanu D. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation: the Quest for a Personalized Approach. *Maedica (Bucur)*. 2021;16(1):88-96. <https://doi.org/10.26574/maedica.2020.16.1.88>

References:

1. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ, Gusova ZR, Dzugoeva FK, Eliseev MS, Ershova EV, Zhuravleva MV, Zakharchuk TA, Isakov VA, Klepikova MV, Komshilova KA, Krysanova VS, Nedogoda SV, Novikova AM, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Rozhivanov RV, Romantsova TI, Ruyatkina LA, Salasyuk AS, Sasunova AN, Smetanina SA, Starodubova AV, Suplotova LA, Tkacheva ON, Troshina EA, Khamoshina MB, Chechelnitskay SM, Shestakova EA, Sheremet'eva EV. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ). <https://doi.org/10.14341/omet12714>
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Brauns Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, 11th ed. Elsevier Science; 2018. 5174 p.
3. Himmelreich JCL, Veeler L, Lucassen WAM, Schnabel RB, Rienstra M, van Weert HCPM, Harskamp RE. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2020;22(5):684-694. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab005>
4. Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, Kolbasnicov SV, Nilova OV. Epicardial obesity and atrial fibrillation: prediction models for atrial fibrillation onset. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316-325. <https://doi.org/10.14341/omet12614>. (In Russ).
5. Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, Arakelyan MG, Lifanova LS, Shlyappo MA, Aleksandrova SA, Makarenko VN. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrinogenic mediators. *Cardiology*. 2018;58(7):59-65. (In Russ). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10145>
6. Olesin AI, Konstantinova IV, Zueva YS. A method for predicting the development of atrial fibrillation in patients with atrial extrasystole. Patent RU № 2763978/12.01.22, Bul. №2. (In Russ). Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/255/2763978.html>. Accessed: october 22, 2023.
7. Olesin AI, Konstantinova IV, Ivanov SV. Patients with metabolic syndrome and premature atrial contractions: predicting the atrial fibrillation onset. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(2):75-83. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83>
8. Isakadze N, B P, B S, Patel R, Baer J, Isadinso I, Alonso A, Lloyd M, Sperling L. Life's Simple 7 Approach to Atrial Fibrillation Prevention. *J Atr Fibrillation*. 2018;11(3):2051-2058. <http://doi:10.4022/jafib.2051>
9. Olesin AI, Litvinenko VA, Al-Barbari AV, Konstantinova IV, Smolin ZYu, Prosyaniukova ON. Atrial fibrillation onset risk in patients with metabolic syndrome: prospective study. *Russ J Cardiol*. 2014;12(116):25-30. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-25-30>
10. Olesin AI, Konstantinova IV. The possibility of using pharmacological antiarrhythmic therapy and modulated kinesiotherapy as a primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome and with premature atrial complexes: prospective study. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):17-25. (In Russ). <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-17-25>
11. Callans DJ. *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 6 edit. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.
12. Mason F, Pronto JRD, Alhussini K, Maask C, Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2020;115(6):72-78.
13. Goette A, Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells*. 2021;10(10):2605. <https://doi.org/10.3390/cells10102605>
14. Al-Kaisey AM, Parameswaran R, Kalman JM. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(3):113-120. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.19>
15. Olesin AI, Konovalova OA, Koziy AV, Semenova EV, Kukharchik GA, Shabrov AV. Ventricular extrasystolia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: assessing the risk of life-threatening ventricular arrhythmias (clinico-experimental study). *Russ J Cardiol*. 2009;1:24-31. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-1> (In Russ).
16. Ernault AC, Meijborg VMF, Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1730-1745. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.037>
17. Shamloo AS, Dagres N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom. J Intern Med*. 2019;57(2):99-109. <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0045>
18. Druzhilov MA, Beteleva YuE, Druzhilova OYu, Andreeva ES, Kuznetsova TYu. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russ J Cardiol*. 2017;4(4):35-39. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-35-39>
19. Matei LL, Siliste C, Vinereanu D. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation: the Quest for a Personalized Approach. *Maedica (Bucur)*. 2021;16(1):88-96. <https://doi.org/10.26574/maedica.2020.16.1.88>

Сведения об авторах

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

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

Тютелева Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).
Вклад в статью: получение и статистический анализ данных.
ORCID: 0000-0002-9083-8944

Иванов Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением №2 Санкт-Петербургского ГБУЗ «Больница Св. Елизаветы» (195257, Россия, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14).
Вклад в статью: получение и анализ данных.
ORCID: 0000-0001-5705-7057

Authors

Prof. Alexander I. Olesin, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).
Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7827-1052

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

Dr. Natalya N. Tyuteleva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-9083-8944

Dr. Vladimir S. Ivanov, MD, PhD. Head of the Department of Cardiology, St. Petersburg City Healthcare Institution «St. Elizabeth's Hospital» (14, Vavilova Street, Saint Petersburg, 195257, Russian Federation).
Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0001-5705-7057

Статья поступила: 16.05.2023г.

Received: 16.05.2023

Принята в печать: 29.02.2024г.

Accepted: 29.02.2024

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.728.2-089.23

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-64-71>

ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЁННОСТИ ПАЦИЕНТОВ РЕЗУЛЬТАТАМИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА ОСНОВЕ РАСЧЁТА ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ

БОТВИНКИН А. Д.^{1*}, КОРЬЯК В. А.¹, ЗАРВА И. Д.¹, ТИШКОВ Н. В.², ЧЕРНИКОВА О. М.², СОРОКОВИКОВ В. А.^{2,3}¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, Россия²ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Иркутск, Россия³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, Россия

Резюме

Цель. Апробировать упрощённый вариант оценки результатов эндопротезирования тазобедренного сустава по данным анкетирования пациентов.

Материалы и методы. Проведено когортное ретроспективное исследование с историческим контролем. В исследование включены 80 пациентов, опрошенных через 1 год и более после операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС). Пациентов включали в исследование независимо от пола, возраста и сопутствующей патологии. Расчёты отношения шансов, критерия Хи-квадрат и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) производились с использованием программы EpiInfo (версия 7.2.2.2), языка программирования Python и пакета SciPy 1.11.4.

Результаты. Разработана компактная анкета для сравнения ответов пациентов до и после операции, состоящая из 33 вопросов. Показано, что после протезирования значительно улучшилась самооценка состояния пациентов. Результаты ранжированы по величине отношения шансов для 6 блоков вопросов: эмоционального состояния – 49,3 (11,3–215,4); состояние здоровья – 42,8 (12,4–147,7); способность передвигаться за пределами дома – 14,3 (1,8–113,4); способность об-

служивать себя в быту – 11,7 (5,3–25,7); общая оценка качества жизни – 9,3 (3,1–28,4). В то же время уменьшилась трудовая занятость – 0,4 (0,2–0,98), так как увеличилась доля пенсионеров по старости с 48,8 (37,8÷59,7) до 51,3 (40,3÷62,2) и инвалидов – с 18,8 (10,2÷27,3) до 32,5 (22,2÷42,8). Качественные характеристики ответов до и после операции значимо различались по критерию Хи-квадрат по всем блокам вопросов ($p \leq 0,008$). В целом 81,2% (81,2÷81,3) пациентов полностью удовлетворены результатами протезирования, 8,8% (8,6÷8,9) удовлетворены частично.

Заключение. Апробирован дизайн исследования, позволяющий оценить кратность улучшения самооценки состояния пациентов после протезирования и представить результаты в форме, удобной для использования в медицинской практике.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, удовлетворённость пациентов, дизайн исследования.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Ботвинкин А.Д., Корьяк В.А., Зарва И.Д., Тишков Н.В., Черникова О.М., Сороковиков В.А. Оценка удовлетворённости пациентов результатами эндопротезирования тазобедренного сустава на основе расчёта отношения шансов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 64-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-64-71>

*Корреспонденцию адресовать:

Ботвинкин Александр Дмитриевич, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, E-mail: botvinkin_ismu@mail.ru

© Ботвинкин А.Д. и др.

ORIGINAL RESEARCH

ASSESSMENT OF PATIENT SATISFACTION WITH THE RESULTS OF TOTAL HIP REPLACEMENT

ALEKSANDR D. BOTVINKIN^{1*}, VALENTINA A. KORYAK¹, IVAN D. ZARVA¹, NIKOLAY V. TISHKOV²,
OLGA M. CHERNIKOVA², VLADIMIR A. SOROKOVIKOV^{2,3}

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

²Irkutsk Research Centre for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To test a simplified version of assessing the results of total hip replacement based on patient survey data.

Materials and Methods. We conducted a cohort retrospective study with historical control. The study included 80 patients interviewed ≥ 1 year after the total hip replacement. Patients were included into the study regardless of gender, age and concomitant pathology. Statistical analysis was performed using EpiInfo software (version 7.2.2.2), Python programming language, and SciPy package version 1.11.4.

Results. We developed a compact questionnaire of 33 questions to compare the answers of patients before and after the surgery. After prosthetics, the self-esteem of the patient conditions improved significantly. The results were stratified into 6 blocks of questions by the odds ratio magnitude:

emotional state – 49.3 (11.3-215.4); health status – 42.8 (12.4-147.7); ability to move outside the home – 14.4 (1.8-113.4); self-care ability at home – 11.7 (5.3-25.7); overall quality of life assessment – 9.3 (3.1-28.4). Such differences before and after surgery were statistically significant for all blocks of questions ($p \leq 0,008$). In general, 81.2% (81.2÷81.3) of patients were completely satisfied with the results of the surgery, and 8.8% (8.6÷8.9) were partially satisfied.

Conclusion. We tested a study design which allows to evaluate the rate of improvement in self-esteem of patients after the total hip replacement.

Keywords: total hip replacement, patient's satisfaction, study design.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Aleksandr D. Botvinkin, Valentina A. Koryak, Ivan D. Zarva, Nikolay V. Tishkov, Olga M. Chernikova, Vladimir A. Sorokovikov. Assessment of patient satisfaction with the results of hip replacement based on odds ratio calculation. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 64-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-64-71>

***Corresponding author:**

Aleksandr D. Botvinkin, 1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation, E-mail: botvinkin_ismu@mail.ru

© Aleksandr D. Botvinkin, et al.

Введение

Первые попытки создания протеза тазобедренного сустава относятся к концу XIX века. Во второй половине XX века, благодаря использованию новых материалов, достигнут значительный прогресс в изготовлении протезов для оперативного лечения коксартроза [1,2]. Первые имплантации импортных образцов искусственного тазобедренного сустава в России проведены в конце XX века в г. Кургане [3]. В настоящее время это одна из наи-

более распространенных, востребованных и экономически выгодных ортопедических операций в мире [4]. Имеется обширная научная литература по оценке эффективности эндопротезирования, которая зависит, в основном, от характеристик протеза, состояния здоровья пациентов и качества оказания медицинской помощи [5–11]. Наиболее выраженный клинический эффект наблюдается через год и более после операции. Полного восстановления утраченных в результате заболевания функций не происходит, но протезирование существен-

но повышает способность пациентов к самостоятельному передвижению и улучшает качество жизни [11, 12]. Для оценки удовлетворённости пациентов и качества их жизни после операции используют клинические критерии, различные варианты анкетирования и разнообразные шкалы: шкалу Харриса, опросник SF-36 и целый ряд других. Анкеты содержат до 100 и более вопросов и ориентированы преимущественно на оценку результатов по сумме баллов [5, 6, 7, 13].

«Золотым» стандартом для оценки результатов лечения, с позиций клинической эпидемиологии, считаются рандомизированные клинические испытания (РКИ), основанные на сравнении опытной и контрольной групп [14, 15]. Однако в ряде случаев такой подход не пригоден из-за этических ограничений или проблем с формированием адекватной группы сравнения. Так, при протезировании суставов основной задачей исследования является оценка эффективности восстановления утраченных функций, а не сравнение с консервативными методами лечения или с пациентами без лечения вообще. Поэтому группами сравнения служат одни и те же пациенты до и после протезирования или пациенты с разными вариантами протезирования и реабилитации. Судя по опубликованным работам, оценка значимости различий количественных или качественных данных, характеризующих состояние пациентов до и после операции, обычно проводилась с помощью расчёта средних величин, доверительных интервалов, медианы, критериев Хи-квадрат, Манна-Уитни, Вилкоксона и других статистических показателей [5, 6, 7, 13]. Расчёт отношения шансов в когортных исследованиях, посвященных протезированию тазобедренного сустава, обычно использовался для оценки влияния на результат таких факторов как пол, возраст или различные заболевания в анамнезе [9–11]. Однако на практике для мониторинга работы медицинской организации или для рекламных целей возникает потребность в более доступной форме презентации мнения пациентов.

Цель исследования

Апробировать упрощённый вариант оценки результатов эндопротезирования тазобедренного сустава по данным анкетирования пациентов с помощью расчёта отношения шансов.

Материал и методы

Отношение шансов (odds ratio) – статистический показатель, характеризующий «отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе» [14, с. 264–266]. В данном исследовании в качестве таких «событий» рассматривали функции, которые могут быть утрачены из-за коксартроза и восстановлены после протезирования, а также общее состояние здоровья и качество жизни по самооценке пациентов. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) рассматривали как фактор, оказывающий влияние на эти «события». Соответственно, группы сравнения – это пациенты до и после операции.

Проведено когортное ретроспективное исследование с историческим контролем по данным анкетирования пациентов с ТЭТС. Анкетирование пациентов, прооперированных в региональном ортопедическом центре, проводилось анонимно по специально разработанной компактной анкете, вопросы которой (n=33) сгруппированы по 6 критериям, а ответы – по 2 колонкам – до и после операции (**таблица 1**). Дополнительно включены вопросы, касающиеся общей удовлетворённости пациентов результатами протезирования; в этом случае исторический контроль (до операции) не использовался. Исследование одобрено локальным этическим комитетом клиники, в которой пациенты были прооперированы. Разослано (роздано) более 200 анкет с описанием исследования, получено и обработано 80 ответов респондентов, что составило 10,7% от среднегодового числа пациентов с ТЭТС в клинике за 2018–2022 гг. Критерии включения в исследование: ТЭТС за 1 год и более до опроса, наличие информированного согласия пациента. Среди опрошенных пациентов 76,2% прооперированы в диапазоне от 1 до 5 лет назад (остальные не указали точное время выполнения операции); незначительно преобладали женщины (58,6%); более 80% имели тяжёлые формы коксартроза (3–4-я стадия).

На первом этапе рассчитаны частоты ответов на вопросы анкеты по отношению к числу опрошенных пациентов и проведена оценка статистической связи ответов с операцией ТЭТС с помощью критерия Хи-квадрат и 95% ДИ (**таблица 1**). На следующем этапе результаты анкетирования трансформированы в бинарный ряд данных (да / нет, удовлетворительно / неудовлетворительно) путём объединения ответов на во-

просы в блоках, при этом данные в строках «Затрудняюсь ответить» не учитывали (**таблицы 1 и 2**). Бинарные данные использованы для расчёта ОШ с помощью четырёхпольной таблицы по формуле: $(A/B)/(C/D)$, как описано ранее [14,15].

Для расчёта отношение шансов использовали таблицы 2×2 в программе EpiInfo (версия 7.2.2.2) с определением уровня значимости (p-value) с помощью критерия mid-p exact [16]. Расчёты критерия Хи-квадрат и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) выполнены с использованием языка программирования Python и пакета SciPy 1.11.4. Доверительные интервалы рассчитывали методом Вальда. Значения большинства показателей в статье округлены до первого знака после запятой.

Результаты

По результатам самооценки 81,2% ($81,2 \div 81,3$) пациентов полностью удовлетворены результатами протезирования, 8,8% ($8,6 \div 8,9$) удовлетворены частично, 5,0% ($4,8 \div 5,2$) не были удовлетворены и столько же затруднялись ответить на этот вопрос. Таким образом, 90% опрошенных пациентов удовлетворены результатами протезирования полностью или частично. Полученный результат согласуется с ранее опубликованными данными. Так, например, по данным М. А. Черкасова и др. (2020) [13], через 3 мес. доля удовлетворённых операцией пациентов составила 77,8%, а через 12 мес. – 89,5 %. По данным широкомасштабного исследования с включением в анализ 14,6 тыс. пациентов, не были удовлетворены результатами операции только 3,8% из них [11].

В **таблице 1** результаты исследования представлены в формате, который чаще всего использовался для сравнительного анализа данных до и после протезирования. По большинству ответов прослеживается положительная динамика. После протезирования сократилось число пациентов, которые были не способны передвигаться самостоятельно, использовали

для передвижения поддерживающие устройства или не могли обслуживать себя в быту. Но при этом сократилось число работающих, возросло число пенсионеров по старости и пациентов с инвалидностью. Число опрошенных, которые затруднялись ответить на вопросы, также уменьшилось, но в целом не превышало 5%. Различия относительных показателей и статистическая связь числа ответов до и после операции по группам вопросов статистически значимы (**таблица 1**).

Пример расчёта ОШ представлен в **таблице 2**. Результат интерпретируем следующим образом: оценка пациентов своей способности передвигаться вне дома через 1 год и более после операции в 14,3 выше, чем до операции; нижняя граница 95% ДИ существенно больше 1, что указывает на значимость различия шансов. В целом результаты оценки с помощью ОШ значительно нагляднее (**таблица 3**). В принципе они согласуются с данными **таблицы 1**, но по **таблице 3** легко понять, что самооценка эмоционального состояния улучшилась наиболее значительно в сравнении с другими критериями, в то время как общая оценка качества жизни изменилась в лучшую сторону заметно меньше других.

Обсуждение

В когортных исследованиях, в отличие от исследований типа случай-контроль, известным является факт воздействия изучаемого фактора, и отслеживается развитие изучаемого исхода. Обычно такие исследования используют для оценки частоты возникновения новых случаев заболевания в изучаемой когорте людей, то есть для оценки негативного эффекта от воздействия фактора риска [14, 16]. Но аналогичным образом могут быть оценены положительные эффекты. В нашем исследовании это восстановление утраченных функций или улучшение самооценки состояния здоровья после протезирования.

Группы пациентов Patient groups	Количество положительных ответов на вопросы / Number of positive answers to questions	
	не способен передвигаться за пределами дома unable to move outside the home	способен передвигаться за пределами дома able to move outside the home
До операции Before surgery	12 (A)	66 (B)
После операции After surgery	1 (C)	79 (D)

Отношение шансов = 14,364 (1,820-113,381) или 14,4 (1,8-113,4)

Odds ratio = 14.364 (1.820-113.381) or 14.4 (1.8-113.4)

Таблица 2.
Пример расчёта отношения шансов (для критерия 1).

Table 2.
Example of calculating the odds ratio (for criterion 1).

Таблица 1.

Оценка состояния пациентов до и после протезирования тазобедренного сустава по данным анкетирования на основе расчёта критерия Хи-квадрат и доверительных интервалов для относительных показателей.

Table 1.

Assessment of the patient conditions before and after the total hip replacement according to the questionnaire based on the calculation of the chi-squared test and confidence intervals for relative indicators.

Критерии оценки Criteria for evaluation	Вопросы для самооценки состояния Self-assessment questions	Ответы до операции Answers before surgery		Ответы после операции Answers after surgery		Chi-squared test, p value
		n	% (95%CI)	n	% (95%CI)	
После операции After surgery	свободно передвигался / moved freely	12	15 (7,2÷22,8)	61	76,3 (66,9÷85,6)	$\chi^2 = 60,2$ $p < 0,0001$ $p = 8,5 \cdot 10^{-14}$
	передвигался с тростью (костылями) walked with a cane (crutches)	54	67,5 (57,2÷77,8)	18	22,5 (13,3÷31,7)	
	не способен сам передвигаться / unable to move on my own	12	15 (7,2÷22,8)	1	1,3 (0÷3,7)	
	затрудняюсь ответить / difficult to answer	2	2,5 (0÷5,9)	0	0	
Способность обслуживать себя в быту Self-care ability at home	мог все делать самостоятельно could do everything on my own	27	33,8 (23,4÷44,1)	68	85 (77,2÷92,8)	$\chi^2 = 42,7$ $p < 0,0001$ $p = 5,2 \cdot 10^{-10}$
	нуждался в помощи / needed some help	49	61,3 (50,6÷71,9)	11	13,8 (6,2÷21,3)	
	прикован к постели / bedridden	2	2,5 (0÷5,9)	0	0	
	затрудняюсь ответить / difficult to answer	2	2,5 (0÷5,9)	0	0	
Трудовая занятость Employment	работал / have worked	20	25 (15,5÷34,5)	6	7,5 (1,7÷13,3)	$\chi^2 = 11,7$ $p = 0,008$
	не работал / did not work	5	6,3 (0,9÷11,6)	2	2,5 (0÷5,9)	
	имел инвалидность / had a disability	15	18,8 (10,2÷27,3)	26	32,5 (22,2÷42,8)	
	пенсионер по старости / old age pensioner	39	48,8 (37,8÷59,7)	41	51,3 (40,3÷62,2)	
Состояние здоровья Health status	затрудняюсь ответить / difficult to answer	1	1,3 (0÷3,7)	1	1,3 (0÷3,7)	$\chi^2 = 51,0$ $p < 0,0001$ $p = 8,5 \cdot 10^{-12}$
	хорошо / well	3	3,8 (0÷7,9)	51	63,8 (53,2÷74,3)	
	удовлетворительно / satisfactory	27	33,8 (23,4÷44,1)	26	32,5 (22,2÷42,8)	
	плохо / badly	50	60 (49,3÷70,7)	3	3,8 (0÷7,9)	
Эмоциональное состояние Emotional condition	затрудняюсь ответить / difficult to answer	2	2,5 (0÷5,9)	0	0	$\chi^2 = 90,9$ $p < 0,0001$ $p = 1,8 \cdot 10^{-20}$
	хорошо / well	2	2,5 (0÷5,9)	57	71,3 (61,3÷81,2)	
	удовлетворительно / satisfactory	32	40 (29,3÷50,7)	21	26,3 (16,6÷35,9)	
	плохо / badly	43	53,8 (42,8÷64,7)	2	2,5 (0÷5,9)	
Общая оценка качества жизни Overall quality of life assessment	затрудняюсь ответить / difficult to answer	3	3,8 (0÷7,9)	0	0	$\chi^2 = 70,4$ $p < 0,0001$ $p = 5,1 \cdot 10^{-16}$
	хорошо / well	3	3,8 (0÷7,9)	54	67,5 (57,2÷77,8)	
	удовлетворительно / satisfactory	48	60 (49,3÷70,7)	22	27,5 (17,7÷37,3)	
	плохо / badly	25	31,3 (21,1÷41,4)	4	5 (0,2÷9,8)	
Удовлетворенность результатами операции Satisfaction with the results of the surgery	затрудняюсь ответить / difficult to answer	4	5 (0,2÷9,8)	0	0	Нет данных No data
	да, полностью / yes, completely	Нет данных No data		65	81,3 (72,7÷89,8)	
	да, частично / yes, partially			7	8,8 (2,6÷14,9)	
	не удовлетворён / not satisfied			4	5 (0,2÷9,8)	
	затрудняюсь ответить / difficult to answer			4	5 (0,2÷9,8)	

Серым цветом выделены строки, в которых данные объединены для получения бинарных показателей (см. таблицу 3)
Lines in which data are combined to obtain binary indicators are highlighted in gray (see Table 3)

Критерии для оценки Criteria for evaluation	Ответы, сгруппированные по бинарному принципу / Answers grouped according to binary principle	Количество положительных ответов Number of positive responses		Отношение шансов, 95% ДИ Odds ratio, 95% CI and p value
		до before	после after	
Способность пере- двигаться за преде- лами дома Ability to move outside the home	да yes	B* 66	D 79	+14,3 (1,8-113,4) p = 0,0005
	нет no	A 12	C 1	
Способность обслу- живать себя в быту Self-care ability at home	да yes	B 27	D 68	+11,7 (5,3-25,7) p < 0,0001
	нет no	A 51	C 11	
Трудовая заня- тость / Employment	да yes	B 20	D 10	- 0,4 (0,2-0,98) p = 0,023
	нет no	A 59	C 69	
Состояние здоровья Health status	удовлетворительно satisfactory	B 30	D 77	+42,8 (12,4-147,7) p < 0,0001
	неудовлетворительно unsatisfactory	A 50	C 3	
Эмоциональное со- стояние Emotional condition	удовлетворительно satisfactory	A 50	C 3	+49,3 (11,3-215,4) p < 0,0001
	неудовлетворительно unsatisfactory	A 43	C 2	
Общая оценка каче- ства жизни Overall quality of life assessment	удовлетворительно satisfactory	B 51	D 76	+9,3 (3,1-28,4) p < 0,0001
	неудовлетворительно unsatisfactory	A 25	C 4	

Знаки (+) и (-) указывают на улучшение или ухудшение
оценки;

*буквы A,B,C,D обозначают ячейки в таблице 2×2.

Signs (+) and (-) indicate improvement or deterioration in
the score.

* the letters A ,B, C, and D mean the cells in 2×2 table

Таблица 3. Оценка состояния пациентов до и после протезирования тазобедренного сустава по данным анкетирования на основе расчёта отношения шансов.

Table 3. Assessment of patient conditions before and after the total hip replacement according to survey data based on odds ratio calculation.

Для решения этой задачи предпочтительнее рассчитывать ОШ, а не относительный риск. Особенностью интерпретации ОШ заключается в том, что «... обращают внимание не на статистически значимые связи, а на многократное повышение показателя» [14, с. 250]. «Статистическая значимость считается удовлетворительной, если доверительные интервалы не включают единицу. Это будет означать, что сравниваемые группы различаются» [14, с. 266]. В нашем исследовании шансы большинства включённых в анкету характеристик пациентов после ТЭТС возросли на порядок. По данным таблицы 1 сделать аналогичное заключение не представляется возможным, так как величина критерия Хи-квадрат не соответствует кратности изменения сравниваемых показателей, а основное значение для оценки различий имеет показатель статистической значимости. Таким образом, результаты, представленные в таблицах 1 и 2, дополняют, но не дублируют друг друга.

По результатам нашего исследования, после протезирования ухудшилась трудовая занятость пациентов за счёт уменьшения числа работающих и увеличения числа пенсионеров

по старости и инвалидности. Очевидно, этот, на первый взгляд «парадоксальный», результат связан с высокой долей людей пенсионного и предпенсионного возраста среди опрошенных (около 50%). Кроме того, многие пациенты обращаются в бюро медико-социальной экспертизы для подтверждения группы инвалидности уже после операции. Решение вопросов о трудовой реабилитации после артропластики зависит от многих других факторов, кроме операции [17]. Следует также пояснить, что часть пенсионеров и инвалидов продолжают работать, и при трансформации в бинарный ряд данных эту группу пациентов не всегда имелась возможность выделить из общего числа. Полагаем, что вопросы анкеты можно сразу формулировать с учётом возможности получения ответов по типу да/нет.

Целью нашего исследования была апробация метода статистической обработки результатов анкетирования, а не получение детализированных данных об эффективности ТЭТС. Поэтому результат зависел от особенностей контингента, так как в исследование включали всех пациентов, согласившихся участвовать в

анкетировании. Влияние пола, возраста, сопутствующей патологии, типа операции и других факторов на результаты протезирования убедительно доказано ранее [1, 9, 10, 13]. К числу потенциальных систематических ошибок ретроспективного когортного исследования относят «ошибку воспоминания» в результате возможного искажения оценки пациентами своего состояния в прошлом из-за забывчивости [14,18].

Описанный в работе дизайн исследования может найти применение при сравнении результативности различных видов протезирования, в группах пациентов с различным статусом, различной терапией на этапе реабилитации или для оценки результатов работы медицинской организации в динамике по годам. Для этого требуется соответствующий подбор групп сравнения – с рандомизацией или без неё. Кроме опрос-

ных данных, возможно использование результатов клинического обследования с бинарной кодировкой. К преимуществам расчёта ОШ относится наглядность результатов и доступность их для восприятия пациентами, которым предлагаются различные варианты лечения.

Заключение

Результаты статистической обработки компактной анкеты с помощью расчёта отношения шансов позволяют оценить улучшение самооценки состояния пациентов в легко доступной для восприятия форме. Апробированный дизайн исследования предлагается для мониторинга результатов протезирования в реабилитационном периоде, что может быть использовано в практике работы специализированных медицинских организаций.

Литература:

1. Knight S.R., Aujla R., Biswas S.P. Total Hip Arthroplasty – over 100 years of operative history. *Orthop. Rev. (Pavia)*. 2011;3(2):e16. <https://doi.org/10.4081/or.2011.e16>
2. Олейник А.Е. Вехи эволюции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Медицинские перспективы*. 2015;20(2):137-144.
3. Волокитина Е.А. История развития и возможности реконструктивно-эндопротезирования во ФГУ РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова. *Гений ортопедии*. 2008;4:10-20.
4. Agarwal N., To K., Khan W. Cost effectiveness analyses of total hip arthroplasty for hip osteoarthritis: A PRISMA systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75(2):e13806. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13806>
5. Трубин А.Р. Оценка качества жизни пациентов с травмами и заболеваниями тазобедренного сустава, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. *Креативная хирургия и онкология*. 2013;3:68-70. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2013-0-3-68-70>
6. Худошин Н.А., Абаева О.П., Романов С.В. Качество жизни пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (обзор литературы). *Социология медицины*. 2019;18(2):106-109. <https://doi.org/10.18821/1728-2810-2019-18-2-106-109>
7. Ишекова Н.И., Ишеков А.Н., Горюнная Н.А. Динамика функционального состояния тазобедренного сустава и качества жизни пациентов после эндопротезирования (на фоне реабилитации). *Журнал медико-биологических исследований*. 2021;9(4):426-434. (In Russ.). <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z080>
8. Худошин Н.А., Абаева О.П., Романов С.В. Динамика качества жизни пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(4):760-764.
9. Gojlo M.K., Lundqvist R., Paradowski P.T. Short-term patient-reported outcomes following total hip replacement: Is the success picture overrated? *Osteoarthritis. Cartil. Open*. 2021;3(3):100192. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2021.100192>
10. Fujita T., Hamai S., Shiimoto K., Okazawa K., Nasu Y.K., Hara D., Harada S., Motomura G., Ikemura S., Fujii M., Kawahara S., Kawaguchi K.I., Nakashima Y. Analysis of factors influencing patient satisfaction after total hip arthroplasty in a Japanese cohort: the significant effect of postoperative physical activity. *J. Phys. Ther. Sci.* 2022;34(2):76-84. <https://doi.org/10.1589/jpts.34.76>
11. Appiah K.O.B., Khunti K., Kelly B.M., Innes A.Q., Liao Z., Dymond M., Middleton R.G., Wainwright T.W., Yates T., Zaccardi F. Patient-rated satisfaction and improvement following hip and knee replacements: Development of prediction models. *J. Eval. Clin. Pract.* 2023;29(2):300-311. <https://doi.org/10.1111/jep.13767>
12. Мартыненко Д.В., Волошин В.П., Шевырев К.В., Ошукнов С.А., Степанов Е.В. Функциональные результаты первичного одностороннего эндопротезирования тазобедренного сустава при коксартрозе. *Кафедра травматологии и ортопедии*, 2020;3(41):46-51. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2020.3.46-51>
13. Черкасов М.А., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Близиных В.В., Амбросенков А.В., Бояров А.А., Билык С.С., Млыга П.Г., Антипов А.П. Эффективность первичного эндопротезирования тазобедренного сустава: когда и как её следует оценивать? *Современные проблемы науки и образования*. Хирургия. 2020;5:116. <https://doi.org/10.17513/spno.30176>
14. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: МедиаСфера, 1998.
15. Власов В.В. Эпидемиология. Учебное пособие для вузов. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
16. Fagerland M.W. Exact a mid-p coincidence intervals for the odds ratio. *The State Journal*, 2012;12(3):505-514. <https://doi.org/10.1177/1536867X1201>
17. Асилова С.У., Рузубаев Д.Р. Медико-социальная экспертиза и реабилитация больных и инвалидов после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*, 2015;2:36-39. <http://doi.org/10.18019/1028-4427-2015-2-36-39>
18. Холматова К. К., Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении. *Экология человека*. 2016;4:56-64. <http://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-4-56-64>

References:

1. Knight SR, Aujla R, Biswas SP. Total Hip Arthroplasty – over 100 years of operative history. *Orthop Rev (Pavia)*. 2011;3(2):e16. <https://doi.org/10.4081/or.2011.e16>
2. Oleynik AYe. Landmarks of evolution of hip joint endoprosthesis. *Medichni perspektivi*. 2015;20(2):137-144. (In Russ.).
3. Volokitina EA. The history of development and the scopes for reconstructive endoprosthesis at FSI RISC “RTO”. *Orthopaedic genius*. 2008;4:10-20. (In Russ.).
4. Agarwal N, To K, Khan W. Cost effectiveness analyses of total hip arthroplasty for hip osteoarthritis: A PRISMA systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021;75(2):e13806. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13806>
5. Trubin AR. Otsenka kachestva zhizni patsientov s travmami i zabolevaniyami tazobedrennogo sustava, perenessikh total'noe endoprotezirovaniye tazobedrennogo sustava. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2013;3:68-70. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2013-0-3-68-70> (In Russ.).
6. Khudoshin NA, Abaeva OP, Romanov SV. The quality of life of pa-

- tients after total endoprosthesis replacement of hip joint: publications review. *Sociology of medicine*. 2019;18(2):106-109. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1728-2810-2019-18-2-106-109>
7. Ishekov NI, Ishekov AN, Goryannaya NA. Dynamics of the Functional State of the Hip Joint. *Journal of Medical and Biological Research*. 2021;9(4):426-434. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z080>
 8. Khudoshin NA, Abaeva OP, Romanov SV. Dynamics of the quality of life in patients after total hip arthroplasty. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(4):760-764.
 9. Gojlo MK, Lundqvist R, Paradowski PT. Short-term patient-reported outcomes following total hip replacement: Is the success picture overrated? *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;3(3):100192. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2021.100192>
 10. Fujita T, Hamai S, Shiimoto K, Okazawa K, Nasu YK, Hara D, Harada S, Motomura G, Ikemura S, Fujii M, Kawahara S, Kawaguchi KI, Nakashima Y. Analysis of factors influencing patient satisfaction after total hip arthroplasty in a Japanese cohort: the significant effect of postoperative physical activity. *J Phys Ther Sci*. 2022;34(2):76-84. <https://doi.org/10.1589/jpts.34.76>
 11. Appiah KOB, Khunti K, Kelly BM, Innes AQ, Liao Z, Dymond M, Middleton RG, Wainwright TW, Yates T, Zaccardi F. Patient-rated satisfaction and improvement following hip and knee replacements: Development of prediction models. *J Eval Clin Pract*. 2023;29(2):300-311. <https://doi.org/10.1111/jep.13767>
 12. Martynenko DV, Voloshin VP, Shevryev KV, Oshukov SA, Stepanov EV. Functional results of primary unilateral hip arthroplasty for arthrosis of the hip joint. *The department of traumatology and orthopedics*. 2020;3(41):46-51. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2020.3.46-51>
 13. Cherkasov M.A., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Bliznyukov V.V., Ambrosenkov A.V., Boyarov A.A., Bilyk S.S., Mytyga P.G., Antipov A.P. Cherkasov M.A., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., и др. The effectiveness of total hip replacement: how and when it should be assessed? *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;5:116. <https://doi.org/10.17513/spno.30176>
 14. Fletcher RH, Fletcher M.D., Wagner E.H. *Clinical Epidemiology. The essentials*. Moscow: Media Sphere; 1998. (In Russ.).
 15. Vlasov VV. *Epidemiology. Textbook for universities*. 2nd ed., rev. Moscow: GEOTAR-Media; 2005; (In Russ.).
 16. Fagerland MW. Exact a mid-p coincidence intervals for the odds ratio. *The State Journal*. 2012;12(3):505-514. <https://doi.org/10.1177/1536867X1201200311>
 17. Asilova SU, Ruzibaev DR. Medical-and-social examination and rehabilitation of patients and disabled persons after the hip total arthroplasty. *Orthopaedic genius*. 2015;2:36-39. (In Russ.). <http://doi.org/10.18019/1028-4427-2015-2-36-39>
 18. Kholmatoeva KK, Kharkova O, Grijbovski AM. Cohort studies in medicine and public health. *Human ecology*. 2016;4:56-64. (In Russ.). <http://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-4-56-64>

Сведения об авторах

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

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-1324-7374

Корьяк Валентина Александровна, старший преподаватель кафедры патологической анатомии ФГБОУ «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1).

Вклад в статью: анкетирование, разработка таблиц, редактирование рукописи
ORCID: 0000-0002-2349-7430

Зарва Иван Дмитриевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1).

Вклад в статью: статистическая обработка, редактирование рукописи
ORCID: 0000-0002-4225-5998

Тишков Николай Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1).

Вклад в статью: отбор пациентов, редактирование рукописи.
ORCID: 0000-0003-2651-1055

Черникова Ольга Михайловна, главный врач, заместитель директора по лечебной работе ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1).

Вклад в статью: редактирование рукописи.
ORCID: 0009-0000-5439-6045

Сороковиков Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1); заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664049, Россия, г. Иркутск, м.р. Юбилейный, д. 100).

Вклад в статью: редактирование рукописи.
ORCID: 0000-0002-9008-6383

Authors

Prof. Aleksandr D. Botvinkin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-1324-7374

Dr. Valentina A. Koryak, MD, Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2349-7430

Dr. Ivan D. Zarva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-4225-5998,

Dr. Nikolay V. Tishkov, MD, PhD, Associate Professor, Irkutsk Research Center for Surgery and Traumatology (1, Bortsov Revolyutsii Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2651-1055

Dr. Olga M. Chernikova, MD, Chief Physician, Deputy Chief Clinical Officer, Irkutsk Research Centre of Surgery and Traumatology (1, Bortsov Revolyutsii Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0009-0000-5439-6045

Prof. Vladimir A. Sorokovikov, MD, DSc, Professor, Chief Executive Officer, Irkutsk Research Centre of Surgery and Traumatology (1, Bortsov Revolyutsii Street., Irkutsk, 664003, Russian Federation); Head of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (100, Yubileiny District, Irkutsk, 664049, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9008-6383

Статья поступила: 17.02.2023г.

Received: 17.02.2023

Принята в печать: 29.02.2024г.

Accepted: 29.02.2024

Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC
BY 4.0.

УДК 616.72-002-06:616.517

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-72-88>

ПРОФИЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРОРНК У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

ШЕСТЕРНЯ П. А.¹, ШНАЙДЕР Н. А.^{1,2}, ФИЛИПЕНКО Д. Е.^{1*}, ТУРЧИК Е. В.¹, ВАСИЛЬЕВА А. О.¹, КАПУСТИНА Е. В.¹,¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Псориатический артрит (ПсА) является распространенным ревматическим заболеванием с чрезвычайно вариабельным фенотипом. Основными доменами ПсА являются периферический артрит, спондилит, энтезит и дактилит. Изучение новых механизмов развития ПсА может помочь в поиске ключа к разработке инновационных методов диагностики и персонализированных подходов к лечению этого заболевания. В последние годы активно изучается роль некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), при этом наибольший интерес исследователей и клиницистов сконцентрирован на изучении роли микроРНК.

Цель настоящего обзора состоит в поиске, обобщении и систематизации доклинических и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК в развитии ПсА и обновлении знаний о молекулярных биомаркерах этого заболевания. Авторами проведен поиск публикаций в наукоемких базах данных PubMed, Springer, Web of Science, Clinicalkeys, Scopus, OxfordPress, Cochrane, e-Libray с использованием ключевых слов и их комбинаций. Были проанализирова-

ны публикации за 2013–2023 гг., включая оригинальные клинические исследования ПсА и псориаза (ПсО). В результате этого описательного обзора показано, что miR-10b-5p, miR-126-3p, miR-151a-5p и miR-130a-3p могут рассматриваться как перспективные молекулярные биомаркеры ПсА и терапевтического ответа. Однако роль других микроРНК требует обсуждения и нуждается в дальнейшем изучении. В будущем можно будет рассматривать ранее изученные циркулирующие микроРНК, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при ПсА в качестве прогностических молекулярных биомаркеров (предикторов) риска развития и тяжести этого заболевания у пациентов с ПсО.

Ключевые слова: молекулярный биомаркер, генетические предикторы, псориаз, псориатический артрит, микроРНК.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Шестерня П. А., Шнайдер Н. А., Филипенко Д. Е., Турчик Е.В., Васильева А. О., Капустина Е. В. Профиль циркулирующих микроРНК у пациентов с псориатическим артритом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 72-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-72-88>

*Корреспонденцию адресовать:

Филипенко Дарья Евгеньевна 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1, E-mail: darya.filipenko.96@mail.ru
© Шестерня П.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PATTERN OF CIRCULATING MICRORNA'S IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

PAVEL A. SHESTERNYA¹, NATALIA A. SHNAYDER^{1,2}, DARIA E. FILIPENKO^{1*}, EVGENIIA V. TURCHIK¹,
ALEXANDRA O. VASILIEVA¹, EKATERINA V. KAPUSTINA¹

¹V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation²V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is a common rheumatic disease with an extremely variable phenotype. The main domains of PsA are peripheral arthritis, spondylitis, enthesitis and dactylitis. Studying new mechanisms of PsA development can help in finding the key to the development of innovative diagnostic methods and personalized approaches to the treatment of this disease. In recent years, the role of non-coding ribonucleic acids (RNA) in various diseases has been actively discussed, and the highest interest of researchers and clinicians has been focused on microRNAs. The purpose of this review was to search and systematize pre-clinical and clinical studies on the role of circulating microRNAs in the development of PsA and to update knowledge about molecular biomarkers of this disease. The search was conducted in PubMed, Springer, Web of Science, Clinicalkeys, Scopus, OxfordPress,

The Cochrane Library, and eLibrary databases using specific keywords and their combinations. We have analysed the publications for 2013-2023, including clinical studies of PsA and psoriasis (PsO). As a result of this descriptive review, miR-10b-5p, miR-126-3p, miR-151a-5p, and miR-130a-3p can be considered as promising molecular biomarkers of PsA and therapeutic response. However, the role of other miRs is debatable and needs further study. In the future, it will be possible to consider previously studied circulating microRNAs with high specificity and sensitivity in PsA as prognostic molecular biomarkers (predictors) of the risk of developing and severity of this disease in patients with PsO.

Keywords: molecular biomarkers, genetic predictors, psoriasis, psoriatic arthritis, microRNA.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Pavel A. Shesternya, Natalia A. Shnayder, Daria E. Filipenko, Evgeniia V. Turchik, Alexandra O. Vasilieva, Ekaterina V. Kapustina. Pattern of circulating microRNAs in patients with psoriatic arthritis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 72-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-72-88>

*Corresponding author:

Dr. Daria E. Filipenko, 1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: darya.filipenko.96@mail.ru

© Pavel A. Shesternya, et al.

Введение

Некодирующие рибонуклеиновые кислоты (РНК) — это большое семейство РНК, которые не кодируют белки. Классификация некодирующих РНК основана на их длине, включая маленькие (<200 нуклеотидов) и длинные (> 200 нуклеотидов) РНК, а также на их функции (хозяйственные и регуляторные РНК) [1]. Идентифицировано около 17 категорий некодирующих РНК, включая микроРНК [2]. МикроРНК, представляющие собой короткие (около 18–24 нуклеотидов) некодирующие регуляторные РНК, являются эволюционно консервативными. Они играют решающую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, клеточных метаболических путей и событий развития [3]. Геном человека включает в себя 1917 незрелых и 2654 зрелых микроРНК [4].

МикроРНК могут модифицировать развитие и течение различных заболеваний, включая псо-

риаз (ПсО) [5]. Число исследований микроРНК, участвующих в функционировании и развитии иммунной системы, заметно возросло, и широко обсуждается их возможное использование в терапии иммуноопосредованных заболеваний [6]. МикроРНК участвуют в метаболизме костей и хрящей, что указывает на тесную связь псориатического воспаления и изменений в кости/хряще. Кроме того, известно, что микроРНК играют важную роль в воспалительной реакции, пролиферации синовиальных клеток [7] и продукции матриксных металлопротеаз в тканях синовиальной оболочки [8]. Недавно стало очевидно, что генетические полиморфизмы в генах, кодирующих микроРНК, и/или в сайтах связывания генов-мишеней микроРНК могут влиять на активность микроРНК и быть ассоциированными с развитием ПсО и псориатического артрита (ПсА) [9,10]. Концепция о том, что микроРНК принимают участие в патогенезе ПсА, особен-

но конкретных доменов, подчеркивает важное значение микроРНК как регуляторных молекул в аутоиммунитете и интригующую возможность использования микроРНК в качестве валидных молекулярных биомаркеров заболевания [11].

Паттерн циркулирующих микроРНК у пациентов с ПсА отличается от здоровых индивидуумов. Это объясняет повышение интереса исследователей и клиницистов к этой теме в последние годы [12]. ПсА является актуальной проблемой современной ревматологии, поскольку он развивается приблизительно у 30–35% пациентов с ПсО [13]. Это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание суставов с разнообразными клиническими фенотипами (дистальный фенотип, фенотип асимметричного моно-олигоартрита, ревматоидоподобный полиартритический фенотип, фенотип изолированного псориатического спондилита или в сочетании с периферическим артритом, фенотип мутилирующего артрита) [14], при которых могут поражаться не только суставы периферического или аксиального скелета, но также развиваться энтезиты и дактилиты [15]. Наличие псориатического поражения кожи и/или ногтей значительно облегчает диагностику ПсА, однако нередко случаи развития ПсА при их отсутствии [16]. ПсА может развиваться в любом возрасте независимо от пола пациентов. Остается дискуссионным вопрос о связи между тяжестью ПсО и развитием ПсА [14]. Дебют заболевания с поражением кожи выявляется приблизительно у 80–85% пациентов с ПсА. В то же время у 15–20% пациентов ПсА опережает первые клинические проявления ПсО [17]. Таким образом, диагностика ПсА является сложной задачей, а надежных молекулярных биомаркеров для клинического применения пока не существует. В последние годы показано, что микроРНК могут быть активно упакованы во внеклеточные пузырьки (экзосомы) и секретироваться в системный кровоток. Профиль циркулирующих микроРНК может быть изменен у пациентов с ПсА по сравнению с ПсО. Высказана гипотеза, что циркулирующие микроРНК могут служить клинически значимыми молекулярными биомаркерами ПсА у пациентов с ПсО [18]. Поскольку ранняя диагностика ПсА имеет решающее значение для ведения заболевания (даже 6-месячная задержка отрицательно влияет на исход заболевания и качество жизни пациента) [19], пациенты с ПсА могли бы значительно выиграть от внедрения в клиническую практику новых методов ранней диагностики заболевания суставов с исполь-

зованием молекулярных биомаркеров. Кроме того, пациенты также могли бы выиграть от ясности диагностики, позволяющей своевременно распознавать различные подтипы ПсО, при которых риск развития ПсА наиболее высок [20].

Важной проблемой в этой области является отсутствие эффективных и клинически значимых биомаркеров для выявления раннего ПсА или мониторинга прогрессирования заболевания и результатов лечения [21, 22.]. В сыворотке крови пациентов с ПсА были выявлены повышенные уровни неспецифических маркеров воспаления, включая гаптоглобин, С-реактивный белок (СРБ) и Р-селектин, а также провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-26, ИЛ-8, ИЛ-12, интерферон гамма (ИФ-Г) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [23]. Кроме того, сообщалось о циркулирующих клетках Th1, Th17 и Th22 и повышенной экспрессии рецептора ИЛ-23 (ИЛ-23R) в Т-клетках [24]. Уровень сывороточного адипонектина, цитокина, улучшающего резистентность к инсулину, снижен у пациентов с ПсО, тогда как уровень сывороточных липокалина, лептина и резистина повышен [25]. Также было обнаружено, что адипонектин тесно связан с терапией ПсА [26]. Однако исследования хорошо известных циркуляторных биомаркеров воспаления (например, СРБ и Р-селектина) [27,28] и интерлейкинов [29] дали неоднозначные результаты у пациентов с ПсА и у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами ПсО. В то же время в последние годы идентифицировано множество перспективных молекулярных биомаркеров ПсА в виде микроРНК [11, 30, 31], в том числе циркулирующих в системном кровотоке во внеклеточных пузырьках (экзосомах) [32, 33].

Цель

Цель настоящего обзора состоит в поиске, обобщении и систематизации доклинических и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК в развитии ПсА и обновлении знаний о молекулярных биомаркерах этого заболевания.

Материалы и методы

Был проведен поиск англоязычных и русскоязычных публикаций в базах данных PubMed, Springer, Web of Science, Clinicalkeys, Scopus, OxfordPress, Cochrain и e-Library. Поиск проводился с использованием ключевых слов и словосочетаний: молекулярный биомаркер, генетические предикторы, псориаз, псориатический

артрит, микроРНК. Были проанализированы публикации, выпущенные с 2013 по 2023 годы, включая оригинальные клинические исследования с участием пациентов с ПсО и ПсА. Ограничение заключается в поиске публикаций только на английском и русском языках. Не анализировались препринты или материалы конференции (например, постеры). Интересным вопросом является функция каждой из микроРНК, включенных в анализ. Мы не обобщали результаты исследований по каждой конкретной микроРНК, не анализировали влияние пола и возраста пациентов с ПсА на уровень экспрессии микроРНК, поскольку эти различия не изучались ни в одной из проанализированных нами публикаций. Ограничением данного обзора является сосредоточение внимания только на влиянии микроРНК на эффективность биологических препаратов у пациентов с ПсА. Однако может быть интересно проанализировать исследования влияния и других лекарственных препаратов на экспрессию микроРНК у пациентов с ПсА.

В общей сложности проанализировали 125 публикаций, из которых были исключены дублирующие публикации и публикации с отрицательными результатами. Всего в настоящий обзор включено 11 исследований, отвечающих цели и критериям поиска.

Исследования циркулирующих микроРНК проводились с использованием образцов крови, включая сыворотку, внеклеточные везикулы (экзосомы) плазмы крови, мононуклеары. Циркулирующие микроРНК идентифицировались в качестве молекулярных биомаркеров развития ПсА, активности воспаления и терапевтической резистентности.

Результаты

Биомаркеры, или измеримые биологические индикаторы активности заболевания, могут использоваться для прогнозирования будущего заболевания, измерения текущей активности заболевания или количественной оценки терапевтической эффективности. В идеале биомаркеры должны быть простыми в получении, чувствительными, специфичными, воспроизводимыми и прогностическими. В широком смысле их можно классифицировать на растворимые биомаркеры, клеточные биомаркеры и генетические биомаркеры [31]. Биомаркеры при ПсА определены как существенный пробел в исследованиях, и для решения этой проблемы было предложено проведение когортных и продольных исследований.

Показано, что экспрессия микроРНК изменена в синовиальной ткани и мононуклеарах периферической крови у пациентов с ПсА [34, 35]. Однако циркулирующие биомаркеры, полученные из периферической крови, являются оптимальными индикаторами активности заболевания из-за простоты и доступности. Новые данные свидетельствуют о том, что циркулирующие микроРНК и опосредованная ими регуляция представляют собой фундаментальный уровень эпигенетического контроля различных наборов физиологических процессов и развития ПсА [36]. Возможность быстрого обнаружения изменений экспрессии циркулирующих микроРНК в образцах крови является привлекательной методологией определения биомаркеров ПсА, в первую очередь благодаря доступному сбору крови и относительной простоте высокопроизводительных систем обнаружения для обработки и анализа содержания микроРНК. Кроме того, циркулирующие микроРНК проявляют замечательную стабильность при многократных циклах замораживания-оттаивания и демонстрируют согласованные профили экспрессии у отдельных людей [37].

Дифференциальная диагностика ПсА и ревматоидного артрита (РА) затруднена из-за отсутствия диагностических клинических признаков и надежных биомаркеров. В ряде исследований изучались микроРНК как потенциальные дополнительные биомаркеры, позволяющие дифференцировать ПсА и РА. Так, Ciancio G. и соавт. (2017) исследовали экспрессию 723 зрелых микроРНК в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ранним активным ПсА в сравнении с пациентами с ранним активным ревматоидным артритом и здоровым контролем с использованием микрочипа микроРНК, при этом авторы не учитывали характер проводимой терапии. При сравнении результатов с группой контроля показан отчетливый паттерн из 19 микроРНК у пациентов с ПсА и из 48 микроРНК у пациентов с РА ($p < 0,05$). При этом была подтверждена статистически значимая гиперэкспрессия miR-21-5p как при раннем ПсА, так и при РА по сравнению с контролем. Интересно, что у пациентов с ПсА было обнаружено значительное снижение уровня экспрессии miR-21-5p после 12 недель фармакотерапии, что достоверно коррелировало со снижением активности заболевания по шкале DAPSA (индекс активности псориатического артрита [14]).

Cheleschi S. и соавт. (2022) исследовали паттерн экспрессии микроРНК (miR-21, miR-140, miR-146a, miR-155, miR-181b, miR-223, miR-let-7e) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17а, ИЛ-23а, ФНО- α) в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ПсА и РА по сравнению со здоровыми добровольцами (контроль) [38]. Они также исследовали сывороточные уровни адипокинов (адипонектин, чемерин, лептин, резистин, висфатин) и цитокинов. Для выявления связи между ПсА и исследованными биомаркерами использовалась однофакторная бинарная логистическая регрессия. В результате было показано, что экспрессия генов микроРНК и цитокинов, а также сывороточные уровни адипокинов статистически значимо различаются у пациентов с ПсА и РА по сравнению с контролем, а также у пациентов с ПсА по сравнению с РА. Экспрессия miR-140 была повышена у пациентов с ПсА и снижена при РА по сравнению с контролем, и значительно выше при ПсА, по сравнению с РА. Результаты этого исследования впервые продемонстрировали гиперэкспрессию циркулирующих miR-140 и сывороточного лептина у пациентов с ПсА, по сравнению с РА, которые были идентифицированы как потенциальные дополнительные биомаркеры для отличия ПсА от РА, что может помочь улучшить диагностику ПсА в реальной клинической практике.

Исследование Bonek K. и соавт. (2022) [39] было посвящено изучению ассоциации паттерна микроРНК с цитокинами, сывороточными липидами и активностью заболевания у пациентов с ПсА, анкилозирующим спондилитом (АС) и РА. Общая выборка составила 65 пациентов (25 пациентов с ПсА, 25 – с АС, и 15 – с РА) и 25 здоровых добровольцев. Экспрессию miR-223-5p, miR-92b-3p, miR-485-3p, miR-10b-5p, let-7d-5p, miR-26a-2-3p, miR-146b-3p и уровни цитокинов авторы измеряли в сыровотке крови. Анализ DIANA-mirPath использовался для прогнозирования путей, на которые нацелены исследованные микроРНК. Все пациенты с ПсА прошли физикальное обследование, и активность заболевания измерялась с помощью индекса DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) и индекса CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index). У всех пациентов с ПсА оценивали аксиальное поражение и поражение периферических суставов, активность заболевания измерялась по DAS28-CPB и ASDAS-CPB [40]. При АС активность заболевания измеряли по шкале активно-

сти заболевания ASDAS-CPB и по DAS28-CPB (Disease Activity Score-28, – счет активности заболевания для 28 суставов) при РА. Пациенты получали метотрексат, сульфасалазин, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) без статистически значимых межгрупповых различий частоты назначения этих групп лекарственных средств. В моделях линейной регрессии для РА и корреляциях для ПсА и АС были обнаружены три различных паттерна провоспалительных микроРНК и цитокинов при ПсА, АС и РА. В частности, были идентифицированы микроРНК, которые были изменены преимущественно при ПсА (miR-10b-5p, miR-26a-2-3p, miR-485-3p), при АС (miR-10b-5p, miR-26a-2-3p, miR-92b-3p, miR-485-3p) и при РА (let-7d-5p, miR-92b-3p, miR-146b-3p, miR-485-3p). Анализ экспрессии miR выявил повышение экспрессии miR-26a-2-3p и miR-10b-5p при ПсА, miR-485-3p при АС и let-7d-5p при РА. У пациентов с ПсА, РА и АС выявлена корреляция между индексами активности заболевания, уровнями метаболитов и экспрессией микроРНК. Проведенный ROC-анализ тандемов miR-26a-2-3p, miR-485-3p и let-7d-5p miR-146b-3p продемонстрировал их высокую чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике ПсА, АС и РА. Профили циркулирующей микроРНК у пациентов с ПсА и АС также коррелировали с показателями активности заболевания DAS28-CPB, ASDAS-CPB и CPDAI, соответственно. Интересно, что это исследование иллюстрирует превосходство экспрессии микроРНК как более чувствительного биомаркера в различении этих ревматических заболеваний по сравнению с другими изученными авторами биомаркерами. Кроме того, при ПсА продемонстрирован уникальный регуляторный путь через miR-26a-2-3p, miR-223-5p, miR-10b-5p и miR-92b-3p, который объединяет проатерогенный метаболизм и активность заболевания. При этом miR-26a-2-3p была наиболее перспективным биомаркером, который коррелировал с измененным липидным профилем, концентрацией глюкозы натощак и активностью ПсА, измеренной с использованием DAS28-CPB. При ПсА существует общий регуляторный путь между ожирением, метаболизмом липидов и глюкозы и системным воспалением. Выявленные корреляции позволяют предположить, что при ПсА системное воспаление управляется ФНО, ИЛ-17 и ИЛ-21 (но не через ИЛ-6) и опосредуется экспрессией miR-26a-2-3p, miR-92b-

3p, miR-10b-5p и miR-223-5p, чего не наблюдалось при АС и РА.

В исследовании Pelosi A. и соавт. (2018) [41] выполнен анализ микрочипов микроРНК (miR-126-3p, miR-130a-3p, miR-151a-5p и miR-148a-3p – в качестве образцов, а miR-16-5p и miR-26a-5p – в качестве эндогенных образцов, поскольку известно, что они экспрессируются на относительно постоянных уровнях во многих различных тканях, включая кровь) в мононуклеарах периферической крови у 23 взрослых пациентов (12 мужчин и 11 женщин, средний возраст 53,5 года) с ПсА в активной фазе и в фазе ремиссии заболевания (по шкале DAPSA). Все пациенты соответствовали диагностическим критериям CASPAR [42]. Авторы показали, что различные паттерны экспрессии циркулирующих зрелых микроРНК присутствуют у пациентов с ПсА в зависимости от активности заболевания. Более того, пациенты с активным и неактивным ПсА могут быть специфически идентифицированы по двум различным паттернам циркулирующих микроРНК. Интересно, что гипоекспрессия нескольких микроРНК (miR-130a-3p, miR-126-3p и miR-192-5p) ассоциировалась с уровнем важных биомаркеров активности ПсА. Так, miR-130a-3p ассоциировалась с уровнем ФНО- α , miR-126-3p – остеопонтина 1, а miR-130a-3p и miR-192-5p – с молекулой-преобразователем сигнала ИЛ-6. Примечательно, что экспрессия циркулирующей miR-126-3p была наиболее подавленной из всех изученных авторами микроРНК у пациентов с ПсА. В результате авторы пришли к выводу, что гипоекспрессия miR-126-3p была характерна для активной фазы ПсА, а гиперэкспрессия этой микроРНК статистически значимо чаще регистрировалась в фазе ремиссии заболевания. Сверхэкспрессия miR-126 индуцировала уменьшение предполагаемых молекулярных мишеней с потенциальной ролью в патогенезе ПсА. Это исследование проливает свет на некоторые аспекты патогенеза ПсА, идентифицируя нерегулируемые микроРНК как перспективных кандидатов для открытия биомаркеров заболевания и/или в качестве молекулярных инструментов для разработки новых терапевтических стратегий при ПсА.

Pasquali L. и соавт. (2020) изучили 41 микроРНК, полученную из экзосом плазмы крови у пациентов с ПсА и ПсО. Связь идентифицированных микроРНК с ПсА оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. В результате секвенирования авторы идентифици-

ровали 19 микроРНК, уровень экспрессии которых статистически значимо отличался у пациентов с ПсА и ПсО. В группе валидации были подтверждены значительно более низкие уровни let-7b-5p и miR-30e-5p в экзосомах плазмы крови при ПсА по сравнению с ПсО. При этом авторы обнаружили, что низкие уровни этих микроРНК ассоциировались с ПсА. ROC-анализ продемонстрировал площадь под кривой (AUC) равную 0,68 (95% ДИ 0,53–0,83) для let-7b-5p и 0,69 (95% ДИ 0,55–0,84) для miR-30e-5p, что позволило авторам сделать вывод о том, что эти две циркулирующие микроРНК могут служить молекулярными биомаркерами ПсА у пациентов с ПсО [18].

В исследовании Xiao S. и соавт. (2020) [11] были включены 15 пациентов с ПсО (9 мужчин и 6 женщин) и 4 здоровых контрольных субъекта. Пациенты с ПсО не получали системных иммуносупрессивных препаратов по крайней мере за 1 месяц до участия в исследовании. Авторами продемонстрировано повышение экспрессии 15 микроРНК (miR-1271-5p, miR-299-5p, miR-760, miR-7-5p, miR-92b-3p, miR-130b-5p, miR-510-5p, miR-224-3p, miR-218-5p, miR-379-3p, miR-761, miR-10b-3p, miR-624-5p, miR-577, miR-935) у пациентов с ПсО по сравнению с контрольной группой, в то же время у пациентов по сравнению с контролем выявлено снижение уровня экспрессии 15 других микроРНК (miR-665, miR-320d, miR-10b-5p, miR-1260a, miR-362-3p, miR-214-3p, miR-30a-5p, let-7b-3p, miR-638, miR-320c, miR-504-5p, miR-100-5p, miR-765, miR-887-3p, miR-1207-5p). Авторы обнаружили, что miR-214-3p, miR-7-5p, miR-761, miR-665 и miR-1207-5p показали наивысшую степень при сетевом анализе нерегулируемых микроРНК плазмы и их генов-мишеней. Интересно, что некоторые пути были нацелены на микроРНК с повышенной регуляцией (miR-7-5p и miR-761), тогда как другие пути были нацелены на микроРНК с пониженной регуляцией (miR-214-3p, miR-665 и miR-1207-5p). Однако это исследование имело ограничения, включая небольшой объем выборки. Кроме того, несмотря на изучение глобального профиля экспрессии микроРНК плазмы при ПсО, Xiao S. и др. не смогли продемонстрировать роль каких-то отдельных микроРНК в развитии ПсА.

В исследовании Su Y. J. (2020) [43] ретроспективно проанализирована взаимосвязь между серологическими биомаркерами и сопутствующими заболеваниями у 629 пациентов с ПсО, у 102

из которых был ПсА, в то время как у остальных 527 был ПсО, в том числе проведено сравнение уровня 128 микроРНК в плазме крови мужчин с ПсО и мужчин с ПсА. Показано, что экспрессия miR-210-3p в плазме крови пациентов с ПсА статистически значимо отличается от пациентов с ПсО, и ее уровни также статистически значимо изменяются при ПсА после лечения биологическими препаратами (например, ингибиторами ФНО- α), $p < 0,05$. В частности, экспрессия miR-210-3p была статистически значимо ниже у пациентов мужского пола с ПсА до лечения биологическими препаратами по сравнению с пациентами мужского пола с ПсО ($p = 0,04$), а применение препаратов анти-ФНО- α значительно повышало уровни экспрессии miR-210-3p в сыворотке крови.

Роль микроРНК как диагностических и терапевтических биомаркеров ПсА исследована и в работе Wade S. M. и соавт (2020) [30]. Авторы исследовали уровни циркулирующих микроРНК в сыворотке крови у пациентов с ПсА и дополнительно оценили паттерн микроРНК в сыворотке крови у пациентов с ПсА, отвечающих на терапию, по сравнению с пациентами, не отвечающими на терапию. В этом исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев (контроль) и 31 пациент с ПсА. Оценка проводилась независимо от типа лечения (противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (DMARD)) или длительности терапии (3 месяца, 6 месяцев и 9 месяцев). Группа из 31 пациента с ПсА в зависимости от клинических данных были распределены на подгруппы в зависимости от ответа на лечение: респондеры, имеющие хороший ответ; респондеры, имеющие умеренный ответ; не-респондеры – пациенты, не реагирующая на лечение в соответствии с критериями ответа Европейской лиги против ревматизма (EULAR). Авторы идентифицировали 9 микроРНК, представляющих особый интерес: miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-221-3p, miR-744-5p, miR-33a-5p, miR-151-5p, miR-26a-5p, miR-494-3p и miR-21-5p. Интересно, что повышенные уровни этих микроРНК были обнаружены у пациентов с ранним ПсА при низкой активности заболевания, что указывает на потенциальную ценность этих микроРНК в качестве биомаркеров ранней диагностики заболевания. В тоже время, выявлена гиперэкспрессия шести микроРНК (miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p, miR-26a-5p и miR-21-5p) у пациентов с ПсА по сравнению с контролем ($p < 0,05$

для всех микроРНК) с высокой специфичностью и чувствительностью, определенной с помощью анализа AUC. Более высокие уровни изученных микроРНК наблюдались у пациентов с более высокой активностью заболевания. Анализ респондеров ($n = 16$) по сравнению с не-респондерами ($n = 19$), продемонстрировал, что более высокие исходные уровни miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p и miR-26a-5p коррелировали с хорошим/умеренным терапевтическим ответом. Напротив, низкие исходные уровни (гипоэкспрессия) miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p и miR-26a-5p, но не miR-21-5p, наблюдались при ПсА с плохим терапевтическим ответом по сравнению с пациентами с хорошим и / или умеренным ответом. Среди них miR-221-3p, miR-130a-3p и miR-146a-3p продемонстрировали наивысшую точность в стратификации ответа пациента со значениями AUC 0,747, 0,760 и 0,717 соответственно. Другим новым аспектом этой работы является использование авторами более клинически приемлемого анализа микроРНК в биожидкостях FirePlex, в то время как в предыдущих протоколах для выявления циркулирующей микроРНК у пациентов с ПсА использовались более трудоемкие методы выделения, требующие большего объема образца для получения достаточного количества микроРНК или объединенных образцов пациентов. Платформа FirePlex позволяет обнаруживать микроРНК всего в 20 мкл сырой неизолированной сыворотки, которую можно измерить с помощью обычной проточной цитометрии, и позволяет проводить статистический анализ уровней микроРНК у отдельных пациентов для стратификации групп заболеваний и, возможно, принятия обоснованных клинических решений.

Как известно, ПсА характеризуется быстро прогрессирующей деструкцией суставов, опосредуемой остеокластами, микроРНК регулируют несколько важных путей в остеокластогенезе. Lin S. и соавт. (2020) [44] проанализировали экспрессию микроРНК в CD14+ моноцитах пациентов с ПсА и исследовали, как микроРНК-кандидаты регулируют патофизиологию остеокластогенеза. МикроРНК из циркулирующих CD14+ моноцитов была выделена у 40 пациентов с ПсА, 40 пациентов с ПсО без артрита и 40 здоровых добровольцев. МикроРНК-кандидаты, выявленные с помощью секвенирования следующего поколения, были подтверждены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Дифференциров-

ку остеокластов и их функциональную резорбционную активность измеряли с РНК-интерференцией против микроРНК-кандидата или без нее. Авторами показано, что экспрессия miR-941 избирательно повышалась в CD14⁺ моноцитах у пациентов с ПсА. Развитие остеокластов и способность к резорбции были повышены в CD14⁺ моноцитах пациентов с ПсА. Ингибирование miR-941 подавляло развитие и функцию остеокластов, одновременно увеличивая экспрессию WNT16. После успешного лечения повышенная экспрессия miR-941 в CD14⁺ моноцитах у пациентов с ПсА была купирована. Это позволило авторам сделать вывод о том, что экспрессия miR-941 в CD14⁺ моноцитах связана с активностью заболевания, при этом miR-941 усиливает остеокластогенез при ПсА посредством подавления WNT16. Таким образом, miR-941 может быть потенциальным биомаркером и мишенью для лечения ПсА. Результаты этого исследования коррелируют с более ранней работой авторов [45], в которой микроРНК-кандидаты, связанные с активацией моноцитов (miR-146a-5p, miR-146b-5p и miR-155-5p), были измерены в циркулирующих CD14 моноцитах, собранных у 34 пациентов с ПсА, 17 пациентов с ПсО и 34 здоровых добровольцев. В результате показано, что экспрессия miR-146a-5p была выше в моноцитах CD14 у пациентов с ПсА, по сравнению с ПсО и контролем. Активация и резорбция кости избирательно усиливались в остеокластах пациентов с ПсА, но оба были подавлены РНК-интерференцией против miR-146a-5p. Что еще более важно, после клинического улучшения с использованием биологических препаратов повышенная экспрессия miR-146a-5p в моноцитах CD14 у пациентов с ПсА была избирательно купирована и коррелировала с уровнем СРБ в крови. Эти результаты показывают, что уровень экспрессии miR-146a-5p в моноцитах CD14, полученных от пациентов с ПсА, коррелирует с клинической эффективностью и индукцией активации остеокластов и резорбции кости.

Lättekivi F. и соавт. (2022) [20] сравнили содержание микроРНК и поверхностного протеома внеклеточных пузырьков (экзосом) в сыворотке крови у 12 пациентов с ПсА и 12 пациентов с ПсО и 12 здоровых добровольцев. Авторы идентифицировали 212 микроРНК, присутствующих как в группе ПсА, так и в группе ПсО. Только для 13 микроРНК были получены статистически значимые межгрупповые различия (ПсА и ПсО против контроля, $p \leq 0,05$). Уровень

miR-671-3p в экзосомах сыворотки крови пациентов с ПсА был снижен более чем в 2 раза по сравнению с группой ПсО, что согласуется с ранее проведенным исследованием, продемонстрировавшим, что сниженные уровни miR-671-3p в пораженном остеоартрозом коленном хряще ассоциированы с усилением воспаления и дегградацией хряща [46, 47]. Напротив, содержание miR-33a-5p было в 1,8 раза выше в группе ПсА по сравнению с ПсО (ранее показано, что эта микроРНК модуляторов генов, ассоциированных с развитием остеоартрита, в хондроцитах и остеобластах [48]). Кроме того, авторы [20] наблюдали повышение содержания miR-26a-5p и miR-338-5p, которые, как ранее было показано, индуцируют пролиферацию, жизнеспособность и инвазию фибробластоподобных синовиоцитов при РА [49, 50]. Также выявлено 2-кратное снижение связанных с экзосомами miR-10a-5p и miR-34a-5p в группе ПсА, по сравнению с контролем [20], что согласуется с ранее проведенными исследованиями, показавшими, что повышенная пролиферация и воспаление характерна для синовиоцитов со сниженной экспрессией miR-10a-5p и miR-34a-5p при РА [51, 52], тогда как при остеоартрите повышенная экспрессия этих микроРНК индуцирует апоптоз хондроцитов и способствует тяжелому течению заболевания [53, 54].

Эти результаты демонстрируют паттерн связанных с внеклеточными пузырьками микроРНК в сыворотке крови пациентов с ПсА, который потенциально может отражать патологические процессы, происходящие в пораженных суставах у пациентов с ПсО. Кандидатные гены-мишени исследованных микроРНК были в значительной степени ассоциированы с менее известными, но потенциально релевантными для заболевания путями. Исследование массива экзосом продемонстрировало, что образцы экзосом у пациентов с ПсО были значительно обогащены CD9 по сравнению с контрольной группой. Анализ связанных с экзосомами микроРНК позволил высказать гипотезу о том, что передача сигналов через экзосомы в сыворотке крови может играть роль в патофизиологических процессах развития ПсА у пациентов с ПсО. При этом экзосомы плазмы крови могут быть способны заполнить пробел в клинически применимых диагностических и прогностических биомаркерах для ПсА и ПсО [20].

Haschka J. и соавт. (2023) проанализировали паттерн микроРНК у 141 участника исследова-

ния, включая 51 пациента с ПсА, 40 пациентов с ПсО и 50 здоровых добровольцев. На этапе детекции 51 циркулирующих микроРНК в сыворотке крови у пациентов с ПсО и 64 микроРНК у пациентов с ПсА были снижены или повышены по сравнению с контрольной группой. При этом 33 микроРНК были статистически значимо изменены в обеих группах пациентов ($p < 0,05$). Авторы валидизировали 17 наиболее перспективных для диагностики ПсА циркулирующих микроРНК, уровни 9 статистически значимо отличались у пациентов с ПсА и ПсО, по сравнению с контролем (все $p < 0,05$). Регуляция четырех микроРНК (miR-19b-3p, miR-21-5p, miR-92a-3p и let-7b-5p) значительно отличалась у пациентов с ПсА и ПсО. Комбинация этих микроРНК увеличивала AUC до 0,92 в многофакторной регрессионной модели для различения ПсА и ПсО [12].

Motta F. и соавт. (2021) [55] проанализировали роль микроРНК у пациентов с ПсА с аксиальными проявлениями (псориатический спондилоартритом). Показано, что для этого фенотипа характерны гиперэкспрессия miR-21-5p [35] и гипоекспрессия miR-126-3p [41.] в мононуклеарах периферической крови, а также гипоекспрессия miR-23a в фибробластах [34]. Кроме того, показано, что экспрессия miR-23a в синовиальной ткани была ниже при ПсА по сравнению с остеоартритом и обратно коррелировала с активностью заболевания и воспалением синовиальной оболочки [34]. Роль miR-29a в регуляцию костного метаболизма была подтверждена несколькими исследованиями в этой области, но их полезность в качестве возможных биомаркеров этого фенотипа ПсА все еще нуждается в подтверждении, особенно в более крупных когортах пациентов [55].

Обсуждение

ПсА представляет собой иммуновоспалительное заболевание суставов, характеризующееся эрозией кости и образованием новой кости. МикроРНК являются ключевыми регуляторами иммунных реакций. Исследования последнего десятилетия демонстрируют дифференциальную экспрессию микроРНК при нескольких воспалительных аутоиммунных заболеваниях; однако их роль в ПсА до конца не выяснена. В ходе подготовки этого обзора мы стремились идентифицировать статистически значимые изменения паттерна экспрессии микроРНК, связанные с ПсА, и их потенциальное значение в патогенезе заболевания. Это представляется актуаль-

ной проблемой в современной ревматологии, поскольку высказана гипотеза о том, что микроРНК участвуют в патогенезе этого заболевания [41], особенно рефрактерных фенотипов, что может помочь разработке новых эффективных методов дифференциальной диагностики и лечения ПсА в будущем.

МикроРНК представляют собой короткие (приблизительно 22 нуклеотида) молекулы РНК, которые в первую очередь действуют как антисмысловые регуляторы экспрессии генов. Координирующие функции микроРНК важны и описаны для каждой из стадий анатомического и функционального развития хондроцитов и остеоцитов – от процессов пролиферации стволовых клеток до роста хондроцитов и остеоцитов и формирования хрящевой и костной ткани, как во время внутриутробного развития, так и в послеродовой период. Экспрессия активных форм микроРНК и их исходных ядерных транскриптов происходит посредством двух процессов процессинга, связанных с активностью РНК-аз. Фундаментальные и клинические исследования, которые были проанализированы в этом обзоре, демонстрируют, что изменения экспрессии микроРНК на уровне тканей суставов и изменения уровня циркулирующих микроРНК в плазме крови могут рассматриваться как потенциально клинически значимые молекулярные биомаркеры ПсА. Циркулирующие микроРНК также могут рассматриваться как предикторы развития терапевтической резистентности к базисной фармакотерапии ПсО и ПсА и фактор риска развития неблагоприятного течения ПсА у пациентов с ПсО. Действительно, различные типы микроРНК постоянно циркулируют в плазме крови в стабильной форме у пациентов с ПсА, поэтому определение уровня экспрессии диагностически значимых циркулирующих микроРНК является перспективным для внедрения в клиническую практику ревматолога.

Обобщенные нами результаты фундаментальных и клинических исследований микроРНК при ПсА представлены в **таблице 1**. Интересно, что оценка уровня экспрессии микроРНК сыворотки лучше стратифицировала пациентов с ПсА в соответствии с ответом на лечение по сравнению с обычными переменными активности заболевания. Однако эти результаты требуют подтверждения в более крупных группах исследований и разработки новых стратегий для применения данных клинического и молекулярного профилирования для улучшения результатов лечения пациентов с ПсА [57].

МикроРНК MicroRNA	Дизайн исследования Research design	Эффекты Effects	Ссылка Reference
miR-19b-3p, miR-21-5p miR-92a-3p, let-7b-5p (сыворотка/serum)	ПсА, ПсО и здоровые добровольцы (случай-контроль) Psoriatic arthritis (PsA), psoriasis (PsO) volunteers (case-control)	Гипоэкспрессия miR-19b-3p, miR-21-5p, miR-92a-3p и let-7b-5p является биомаркером развития ПсА у пациентов с ПсО Hyporexpression of miR-19b-3p, miR-21-5p, miR-92a-3p and let-7b-5p is a biomarker for the development of PsA in patients with PsO	[12]
miR-30e-5p, let-7b-5p (сыворотка/serum)	ПсА и ПсО (когортное) PsA, PsO (cohort)	Гипоэкспрессия miR-30e-5p и let-7b-5p является биомаркером развития ПсА у пациентов с ПсО Hyporexpression of miR-30e-5p and let-7b-5p is a biomarker for the development of PsA in patients with PsO	[18]
miR-671-3p, miR-33a-5p, miR-26a-5p, miR-338-5p, miR-10a-5p, miR-34a-5p (сыворотка/serum)	ПсА, ПсО и здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гипоэкспрессия miR-671-3p, miR-10a-5p и miR-34a-5p являются биомаркерами ПсА. Гиперэкспрессия miR-33a-5p, miR-26a-5p и miR-338-5p являются биомаркерами ПсА. Гиперэкспрессия miR-671-3p, miR-10a-5p и miR-34a-5p are biomarkers of PsA. Hyperexpression of miR-33a-5p, miR-26a-5p and miR-338-5p are biomarkers of PsA.	[20]
miR-210-3p (сыворотка/serum)	ПсА, ПсО, здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гипоэкспрессия miR-210-3p является биомаркером ПсА, а повышение экспрессии на фоне терапии ингибиторами ФНО-α является биомаркером эффективности лечения ПсА. Hyporexpression of miR-210-3p is a biomarker of PsA, and increased expression during therapy with TNF-α inhibitors is a biomarker of the effectiveness of treatment of PsA	[43]
miR-941 (CD14+ моноциты/ CD14+ monocytes)	ПсА, ПсО, здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-941 является биомаркером ПсА, ассоциировано с развитием остеокластов и их способностью к резорбции костной ткани, а нормализация ее экспрессии коррелирует с эффективностью лечения ПсА. Hyperexpression of miR-941 is a biomarker of PsA, associated with the development of osteoclasts and their ability to resorption of bone tissue, and normalization of its expression correlates with the effectiveness of PsA treatment.	[44]
miR-146a-5p miR-21-5p (CD14+ моноциты/CD14+ monocytes)	ПсА, ПсО, здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-146a-5p является биомаркером ПсА, ассоциировано с развитием остеокластов и их способностью к резорбции костной ткани, а нормализация ее экспрессии является биомаркером эффективностью лечения ПсА. Hyperexpression of miR-146a-5p is a biomarker of PsA, associated with the development of osteoclasts and their ability to resorption of bone tissue, and normalization of its expression is a biomarker of the effectiveness of PsA treatment.	[45]
miR-21-5p (мононуклеары/ peripheral blood mononuclear cells)	ПсА, РА и здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-21-5p является биомаркером ПсА, а снижение экспрессии miR-21-5p коррелирует с эффективностью проводимой терапии ПсА. Hyperexpression of miR-21-5p is a biomarker of PsA, and decreased expression of miR-21-5p correlates with the effectiveness of PsA therapy.	[56]

Таблица 1. Паттерн циркулирующих микроРНК у пациентов с псориатическим артритом.

Table 1. Pattern of circulating microRNAs in patients with psoriatic arthritis.

miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-26a-5p, miR-151a-5p, miR-21-5p (мононуклеары/peripheral blood mononuclear cells)	Пациенты с ПСА, отвечающие и не отвечающие на лечение, и здоровые добровольцы (случай-контроль) PSA patients responding and non-responding to treatment and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-26a-5p и miR-151-5p является биомаркером резистентности к DMARD. Гипоэкспрессия miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p и miR-26a-5p, но не miR-21-5p является биомаркером резистентности к DMARD. Hyperexpression of miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p and miR-26a-5p are biomarkers of good/moderate therapeutic response to DMARDs. Hyperexpression of miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p and miR-26a-5p, but not miR-21-5p, is a biomarker of DMARD resistance.	[30]
miR-140 (мононуклеары/peripheral blood mononuclear cells)	ПСА, РА, здоровые добровольцы (случай-контроль) PSA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-140 является биомаркером ПСА, позволяющим дифференцировать ПСА и РА. Hyperexpression of miR-140 is a biomarker of PSA, allowing the differentiation of PSA and RA.	[38]
miR-126-3p (мононуклеары/peripheral blood mononuclear cells)	ПСА и здоровые добровольцы (случай-контроль) PSA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гипоэкспрессия miR-126-3p является биомаркером активной фазы ПСА, а гиперэкспрессия – биомаркером ремиссии ПСА. Сверхэкспрессия miR-126-3p индуцирует уменьшение предполагаемых молекулярных мишеней с потенциальной ролью в патогенезе ПСА. Hypoexpression of miR-126-3p is a biomarker of the active phase of PSA, and hyperexpression is a biomarker of PSA remission. Extraexpression of miR-126-3p induces a decrease in putative molecular targets with a potential role in the pathogenesis of PSA	[41]
miR-223-5p, miR-92b-3p, miR-485-3p, miR-10b-5p, let-7d-5p, miR-26a-2-3p, miR-146b-3p (сыворотка/serum)	ПСА, АС, РА, здоровые добровольцы (случай-контроль) PSA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-26a-2-3p и miR-10b-5p является биомаркером ПСА. Hyperexpression of miR-26a-2-3p and miR-10b-5p is a biomarker of PSA.	[39]

miR – микроРНК; DAPSA – индекс активности заболевания при псориатическом артрите; DMARD – противоревматические препараты, модифицирующие заболевание; АС – анкилозирующий спондилит; СРБ – С-реактивный белок; ПСА – псориатический артрит; ПсО – псориаз; РА – ревматоидный артрит.

miR – microRNA; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DMARD – Disease-modifying antirheumatic drugs; AS – ankylosis spondylitis; CRP – C-reactive protein; PSA – psoriatic arthritis; PsO – psoriasis; RA – rheumatoid arthritis.

В результате анализа и обобщения результатов ранее проведенных исследований в рамках подготовки настоящего обзора мы смогли идентифицировать статистически значимую роль 11 циркулирующих микроРНК в периферической крови, которые были нацелены на диагностику и дифференциальную диагности-

ку ПсА, включая оценку степени активности этого заболевания и эффективности проводимой терапии. Среди них, вероятно, miR-10b-5p, miR-126-3p, miR-151a-5p и miR-130a-3p показали наибольшую клиническую значимость. Обобщение результатов обзора представлено на **рисунке 1**.

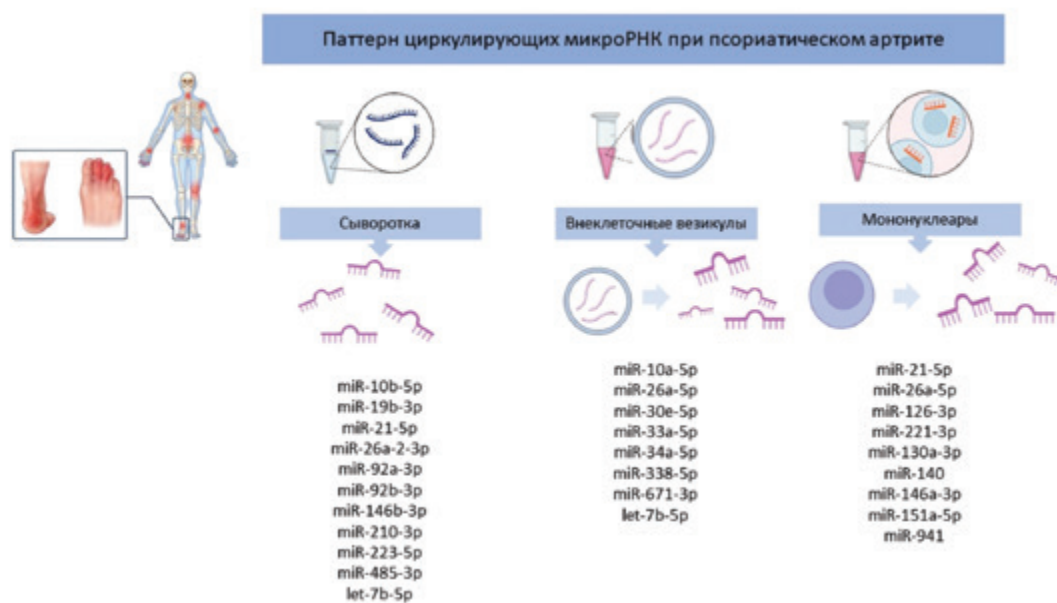


Рисунок 1. МикроРНК, перспективные для разработки диагностических панелей для псориатического артрита.

Figure 1. MicroRNAs promising for the development of diagnostic panels for psoriatic arthritis.

Дальнейшие независимые и целевые исследования необходимы в процессе валидации циркулирующих микроРНК как биомаркеров ПсА. Кроме того, дизайн исследования имеет решающее значение для будущего клинического применения микроРНК как биомаркеров развития и тяжести ПсА, а также биомаркеров формирования его наиболее изученных фенотипов. В частности, за четким определением роли микроРНК как биомаркеров ПсА (диагностического или прогностического) должен следовать надежный анализ на выявление этих биомаркеров (то есть, ПЦР или иммуногистохимический анализ для идентификации биомаркер-положительных и биомаркер-отрицательных пациентов, имеющих право на клиническое исследование). Другой серьезной проблемой трансляции результатов проведенных ранее исследований микроРНК в реальную клиническую практику в качестве надежных биомаркеров заболевания является проверка результатов на больших и хорошо охарактеризованных когортах пациентов и наборах данных. В некоторых публикациях сообщалось, что валидация циркулирующих микроРНК как биомаркеров ПсА и их трансляция в клинику в значительной степени безуспешны [58]. Это может быть объяс-

нено несколькими причинами, включая: различия в методологии исследования, в том числе до- и постаналитические переменные; отсутствие стандартизированных методов нормализации; неспособность различать близкородственные микроРНК [59].

Будущие исследования могут проанализировать полезность микроРНК сыворотки в качестве фармакодинамических биомаркеров для мониторинга ответа на лечение ПсА. Кроме того, идентификация клеточного источника этих циркулирующих микроРНК может дать более глубокое представление о функциональной роли этих микроРНК в патогенезе ПсА и реакции на лечение [30].

Заключение

Прогнозирование развития и неблагоприятного течения ПсА и оценка эффективности его терапии являются актуальной проблемой в современной ревматологии. Учитывая высокую распространенность ПсА у пациентов с ПсО, изучение диагностической и прогностической значимости циркулирующих микроРНК в плазме как потенциальных молекулярных биомаркеров имеет несомненное значение для пациентов с ПсО. Исследование уровня экспрессии цир-

кулирующих микроРНК на различных стадиях развития заболевания (дебют, неосложненное течение, осложненное течение и/или терапевтическая резистентность) представляет несомненный клинический интерес. В будущем можно будет рассматривать ранее изученные микроРНК, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при ПсА, в качестве прогностических биомаркеров (предикторов) риска развития этого заболевания у пациентов с ПсО. Однако следует признать, что внедрение результатов фундаментальных исследований циркулирующих микроРНК в клиническую практику ревматолога пока затруднено из-за неоднозначных (противоречивых) результатов исследований роли некоторых микроРНК. Это может быть

связано с различным дизайном исследований, которые мы проанализировали, и проведением исследований в разных регионах, с включением пациентов из разных расовых и этнических групп. На уровень экспрессии микроРНК может влиять не только дебют и течение ПсО, но и носительство однонуклеотидных вариантов генов, кодирующих эти микроРНК. Подавляющее большинство исследований, включенных в настоящий обзор, не было связано с конкретными фенотипами ПсА и тяжестью заболевания, хотя в ряде работ показана взаимосвязь уровня экспрессии отдельных микроРНК с активностью этого заболевания. Эти вопросы важны для планирования новых исследований и обсуждения в будущих обзорах.

Литература:

1. Dozmorov M.G., Giles C.B., Koelsch K.A., Wren J.D. Systematic classification of non-coding RNAs by epigenomic similarity. *BMC Bioinformatics*. 2013;14 Suppl 14(Suppl 14):S2. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-S14-S2>
2. Ratti M., Lampis A., Ghidini M., Salati M., Mirchev M.B., Valeri N., Hahne J.C. MicroRNAs (miRNAs) and Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) as New Tools for Cancer Therapy: First Steps from Bench to Bedside. *Target. Oncol.* 2020;15(3):261-278. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00717-x>
3. Fukao A., Aoyama T., Fujiwara T. The molecular mechanism of translational control via the communication between the microRNA pathway and RNA-binding proteins. *RNA Biol.* 2015;12(9):922-926. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1073436>
4. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D155-D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>
5. Singh R.P., Massachi I., Manickavel S., Singh S., Rao N.P., Hasan S., Mc Curdy D.K., Sharma S., Wong D., Hahn B.H., Rehimi H. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1160-1165. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.003>
6. O'Connell R.M., Rao D.S., Chaudhuri A.A., Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10(2):111-122. <https://doi.org/10.1038/nri2708>
7. Li Z.C., Han N., Li X., Li G., Liu Y.Z., Sun G.X., Wang Y., Chen G.T., Li G.F. Decreased expression of microRNA-130a correlates with TNF-alpha in the development of osteoarthritis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(3):2555-2564.
8. Nakasa T., Nagata Y., Yamasaki K., Ochi M. A mini-review: microRNA in arthritis. *Physiol. Genomics.* 2011;43(10):566-570. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00142.2010>
9. Pivarsci A., Ståhle M., Sonkoly E. Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis—a key to solve the puzzle of missing heritability? *Exp. Dermatol.* 2014;23(9):620-624. <https://doi.org/10.1111/exd.12469>
10. Løvendorf M.B., Mitsui H., Zibert J.R., Røpke M.A., Hafner M., Dyring-Andersen B., Bonefeld C.M., Krueger J.G., Skov L. Laser capture microdissection followed by next-generation sequencing identifies disease-related microRNAs in psoriatic skin that reflect systemic microRNA changes in psoriasis. *Exp. Dermatol.* 2015;24(3):187-193. <https://doi.org/10.1111/exd.12604>
11. Xiao S., Liu X., Wang X., Lv H., Zhao J., Guo X., Xian F., Ji Y., Zhang G. Plasma MicroRNA Expression Profiles in Psoriasis. *J. Immunol. Res.* 2020;2020:1561278. <https://doi.org/10.1155/2020/1561278>
12. Haschka J., Simon D., Bayat S., Messner Z., Kampylafka E., Fagni F., Skalicky S., Hackl M., Resch H., Zwerina J., Kleyer A., Cavallo A., Sticherling M., Schett G., Kocjan R., Rech J. Identification of circulating microRNA patterns in patients in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(10):3448-3458. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead059>
13. Villani A.P., Rouzard M., Sevrain M., Barnette T., Paul C., Richard M.A., Beylot-Barry M., Misery L., Joly P., Le Maitre M., Aractingi S., Aubin F., Cantagrel A., Ortonne J.P., Jullien D. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;73:242-248. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.001>
14. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-22-35>
15. Ocampo D.V., Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019;8:(F1000 Faculty Rev.):1665. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19144.1>
16. Coates L.C., Helliwell P.S. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin. Med. (Lond)*. 2017;17(1):65-70. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-65>
17. Olivieri I., Padula A., D'Angelo S., Cutro M.S. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J. Rheumatol. Suppl.* 2009;83:28-29. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090218>
18. Pasquali L., Svedbom A., Srivastava A., Rosén E., Lindqvist U., Ståhle M., Pivarsci A., Sonkoly E. Circulating microRNAs in extracellular vesicles as potential biomarkers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019;34(6):1248-1256. <https://doi.org/10.1111/jdv.16203>
19. Haroon M., Gallagher P., FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:1045-1050. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204858>
20. Lätttekivi F., Guljavina I., Midekessa G., Viil J., Heath P.R., Bæk R., Jørgensen M.M., Andronowska A., Kingo K., Fazeli A. Profiling Blood Serum Extracellular Vesicles in Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients Reveals Potential Disease Biomarkers. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(7):4005. <https://doi.org/10.3390/ijms23074005>
21. Mc Ardle A., Flatley B., Pennington S.R., FitzGerald O. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0652-z>
22. Generali E., Scirè C.A., Favalli E.G., Selmi C. Biomarkers in psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016;12:651-660. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1147954>
23. Arican O., Aral M., Sasmaz S., Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(5):273-279. <https://doi.org/10.1155/MI.2005.273>

24. Kagami S., Rizzo H.L., Lee J.J., Koguchi Y., Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2010;130(5):1373-1383. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.399>
25. Eder L., Jayakar J., Pollock R., Pellett F., Thavaneswaran A., Chandran V., Rosen C.F., Gladman D.D. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(12):1956-1961. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202325>
26. Chandran V., Cook R.J., Edwin J., Shen H., Pellett F.J., Shanmugarajah S., Rosen C.F., Gladman D.D. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1399-1405. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq105>
27. Sokolova M.V., Simon D., Nas K., Zaiss M.M., Luo Y., Zhao Y., Rech J., Schett G. A set of serum markers detecting systemic inflammation in psoriatic skin, entheses, and joint disease in the absence of C-reactive protein and its link to clinical disease manifestations. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2111-8>
28. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: Increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;62:621-626. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.053>
29. Bos F., Capsoni F., Molteni S., Raeli L., Diani M., Altomare A., Garavaglia M., Garutti C., Frigerio E., Banfi G., Altomare G., Reali E. Differential expression of interleukin-2 by anti-CD3-stimulated peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriatic arthritis and patients with cutaneous psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2014;39:385-390. <https://doi.org/10.1111/ced.12251>
30. Wade S.M., McGarry T., Wade S.C., Fearon U., Veale D.J. Serum MicroRNA Signature as a Diagnostic and Therapeutic Marker in Patients with Psoriatic Arthritis. *J. Rheumatol.* 2020;47(12):1760-1767. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>
31. Wade S.M., McGarry T., Wade S.C., Fearon U., Veale D.J. Serum MicroRNA Signature as a Diagnostic and Therapeutic Marker in Patients with Psoriatic Arthritis. *J. Rheumatol.* 2020;47(12):1760-1767. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>
32. Paek S.Y., Han L., Weiland M., Lu C.J., McKinnon K., Zhou L., Lim H.W., Elder J.T., Mi Q.S. Emerging biomarkers in psoriatic arthritis. *IUBMB Life*. 2015;67(12):923-927. <https://doi.org/10.1002/iub.1453>
33. Alberio A., Iparraguirre L., Fernandes A., Otaegui D. Extracellular vesicles in blood: Sources, effects, and applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:8163. <https://doi.org/10.3390/ijms22158163>
34. Palviainen M., Saraswat M., Varga Z., Kitka D., Neuvonen M., Puhka M., Joensuu A., Renkonen R., Nieuwland R., Takatalo M., Siljander P.R.M. Extracellular vesicles from human plasma and serum are carriers of extravesicular cargo-Implications for biomarker discovery. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236439>
35. Wade S.M., Trenkmann M., McGarry T., Canavan M., Marzaioli V., Wade S.C., Veale D.J., Fearon U. Altered expression of microRNA-23a in psoriatic arthritis modulates synovial fibroblast pro-inflammatory mechanisms via phosphodiesterase 4B. *J. Autoimmun.* 2019;96:86-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.08.008>
36. Ciancio G., Ferracin M., Saccenti E., Bagnari V., Farina I., Furini F., Galuppi E., Zagatti B., Trotta F., Negrini M., Govoni M. Characterisation of peripheral blood mononuclear cell microRNA in early onset psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017;35(1):113-121.
37. Villanova F., Di Meglio P., Nestle F.O. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii104-10. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203037>
38. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., Oggiano A., Baralla A., Pasella S., Mannu A., Pescatori M., Porcu B., Fanciulli G., Zinellu A., Carru C., Deiana L. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. *Molecules*. 2015;20(10):19030-19040. <https://doi.org/10.3390/molecules201019030>
39. Chelieschi S., Tenti S., Bedogni G., Fioravanti A. Circulating Mir-140 and leptin improve the accuracy of the differential diagnosis between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a case-control study. *Transl. Res.* 2022;239:18-34. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.08.001>
40. Bonek A., Kuca Wamawin E., Kornatka A., Plebańczyk M., Burakowski T., Maśliński W., Wiśłowska M., Głusko P., Ciechomska M. Circulating miRNA Correlates with Lipid Profile and Disease Activity in Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, and Ankylosing Spondylitis Patients. *Biomedicines*. 2022;10(4):893. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040893>
41. Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D., Taylor W.J. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii49-54. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.034165>
42. Pelosi A., Lunardi C., Fiore P.F., Tinazzi E., Patuzzo G., Argentino G., Moretta F., Puccetti A., Dolcino M. MicroRNA Expression Profiling in Psoriatic Arthritis. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:7305380. <https://doi.org/10.1155/2018/7305380>
43. Tillett W., Costa L., Jadon D., Wallis D., Cavill C., McHugh J., Korendowycz E., McHugh N. The CIAssification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J. Rheumatol.* 2012;39(1):154-156. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110845>
44. Su Y.J. Early diagnosis of psoriatic arthritis among psoriasis patients: clinical experience sharing. *Clin. Rheumatol.* 2020;39(12):3677-3684. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05132-1>
45. Lin S.H., Ho J.C., Li S.C., Cheng Y.W., Yang Y.C., Chen J.F., Hsu C.Y., Nakano T., Wang F.S., Yang M.Y., Lee C.H., Hsiao C.C. Upregulation of miR-941 in Circulating CD14+ Monocytes Enhances Osteoclast Activation via WNT16 Inhibition in Patients with Psoriatic Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(12):4301. <https://doi.org/10.3390/ijms21124301>
46. Hu G., Zhang N., Li J., Wang J., Wu W., Li J., Tong W., Zhao X., Dai L., Zhang X. Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor 3 Modulates Cartilage Degradation through Suppression of Interleukin 17 Signaling. *Am. J. Pathol.* 2020;190(8):1701-1712. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.04.016>
47. Liu Z., Chen S., Yang Y., Lu S., Zhao X., Hu B., Pei H. MicroRNA-671-3p regulates the development of knee osteoarthritis by targeting TRAF3 in chondrocytes. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(3):2843-2850. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10488>
48. Costa V., De Fine M., Carina V., Conigliaro A., Raimondi L., De Luca A., Bellavia D., Salamanna F., Alessandro R., Pignatti G., Fini M., Giavaresi G. How miR-31-5p and miR-33a-5p Regulates SP1/CX43 Expression in Osteoarthritis Disease: Preliminary Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2471. <https://doi.org/10.3390/ijms22052471>
49. Huang Z., Xing S., Liu M., Deng W., Wang Y., Huang Z., Huang Y., Huang X., Wu C., Guo X., Pan X., Jiang J., Feng F., Li T. MiR-26a-5p enhances cells proliferation, invasion, and apoptosis resistance of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by regulating PTEN/PI3K/AKT pathway. *Biosci. Rep.* 2019;39(7):BSR20182192. <https://doi.org/10.1042/BSR20182192>
50. Guo T., Ding H., Jiang H., Bao N., Zhou L., Zhao J. miR-338-5p Regulates the Viability, Proliferation, Apoptosis and Migration of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes by Targeting NFAT5. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;49(3):899-910. <https://doi.org/10.1159/000493222>
51. Hussain N., Zhu W., Jiang C., Xu J., Geng M., Wu X., Hussain S., Wang B., Rajoka M.S.R., Li Y., Tian J., Meng L., Lu S. Down-regulation of miR-10a-5p promotes proliferation and restricts apoptosis via targeting T-box transcription factor 5 in inflamed synoviocytes. *Biosci. Rep.* 2018;38(2):BSR20180003. <https://doi.org/10.1042/BSR20180003>
52. Song A.F., Kang L., Wang Y.F., Wang M. MiR-34a-5p inhibits fibroblast-like synoviocytes proliferation via XBP1. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24:11675-11682. https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23812
53. Li H.Z., Xu X.H., Lin N., Wang D.W., Lin Y.M., Su Z.Z., Lu H.D. Overexpression of miR-10a-5p facilitates the progression of osteoarthritis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):5948-5976. <https://doi.org/10.18632/aging.102989>
54. Endisha H., Datta P., Sharma A., Nakamura S., Rossomacha E., Younan C., Ali S.A., Tavallae G., Lively S., Potla P., Shestopaloff K., Rockel J.S., Krawetz R., Mahomed N.N., Jurisica I., Gandhi R., Kapoor M. MicroRNA-34a-5p Promotes Joint Destruction During Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(3):426-439. <https://doi.org/10.1002/art.41552>
55. Motta F., Pederzani A., Carena M.C., Ceribelli A., Wordsworth P.B., De Santis M., Selmi C., Vecellio M. MicroRNAs in Axial Spondylarthritis: an Overview of the Recent Progresses in the Field with a Focus on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021;23(8):59. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01027-5>
56. Ciancio G., Ferracin M., Saccenti E., Bagnari V., Farina I., Furini F., Galuppi E., Zagatti B., Trotta F., Negrini M., Govoni M. Characterisation

of peripheral blood mononuclear cell microRNA in early onset psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017;35(1):113-121.

57. FitzGerald O., Behrens F., Barton A., Bertheussen H., Boutouyrie-Dumont B., Coates L., Davies O., de Wit M., Fagni F., Goodyear C.S., Gurke R., Hahnefeld L., Huppertz C., Ioannidis V., Ibberson M., Katz A., Klippstein M., Koehm M., Korish S., Mackay S., Martin D.A., O'Sullivan D., Patel K., Rueping S., Schett G., Scholich K., Schwenk J.M., Siebert S., Simon D., Vivekanantham A., Pennington S.R. Application of clinical and molecular profiling data to improve patient outcomes in psoriatic arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2023;15:1759720X231192315. <https://doi.org/10.1177/1759720X231192315>
58. Moldovan L., Batte K.E., Trgovcich J., Wisler J., Marsh C.B., Piper M. Methodological challenges in utilizing miRNAs as circulating biomarkers. *J. Cell. Mol. Med.* 2014;18(3):371-90. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12236>
59. Singh R., Ramasubramanian B., Kanji S., Chakraborty AR, Haque SJ, Chakravarti A. Circulating microRNAs in cancer: Hope or hype? *Cancer Lett.* 2016 Oct 10;381(1):113-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.002>

References:

1. Dozmorov MG, Giles CB, Koelsch KA, Wren JD. Systematic classification of non-coding RNAs by epigenomic similarity. *BMC Bioinformatics.* 2013;14 Suppl 14(Suppl 14):S2. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-S14-S2>
2. Ratti M, Lampis A, Ghidini M, Salati M, Mirchev MB, Valeri N, Hahne JC. MicroRNAs (miRNAs) and Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) as New Tools for Cancer Therapy: First Steps from Bench to Bedside. *Target Oncol.* 2020;15(3):261-278. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00717-x>
3. Fukao A, Aoyama T, Fujiwara T. The molecular mechanism of translational control via the communication between the microRNA pathway and RNA-binding proteins. *RNA Biol.* 2015;12(9):922-926. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1073436>
4. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D155-D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>
5. Singh RP, Massachi I, Manickavel S, Singh S, Rao NP, Hasan S, Mc Curdy DK, Sharma S, Wong D, Hahn BH, Rehimi H. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1160-5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.003>
6. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA., Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(2):111-122. <https://doi.org/10.1038/nri2708>
7. Li ZC, Han N, Li X, Li G, Liu YZ, Sun GX, Wang Y, Chen GT, Li GF. Decreased expression of microRNA-130a correlates with TNF-alpha in the development of osteoarthritis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):2555-2564.
8. Nakasa T, Nagata Y, Yamasaki K, Ochi M. A mini-review: microRNA in arthritis. *Physiol Genomics.* 2011;43(10):566-570. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00142.2010>
9. Pivarcsi A, Stähle M, Sonkoly E. Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis--a key to solve the puzzle of missing heritability? *Exp Dermatol.* 2014;23(9):620-624. <https://doi.org/10.1111/exd.12469>
10. Löwendorf MB, Mitsui H, Zibert JR, Röpke MA, Hafner M, Dyring-Andersen B, Bonefeld CM, Krueger JG, Skov L. Laser capture microdissection followed by next-generation sequencing identifies disease-related microRNAs in psoriatic skin that reflect systemic microRNA changes in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2015;24(3):187-193. <https://doi.org/10.1111/exd.12604>
11. Xiao S, Liu X, Wang X, Lv H, Zhao J, Guo X, Xian F, Ji Y, Zhang G. Plasma MicroRNA Expression Profiles in Psoriasis. *J Immunol Res.* 2020;2020:1561278. <https://doi.org/10.1155/2020/1561278>
12. Haschka J, Simon D, Bayat S, Messner Z, Kampylafka E, Fagni F, Skalicky S, Hackl M, Resch H, Zwerina J, Kleyer A, Cavallaro A, Sticherling M, Schett G, Kocijan R, Rech J. Identification of circulating microRNA patterns in patients in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(10):3448-3458. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead059>
13. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard MA, Beylot-Barry M, Misery L, Joly P, Le Maitre M, Aractingi S, Aubin F, Cantagrel A, Ortonne JP, Jullien D. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:242-248. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.001>
14. Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Gubar EE, Chamurliava MN. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):22-35. (In Russ). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-22-35>
15. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res* 2019;8:(F1000 Faculty Rev):1665. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19144.1>
16. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):65-70. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-65>
17. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:28-29. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090218>
18. Pasquali L, Svedbom A, Srivastava A, Rosén E, Lindqvist U, Stähle M, Pivarcsi A, Sonkoly E. Circulating microRNAs in extracellular vesicles as potential biomarkers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;34(6):1248-1256. <https://doi.org/10.1111/jdv.16203>
19. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1045-1050. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204858>
20. Lättekivi F, Guljavina I, Midekessa G, Viil J, Heath PR, Bæk R, Jørgensen MM, Andronowska A, Kingo K, Fazeli A. Profiling Blood Serum Extracellular Vesicles in Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients Reveals Potential Disease Biomarkers. *Int J Mo. Sci.* 2022;23(7):4005. <https://doi.org/10.3390/ijms23074005>
21. Mc Ardle A, Flatley B, Pennington SR, FitzGerald O. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0652-z>
22. Generali E, Scirè CA, Favalli EG, Selmi C. Biomarkers in psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:651-660. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1147954>
23. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(5):273-279. <https://doi.org/10.1155/MI.2005.273>
24. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1373-1383. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.399>
25. Eder L, Jayakar J, Pollock R, Pellett F, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Gladman DD. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1956-1961. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202325>
26. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, Gladman DD. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(7):1399-1405. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq105>
27. Sokolova MV, Simon D, Nas K, Zaiss MM, Luo Y, Zhao Y, Rech J, Schett G. A set of serum markers detecting systemic inflammation in psoriatic skin, entheses, and joint disease in the absence of C-reactive protein and its link to clinical disease manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2111-8>
28. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: Increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:621-626. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.053>
29. Bos F, Capsoni F, Molteni S, Raeli L, Diani M, Altomare A, Garavaglia

- M, Garutti C, Frigerio E, Banfi G, Altomare G, Realì E. Differential expression of interleukin-2 by anti-CD3-stimulated peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriatic arthritis and patients with cutaneous psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:385-390. <https://doi.org/10.1111/ced.12251>
30. Wade SM, McGarry T, Wade SC, Fearon U, Veale DJ. Serum MicroRNA signature as a diagnostic and therapeutic marker in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2020;47:1760-1767. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>
 31. Wade SM, McGarry T, Wade SC, Fearon U, Veale DJ. Serum MicroRNA Signature as a Diagnostic and Therapeutic Marker in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2020;47(12):1760-1767. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>
 32. Paek SY, Han L, Weiland M, Lu CJ, McKinnon K, Zhou L, Lim HW, Elder JT, Mi QS. Emerging biomarkers in psoriatic arthritis. *IUBMB Life*. 2015;67(12):923-927. <https://doi.org/10.1002/iub.1453>
 33. Alberro A, Iparraguirre L, Fernandes A, Otaegui D. Extracellular vesicles in blood: Sources, effects, and applications. *Int J Mol Sci*. 2021;22:8163. <https://doi.org/10.3390/ijms22158163>
 34. Palviainen M, Saraswat M, Varga Z, Kitka D, Neuvonen M, Puhka M, Joenväärä S, Renkonen R, Nieuwland R, Takatalo M, Siljander PRM. Extracellular vesicles from human plasma and serum are carriers of extravesicular cargo-Implications for biomarker discovery. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236439>
 35. Wade SM, Trenkmann M, McGarry T, Canavan M, Marzaioli V, Wade SC, Veale DJ, Fearon U. Altered expression of microRNA-23a in psoriatic arthritis modulates synovial fibroblast pro-inflammatory mechanisms via phosphodiesterase 4B. *J Autoimmun*. 2019;96:86-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.08.008>
 36. Ciancio G, Ferracin M, Saccenti E, Bagnari V, Farina I, Furini F, Galuppi E, Zagatti B, Trotta F, Negrini M, Govoni M. Characterisation of peripheral blood mononuclear cell microRNA in early onset psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):113-121.
 37. Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:iii104-10. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203037>
 38. Balzano F, Deiana M, Dei Giudici S, Oggiano A, Baralla A, Pasella S, Mannu A, Pescatori M, Porcu B, Fanciulli G, Zinellu A, Carru C, Deiana L. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. *Molecules*. 2015;20(10):19030-19040. <https://doi.org/10.3390/molecules201019030>
 39. Chelieschi S, Tenti S, Bedogni G, Fioravanti A. Circulating Mir-140 and leptin improve the accuracy of the differential diagnosis between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a case-control study. *Transl Res*. 2022;239:18-34. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.08.001>
 40. Bonek K, Kuca Warnawin E, Kornatka A, Plebańczyk M, Burakowski T, Maśliński W, Wiśłowska M, Głuszek P, Ciechomska M. Circulating miRNA Correlates with Lipid Profile and Disease Activity in Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, and Ankylosing Spondylitis Patients. *Biomedicines*. 2022;10(4):893. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040893>
 41. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii49-54. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.034165>
 42. Pelosi A, Lunardi C, Fiore PF, Tinazzi E, Patuzzo G, Argentino G, Moretta F, Puccetti A, Dolcino M. MicroRNA Expression Profiling in Psoriatic Arthritis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7305380. <https://doi.org/10.1155/2018/7305380>
 43. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, Korendowych E, McHugh N. The CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol*. 2012;39(1):154-156. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110845>
 44. Su YJ. Early diagnosis of psoriatic arthritis among psoriasis patients: clinical experience sharing. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3677-3684. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05132-1>
 45. Lin SH, Ho JC, Li SC, Cheng YW, Yang YC, Chen JF, Hsu CY, Nakano T, Wang FS, Yang MY, Lei CH, Hsiao CC. Upregulation of miR-941 in Circulating CD14+ Monocytes Enhances Osteoclast Activation via WNT16 Inhibition in Patients with Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4301. <https://doi.org/10.3390/ijms21124301>
 46. Hu G, Zhang N, Li J, Wang J, Wu W, Li J, Tong W, Zhao X, Dai L, Zhang X. Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor 3 Modulates Cartilage Degradation through Suppression of Interleukin 17 Signaling. *Am J Pathol*. 2020;190(8):1701-1712. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.04.016>
 47. Liu Z, Chen S, Yang Y, Lu S, Zhao X, Hu B, Pei H. MicroRNA-671-3p regulates the development of knee osteoarthritis by targeting TRAF3 in chondrocytes. *Mol Med Rep*. 2019;20(3):2843-2850. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10488>
 48. Costa V, De Fine M, Carina V, Conigliaro A, Raimondi L, De Luca A, Bellavia D, Salamanna F, Alessandro R, Pignatti G, Fini M, Giavaresi G. How miR-31-5p and miR-33a-5p Regulates SP1/CX43 Expression in Osteoarthritis Disease: Preliminary Insights. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2471. <https://doi.org/10.3390/ijms22052471>
 49. Huang Z, Xing S, Liu M, Deng W, Wang Y, Huang Z, Huang Y, Huang X, Wu C, Guo X, Pan X, Jiang J, Feng F, Li T. MiR-26a-5p enhances cells proliferation, invasion, and apoptosis resistance of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by regulating PTEN/PI3K/AKT pathway. *Biosci Rep*. 2019;39(7):BSR20182192. <https://doi.org/10.1042/BSR20182192>
 50. Guo T, Ding H, Jiang H, Bao N, Zhou L, Zhao J. miR-338-5p Regulates the Viability, Proliferation, Apoptosis and Migration of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes by Targeting NFAT5. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(3):899-910. <https://doi.org/10.1159/000493222>
 51. Hussain N, Zhu W, Jiang C, Xu J, Geng M, Wu X, Hussain S, Wang B, Rajoka MSR, Li Y, Tian J, Meng L, Lu S. Down-regulation of miR-10a-5p promotes proliferation and restricts apoptosis via targeting T-box transcription factor 5 in inflamed synoviocytes. *Biosci Rep*. 2018;38(2):BSR20180003. <https://doi.org/10.1042/BSR20180003>
 52. Song AF, Kang L, Wang YF, Wang M. MiR-34a-5p inhibits fibroblast-like synoviocytes proliferation via XBP1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:11675-11682. https://doi.org/10.26355/eurev.202011_23812
 53. Li HZ, Xu XH, Lin N, Wang DW, Lin YM, Su ZZ, Lu HD. Overexpression of miR-10a-5p facilitates the progression of osteoarthritis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):5948-5976. <https://doi.org/10.18632/aging.102989>
 54. Endisha H, Datta P, Sharma A, Nakamura S, Rossomacha E, Younan C, Ali SA, Tavallae G, Lively S, Potla P, Shestopaloff K, Rockel JS, Krawetz R, Mahomed NN, Jurisica I, Gandhi R, Kapoor M. MicroRNA-34a-5p Promotes Joint Destruction During Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(3):426-439. <https://doi.org/10.1002/art.41552>
 55. Motta F, Pederzani A, Carena MC, Ceribelli A, Wordsworth PB, De Santis M, Selmi C, Vecellio M. MicroRNAs in Axial Spondylarthritis: an Overview of the Recent Progresses in the Field with a Focus on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):59. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01027-5>
 56. Ciancio G, Ferracin M, Saccenti E, Bagnari V, Farina I, Furini F, Galuppi E, Zagatti B, Trotta F, Negrini M, Govoni M. Characterisation of peripheral blood mononuclear cell microRNA in early onset psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):113-121.
 57. FitzGerald O, Behrens F, Barton A, Bertheussen H, Boutouyrie-Dumont B, Coates L, Davies O, de Wit M, Fagni F, Goodyear CS, Gurke R, Hahnefeld L, Huppertz C, Ioannidis V, Ibberson M, Katz A, Klippstein M, Koehm M, Korish S, Mackay S, Martin DA, O'Sullivan D, Patel K, Rueping S, Schett G, Scholich K, Schwenk JM, Siebert S, Simon D, Vivekanantham A, Pennington SR. Application of clinical and molecular profiling data to improve patient outcomes in psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X231192315. <https://doi.org/10.1177/1759720X231192315>
 58. Moldovan L, Batte KE, Trgovcich J, Wisler J, Marsh CB, Piper M. Methodological challenges in utilizing miRNAs as circulating biomarkers. *J Cell Mol Med*. 2014;18(3):371-90. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12236>
 59. Singh R, Ramasubramanian B, Kanji S, Chakraborty AR, Haque SJ, Chakravarti A. Circulating microRNAs in cancer: Hope or hype? *Cancer Lett*. 2016 Oct 10;381(1):113-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.002>

Сведения об авторах

Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8652-1410

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3); ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., д. 1).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-2840-837X

Филипенко Дарья Евгеньевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: оформление статьи, взаимодействие с редакцией.

ORCID: 0000-0002-3097-1073

Турчик Евгения Владимировна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: проведение библиографического поиска, написание статьи.

ORCID: 0009-0006-9805-9060

Васильева Александра Олеговна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: проведение библиографического поиска, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7017-2268

Капустина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: проведение библиографического поиска, оформление статьи.

ORCID: 0000-0001-9528-2781

Статья поступила: 02.11.2023г.

Принята в печать: 29.02.2024г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Pavel A. Shesternya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Chief Scientific Officer, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-8652-1410

Prof. Natalia A. Shnyder, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Centre for Psychiatry and Neurology (3, Bekhtereva Street, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation); Leading Researcher, Molecular and Cell Technologies Core Facility, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2840-837X

Dr. Daria E. Filipenko, MD, PhD Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-3097-1073

Dr. Evgeniia V. Turchik, MD, PhD Student, Department of Dermatovenereology named after Professor V.I. Prokhorenkov, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

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

ORCID: 0009-0006-9805-9060

Dr. Alexandra O. Vasilieva, MD, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-7017-2268

Dr. Ekaterina V. Kapustina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-9528-2781

Received: 02.11.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.514-005.1-089.42

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-89-101>

ВНУТРИМАТОЧНАЯ БАЛЛОННАЯ ТАМПОНАДА В УПРАВЛЕНИИ РЕФРАКТЕРНЫМИ ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

АРТЫМУК Д. А.*, АПРЕСЯН С. В.

*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт,
г. Москва, Россия*

Резюме

Цель. На основании изучения информационных баз данных оценить эффективность и безопасность баллонной тампонады матки для управления послеродовыми кровотечениями.

Материалы и методы. Проведена оценка информационных баз системы Cochrane, MEDLINE, PubMed, Европейского регистра клинических испытаний «EU Clinical Trials Register». Ключевые слова для поиска: «Intrauterine balloon tamponade», «Controlled balloon tamponade», «Controlled balloon tamponade» AND «Postpartum bleeding/haemorrhage». Глубина поиска составила 5 лет (2018–2023 гг.). Обнаружено 358 публикаций, из них 3 метаанализа, 6 систематических обзоров и 13 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). После проверки заголовков и аннотаций удаления дубликатов отобрано 38 источников, соответствующих критериям отбора.

Результаты. В настоящее время послеродовое кровотечение (ПРК) остается ведущей причиной материнской смертности как в развивающихся, так и в развитых странах мира. В большинстве случаев ПРК возникает вследствие атонии и контролируется введением утеротоников; однако у некоторых женщин ПРК продолжается и требует переливания крови и хирургического вмешательства. В настоящее время баллонная тампонада матки (БТМ) рассматривается как одна из современных технологий борьбы с ПРК и профилактики гистерэктомии. Анализ выбранных публикаций свидетельствует о наличии противоречивых данных. Например, большинство исследований продемонстрировало высокую эффективность и

безопасность управляемой баллонной тампонады (УБТ), однако ряд исследований показал отрицательный эффект при внедрении БТМ, в то время как другие публикации продемонстрировали преимущество двухбаллонной маточно-вагинальной системы, поскольку она обеспечивает дополнительную выгоду от компрессии сосудов нижнего сегмента матки.

Заключение. Таким образом, продемонстрировано наличие противоречивых данных относительно эффективности и безопасности баллонной тампонады матки для лечения послеродовых кровотечений. Этот метод в целом является эффективной интервенцией и позволяет избежать дополнительных хирургических вмешательств (эмболизации маточных артерий, гистерэктомии) в 87,3–100,0% случаев при низкой частоте осложнений <6,7% – 9,4%. Эффективность баллонной тампонады матки и риск осложнений, вероятно, определяются типом устройства, наличием «кривой обучения» специалистов, регулярностью и качеством обучения медицинского персонала. Требуются дальнейшие углубленные многоцентровые исследования в этом направлении.

Ключевые слова: послеродовые кровотечения, баллонная тампонада матки, управляемая баллонная тампонада, эффективность УБТ, безопасность УБТ, осложнения УБТ.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Артымук Д. А., Апресян С. В. Внутриматочная баллонная тампонада в управлении рефрактерными послеродовыми кровотечениями. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 89-101. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-89-101>

*Корреспонденцию адресовать:

Артымук Дмитрий Анатольевич, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, E-mail: martynych98@mail.ru

© Артымук Д. А., Апресян С. В.

REVIEW ARTICLE

UTERINE BALLOON TAMPONADE IN MANAGEMENT OF POSTPARTUM HEMORRHAGE

DMITRY A. ARTYMUК*, SERGEY V. APRESYAN

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of uterine balloon tamponade for the management of postpartum haemorrhage.

Materials and Methods. We have screened the Cochrane Library and PubMed for the following keywords: “intrauterine balloon tamponade”, “controlled balloon tamponade”, “controlled balloon tamponade” AND “postpartum bleeding/haemorrhage” during 5 years (2018-2023). In total, we have identified 358 publications including 3 meta-analyses, 6 systematic reviews, and 13 randomized controlled trials. After checking titles and abstracts to remove duplicates, we selected 38 sources which met the selection criteria.

Results. Postpartum haemorrhage remains the leading cause of maternal mortality in both developing and developed countries. In most cases, postpartum haemorrhage occurs due to atony and is controlled by administration of uterotonics. However, if uncurbed, postpartum haemorrhage requires blood transfusion and surgery. Currently, uterine balloon tamponade is considered as one of the most efficient and safe technologies for con-

trolling postpartum haemorrhage and preventing hysterectomy, yet a number of studies have reported negative results. Several investigations showed an advantage of double-balloon tamponade as it provides an additional benefit of vascular compression of the lower uterine segment. Generally, uterine balloon tamponade is an efficient intervention which allows to avoid additional surgeries (uterine artery embolization or hysterectomy) in 87.3 – 100.0% of cases with a relatively low complication rate (< 6.7% – 9.4%).

Conclusion. The effectiveness of uterine balloon tamponade and the risk of complications are probably determined by the type of device, the learning curve effect, and the regularity and quality of training of medical personnel. Further in-depth multicenter studies in this direction are required.

Keywords: postpartum haemorrhage, uterine balloon tamponade, efficacy, safety, complications, learning curve.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Dmitry A. Artymuk, Sergey V. Apresyan. Uterine balloon tamponade in management of postpartum hemorrhage. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 89-101. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-89-101>

***Corresponding author:**

Dr. Dmitry A. Artymuk, 6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation, E-mail: martynych98@mail.ru
© Dmitry A. Artymuk and Sergey V. Apresyan

Введение

Послеродовое кровотечение (ПРК) является основной причиной материнской заболеваемости и смертности и обуславливает до 27% материнских смертей во всем мире и 16% материнских смертей в странах с высокими ресурсами [1]. В последние годы многие авторы отмечают увеличение частоты ПРК. Так, по данным Ladfors L.V. и соавт. (2021), за период 2000–2016 гг. общая частота ПРК увеличилась с 5,4 до 7,3% во всех группах Робсона, за исключением групп 2b

и 4b (кесарево сечение до родов) [2].

В большинстве случаев ПРК возникает вследствие атонии и контролируется введением утеротоников; однако у некоторых женщин ПРК продолжается и требует проведения гемотрансфузии и хирургического вмешательства [3]. В настоящее время баллонная тампонада матки (БТМ) рассматривается как одна из современных технологий для контроля ПРК и предотвращения гистерэктомии [4]. Использование БТМ рекомендуется в соответствии с ре-

комендациями ВОЗ (2021) [5], FIGO (2022) [6], РОАГ (2021) [7], как эффективный нехирургический метод, который потенциально может улучшить исходы у женщин с ПРК.

В российских клинических рекомендациях указано, что БТМ является одной из современных технологий для контроля ПРК и предотвращения гистерэктомии и должна применяться при отсутствии эффекта от утеротонической терапии при ПРК как вмешательство первой линии для большинства женщин, у которых гипотония матки является единственной или главной причиной кровотечения. Кроме того, при рефрактерных ПРК возможно применение БТМ совместно с наложением гемостатических компрессионных швов [7].

Цель исследования

На основании изучения информационных баз данных оценить эффективность и безопасность баллонной тампонады матки для управления послеродовыми кровотечениями.

Материалы и методы

Проведена оценка информационных баз системы Cochrane, MEDLINE, PubMed, Европейского регистра клинических испытаний «EU Clinical Trials Register». Ключевые слова для поиска: «*Intrauterine balloon tamponade*», «*Controlled balloon tamponade*», «*Controlled balloon tamponade*» AND «*postpartum bleeding/haemorrhage*». Глубина поиска составила 5 лет (2018–2023 гг.). Блок-схема исследования представлена на рисунке 1.

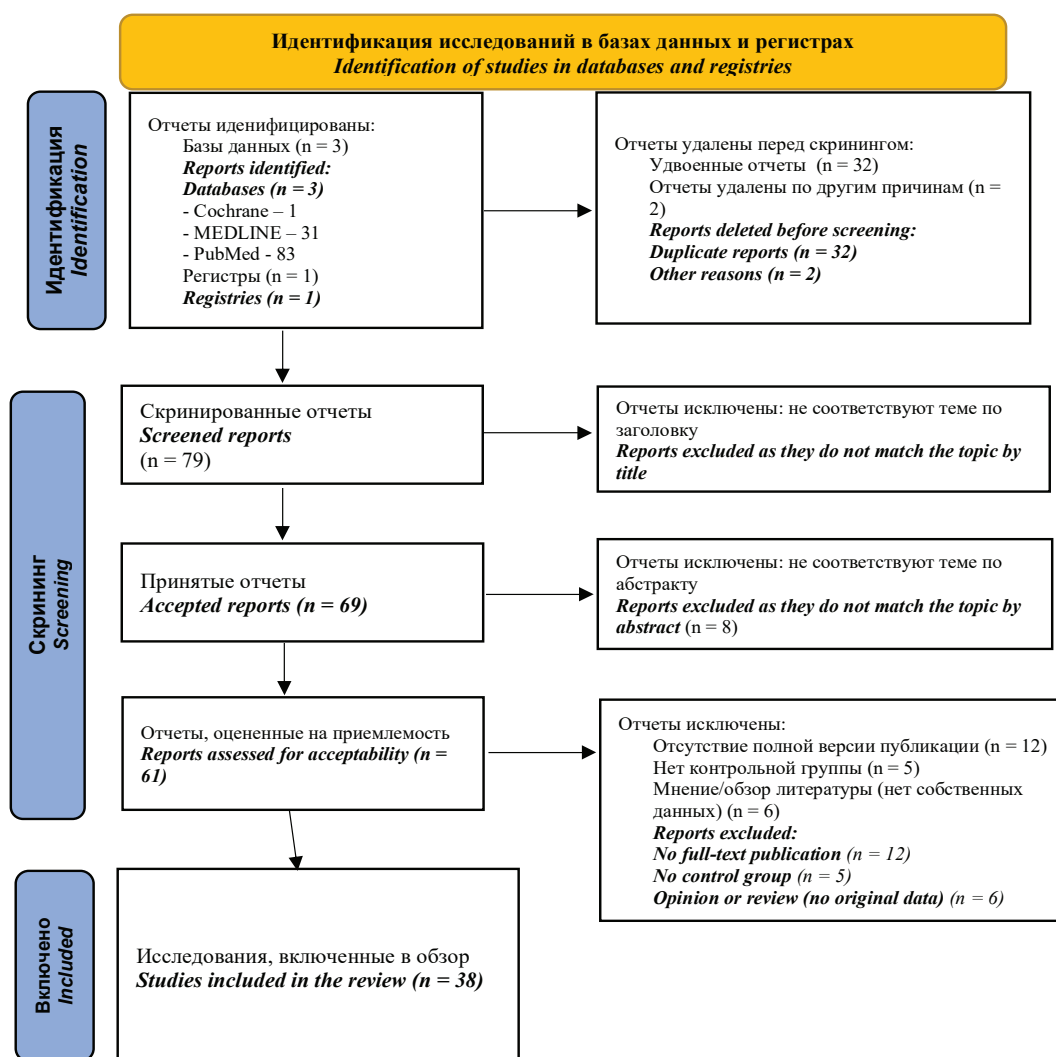


Рисунок 1.
Блок-схема исследования [8].

Figure 1.
Study flowchart [8].

Обнаружено 115 публикаций, из них 3 мета-анализа, 6 систематических обзоров и 13 рандомизированных контролируемых испытаний

(РКИ). После проверки заголовков и аннотаций, удаления дубликатов отобрано 38 источников, соответствующих критериям отбора.

Результаты

Эффективность и безопасность применения различных типов внутриматочных устройств для управления ПРК представлена в **таблице 1**.

Анализ представленных публикаций свидетельствует о наличии противоречивых дан-

ных об эффективности и безопасности БТМ. Так, подавляющее большинство исследований продемонстрировало высокую эффективность БТМ [11, 12, 14, 16–19], однако ряд работ показал негативный эффект применения БТМ [3, 9, 21].

Таблица 1.
Эффективность и безопасность применения различных типов внутриматочных устройств для управления ПРК.

Table 1.
Efficacy and safety of different types of uterine tamponade devices for the management of postpartum haemorrhage.

Авторы (год), дизайн исследования Authors (year), study design	Страна Country	Тип устройства Device type	Количество пациентов (исследований)/заболевание Number of patients (studies)/disease	Эффективность Efficacy	Осложнения Complications
Kellie FJ, (2020) CO [9], мета-анализ, Systematic review, meta-analysis	Пакистан, Турция, Таиланд, Саудовская Аравия, Бенин, Мали. Pakistan, Turkey, Thailand, Saudi Arabia, Benin, Mali	Кондом, баллон Бакри Condom, Bakri balloon	944 (13)/ПРК 944 (13)/PPH	Не ясна Unclear	Увеличение частоты кровопотери > 1000 мл Increased frequency of blood loss > 1000 mL
Abul A (2022) [10], CO, мета-анализ, Systematic review, meta-analysis	Великобритания, United Kingdom	Тампонада марлевым тампоном vs БТМ (баллон Бакри, двухбаллонный катетер) Uterine gauze packing vs uterine balloon tamponade (Bakri balloon, double-balloon catheter)	821(5)/ПРК 821(5)/PPH	Эффективность 91%. БТМ лучше снижала интраоперационную кровопотерю (p < 0,0001) Efficiency 91%. Uterine balloon tamponade was better at reducing intraoperative blood loss (p < 0.0001)	Материнская смертность 11,3 vs 16,6%, дополнительные хирургические вмешательства (ЭМА, ГЭ). Maternal mortality 11.3 vs 16.6%, additional surgical interventions (uterine artery embolization, hysterectomy)
Suarez S. (2019) [4], CO, мета-анализ, Systematic review, meta-analysis	США, ЮАР, Бразилия United States, South Africa, Brazil	-	4729 (91)/ПРК 4729 (91)/PPH	Эффективность – 85,9% (95% ДИ: 83,9-87,9%) Efficacy – 85.9% (95% CI: 83.9-87.9%)	Частота осложнений < 6,5% Complication rate < 6.5%
Cerra C, (2022) [11], CO Systematic review	Италия Italy	Баллон Бакри Bakri balloon	583/предлежание плаценты 583/placenta previa	Снижение интраоперационной и послеоперационной кровопотери (- 699,8, 95% ДИ от -766,1 до -633,5, p=0,001) и (-1162 мл (95% ДИ от -1211,1 до -1134,4), p<0,001); риска дополнительного хирургического вмешательства (ОШ: 0,16, 95% ДИ 0,1-0,5, I 2 =0%; p= 0,001) Reduction in intraoperative and postoperative blood loss (-699.8, 95% CI -766.1 to -633.5, p=0.001) and (-1162 ml (95% CI -1211.1 to -1134.4) . p<0.001); risk of additional surgery (OR: 0.16, 95% CI 0.1-0.5, I 2 =0%; p= 0.001)	Оценка не проводилась No assessment

Finlayson K. (2021) [12], CO (n = 5) Systematic review	Кения, Сьерра-Лиона, Сенегал, Южный Судан Kenya, Sierra Leone, Senegal, South Sudan	Адаптированные устройства Adapted devices	366/атоническое ПРК 366/atonic PPH	Дешево, эффективно Cheap, efficient	Оценка не проводилась No assessment
Pingray V, (2021) [13], CO Systematic review	Аргентина, Швейцария, Ю. Африка, Нидерланды Argentina, Switzerland, South Africa, Netherlands	Кондом, перчатка, баллон Бакри Condom, glove, Bakri balloon	157273/атоническое ПРК 157273/atonic PPH	Не ясна Unclear	Оценка не проводилась. No assessment
Anger HA (2019) [3], ступенчатое, кластерное рандомизированное испытание Stepped wedge cluster randomised trial	Уганда, Египет, Сенегал Uganda, Egypt, Senegal	Кондом Condom	64/ПРК 64/PPH	Не снижало частоту смертности от ПРК, гемотрансфузий, гистерэктомии. Did not reduce mortality from PPH, blood transfusions, or hysterectomy	Увеличение частоты инвазивных процедур, связанных с ПРК 11,6/10 000 против 6,7/10 000; p = 0,04 Increased frequency of invasive procedures associated with PPH 11.6/10,000 versus 6.7/10,000; p = 0.04
Guo Y (2018) [14], РКИ Randomised controlled trial	Китай China	Бакри vs Бакри + абдоминальная компрессия + тампонада влагалища Bakri vs Bakri + abdominal compression + vaginal tamponade	305/ПРК 305/PPH	Эффективность в целом - 93,26%, Бакри - 87,3%, Бакри + абдоминальная компрессия + тампонада влагалища - 96,3%. Overall efficiency - 93.26%, Bakri - 87.3%, Bakri + abdominal, compression + vaginal tamponade - 96.3%.	Осложнения 8,7% - 9,4% Complications 8.7% - 9.4%
Cebekhulu SN (2022) [15], РКИ Randomised controlled trial	ЮАР South Africa	Аспирационная трубка vs БТМ Suction tube vs uterine balloon tamponade	24/рефрактерное ПРК 24/refractory PPH	Эффективность 11/12 (91,7%) в каждой группе Efficacy 11/12 (91.7%) in each group	2 лапаротомии, 1 госпитализация в РАО, 1 сильная боль при введении 2 laparotomies, 1 hospitalization into intensive care unit, 1 severe pain during insertion
Wei J (2020) [16], РКИ Randomised controlled trial	Китай China	Двухбаллонная система vs тампонирование марлевым тампоном Double-balloon tamponade vs uterine gauze packing	204/ПРК 204/PPH	Эффективность -93,1% vs 91,2% (p = 0,80), меньшая кровопотеря в течение 24 часов после родов (895 [612,3–1297,8] vs 1156 [882,5–1453,3] мл, p < 0,01), более низкая частота ПРК ≥ 1000 мл (42,2% против 63,7%, p < 0,01) Efficacy -93.1% vs 91.2% (p= 0.80), less blood loss within 24 hours postpartum (895 [612.3–1297.8] vs 1156 [882.5–1453.3] mL, p < 0.01), lower incidence of PPH ≥ 1000 mL (42.2% vs. 63.7%, p< 0.01)	Меньше побочных эффектов: послеродовая анемия, послеродовая заболеваемость, послеродовые боли Less side effects: postpartum anemia, postpartum morbidity, postpartum pain

Darwish AM (2018) [17], РКИ Randomised controlled trial	Египет Egypt	Баллон Бакри vs Фолей + кондомом Bakri balloon vs Foley + condom	58/ПРК 58/PPH	Баллон Бакри – 91% vs катетер Фолей с кондомом 84,84%, $p = 0,199$; время установки меньше при баллоне Бакри – 9,09 мин vs 11,76 мин, $p = 0,042$ Bakri balloon – 91% vs Foley catheter with condom 84.84%, $p = 0.199$; installation time is shorter with the Bakri balloon – 9.09 min vs 11.76 min, $p = 0.042$	Частота послеродовых осложнений не различалась. The incidence of postpartum complications did not differ
Dai YM (2020) [18], открытое РКИ Open randomised controlled trial	Китай China	БТМ vs марлевая тампонада матки. Uterine balloon tamponade vs uterine gauze packing	161/рефрактерное ПРК у пациенток с вращением плаценты после временной баллонной окклюзии брюшной аорты и наложения компрессионных швов 161/refractory PPH in patients with placenta accreta after temporary balloon occlusion of the abdominal aorta and compression sutures	БТМ – 100% (81/81) vs марлевая тампонада матки 88% (70/80) Uterine balloon tamponade – 100% (81/81) vs uterine gauze packing 88% (70/80)	Общая кровопотеря, послеродовые осложнения, боли чаще наблюдались в группе, применявшей марлю ($p < 0,05$) General blood loss, postpartum complications, and pain were more often observed in the group using uterine gauze packing ($p < 0.05$)
Sallam HF (2019) [19], слепое РКИ Blind randomised controlled trial	Египет Egypt	Поэтапная деваскуляризация матки, vs техника «сэндвича». Stepwise uterine devascularisation vs sandwich technique	106/полное предлежание плаценты 106/complete placenta previa	Техника «сэндвича» – значительное снижение интраоперационной кровопотери на 570 (400–1300) vs деваскуляризация 1030 (500–1540) ($p = 0,0001$). Sandwich technique: significant reduction in intraoperative blood loss by 570 (400–1300) vs devascularisation 1030 (500–1540) ($p = 0.0001$)	Техника «сэндвича» – значительное снижение частоты послеоперационных вагинальных кровотечений Sandwich technique: significant reduction in the incidence of postoperative vaginal bleeding
Ramler PI (2019) [20], проспективное когортное исследование Prospective cohort study	Нидерланды Netherlands	БТМ vs деваскуляризация (ЭМА/перевязка маточных сосудов)/ПРК. Uterine balloon tamponade vs devascularization (uterine artery embolisation/uterine artery ligation)/postpartum haemorrhage	100/персистирующие ПРК. 100/persistent PPH.	Эффективность 94%. Гистерэктомия ($n = 6$); общий объем кровопотери (4500 мл, [3600–5400] vs 4000 мл [3250–5000], $p = 0,382$); количество перелитых единиц эритроцитов (7 [5–10] vs 6 [4–9], $p = 0,319$). Efficiency 94%. Hysterectomy ($n = 6$); total blood loss (4500 ml [3600–5400] vs 4000 ml [3250–5000],	При БТМ инфекционные осложнения регистрировались реже – у 2,3 – 6,5% женщин, разрывы шейки матки – у 1,7%, разрывы влагалища – у 4,8%, разрывы разреза на матке – у 1,9%, острая псевдообструкция толстой кишки – у 2,0%, перфорация матки – у 2,0%. При ЭМА – 1 случай ТЭЛА. Uterine balloon tamponade: infections – 2.3–6.5%, cervical

				p = 0.382); number of red blood cell units transfused (7 [5–10] vs 6 [4–9], p = 0.319.	ruptures – 1.7%, vaginal ruptures – 4.8%, uterine incision ruptures – 1.9%, acute colon pseudo-obstruction – 2.0%, uterine perforation – in 2.0%. With uterine artery embolisation – 1 case of pulmonary embolism
--	--	--	--	---	--

ПРК – послеродовое кровотечение. РКИ – рандомизированное клиническое исследование. СО – систематический обзор. ЭМА – эмболизация маточных артерий. БТМ – баллонная тампонада матки. ГЭ – гистерэктомия. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии. ДИ – достоверный интервал.

PPH – postpartum haemorrhage, OR – odds ratio, CI – confidence interval.

Эффективность и безопасность баллонной тампонады матки

Anger HA и соавт. (2019) в ступенчатом, кластерном рандомизированном исследовании продемонстрировали увеличение совокупного исхода инвазивных процедур, связанных с ПРК, и/или материнской смертности после внедрения БТМ в больницах среднего уровня в Уганде, Египте и Сенегале. По мнению авторов, это могло быть временным явлением, связанным с наличием кривой обучения [3].

Kellie F.J. и соавт. (2020) в систематическом обзоре и метаанализе 13 исследований установлено, что при отсутствии явных преимуществ применения баллона Бакри и адаптированных устройств для БТМ у пациенток с ПРК наблюдается увеличение частоты кровопотери более 1000 мл [9].

В целом эффективность БТМ, по данным различных авторов, составила от 87,3% до 100,0%, а частота осложнений – от 6,7 до 9,4% [4, 14]. Среди осложнений преобладали инфекционные послеродовые заболевания, а также последствия анемии [4]. Эффективность БТМ, вероятно, зависела от типа внутриматочной системы и, по данным некоторых авторов, была ниже при использовании адаптированных устройств. Применение БТМ имело преимущества перед тампонадой матки марлевым тампоном в связи с меньшей затратой времени и меньшей частотой осложнений [3, 21].

В развивающихся странах традиционно широко применяют адаптированную из кондома или латексной перчатки внутриматочную баллонную систему [3, 21, 22, 23]. Однако систематический обзор, проведенный Kellie FJ (2020), который включал девять небольших исследований (944 женщины), проведенных в Пакистане, Турции, Таиланде, Египте (четыре исследования), Сау-

довской Аравии, Бенине и Мали и изучал различные техники управляемой баллонной тампонады (УБТ), продемонстрировал, что внутриматочная тампонада с использованием адаптированного баллона с презервативом в условиях ограниченных ресурсов без мультисистемного улучшения качества оказания помощи, может увеличить общую кровопотерю более 1000 мл и, соответственно, не снижает смертность или заболеваемость ПРК. Однако следует отметить неоднородность пациенток, включенных в это исследование, поскольку в этой публикации проводился анализ эффективности применения различных устройств: баллона Бакри, наполненного жидкостью латексного катетера с презервативом, а также наполненного воздухом катетера с латексным баллоном и традиционного тампонирования матки марлевым тампоном [9].

Пилотное РКИ, включавшее 24 пациентки с рефрактерными ПРК в 10 госпиталях ЮАР, продемонстрировало сходную высокую эффективность аспирационной трубки, которая была сделана из желудочного зонда Левина 24FG с нагнетанием вакуума с помощью вакуумного насоса или ручного вакуум-аспирационного шприца, и плановой БТМ с помощью системы свободного потока Эллави [15].

В настоящее время из неадаптированных внутриматочных устройств наиболее изученным является баллон Бакри [9, 14, 17, 24, 25]. Баллон Бакри рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Американским колледжем акушеров и гинекологов (ACOG) в качестве средства лечения послеродовых кровотечений, резистентных к утеротоникам [5, 24]. Однако в исследовании, проведенном Darwish AM и соавт. (2018), использование баллона Бакри не продемонстрировало более высокую эффектив-

ность в управлении атоническими ПРК по сравнению с катетером Фолея – 30/33 (91,0%) и 28/33 (84,84%), $p = 0,199$ соответственно [17].

В исследовании Suarez S. и соавт., включавшем 91 исследование и 4729 женщин, также продемонстрированы противоречивые результаты. Так, метаанализ двух рандомизированных исследований, проведенный в рамках этой работы, в которых сравнивали баллонную тампонаду матки (БТМ) с ее отсутствием при ПРК вследствие атонии матки после вагинальных родов, не выявил существенных различий между группами исследования по риску хирургического вмешательства или материнской смертности (относительный риск 0,59); 95% доверительный интервал: 0,02–16,69). Метаанализ двух нерандомизированных исследований «до» и «после» показал, что введение БТМ в протоколы лечения тяжелых ПРК значительно снизило использование эмболизации маточных артерий (ЭМА) (относительный риск 0,29; 95% доверительный интервал 0,14–0,63). Нерандомизированное кластерное исследование показало, что использование инвазивных процедур было значительно ниже при рутинном использовании БТМ (3,0/1000 против 5,1/1000; $p < 0,01$). В кластерном рандомизированном исследовании сообщалось, что частота инвазивных процедур, связанных с ПРК, и/или материнской смертности была значительно выше после проведения БТМ, чем до ее проведения (11,6/10 000 против 6,7/10 000; $p = 0,04$) [4].

Метаанализ и систематический обзор, проведенный Abul A и соавт. (2022), который включал 5 исследований и 821 пациентку и сравнивал эффективность применения тампонады марлевым тампоном и БТМ с использованием баллона Бакри или двухбаллонного катетера показал, что БТМ лучше снижает интраоперационную кровопотерю ($p < 0,0001$). При этом материнская смертность составила в группах соответственно 19/168 и 34/201 случаев, статистически значимой разницы между ними не наблюдалось (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,18–2,65; $p = 0,58$). Применение дополнительных хирургических методов (ЭМА, гистерэктомия) зарегистрировано у 15/168 и 18/201 пациенток (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,48–2,00; $p = 0,94$) [10].

Сравнительное исследование, проведенное Ramler PI и соавт. (2019), показало одинаковую эффективность БТМ ($n=50$) и ЭМА ($n=50$) при лечении персистирующих ПРК. ЭМА проведена 30% пациенткам после неэффективной БТМ. Гистерэктомия выполнена в 12% случаях в обеих группах, у одной пациентки (2%) в группе ЭМА

произошло тромбоэмболическое осложнение. *Краткосрочные осложнения при БТМ регистрировались значительно реже, чем при использовании компрессионных швов и методов деваскуляризации.* Инфекционные осложнения регистрировались у 2,3–6,5% женщин после применения БТМ, разрывы шейки матки – у 1,7%, разрывы влагалища – у 4,8%, разрывы разреза на матке – у 1,9%, острая псевдообструкция толстой кишки – у 2,0%, перфорация матки – у 2,0% [20]. По данным Said Ali A и соавт. (2021), у 9% женщин зарегистрировано смещение баллона, а гистерэктомия потребовалась 1% женщин после установления баллона [24]. По данным Suarez S. и соавт. (2020), частота осложнений, связанных с применением БТМ, была низкой (<6,5%) [4].

Многие профессиональные сообщества, опираясь на проведенные исследования, в настоящее время рекомендуют использование двухбаллонной маточно-влагалищной системы, поскольку она дает дополнительные преимущества в виде компрессии сосудов нижнего сегмента матки [4, 16, 26].

Следует отметить, что за указанный период проведено достаточно большое количество проспективных когортных и ретроспективных исследований «случай-контроль», которые продемонстрировали высокую эффективность БТМ при ПРК [27–30]. Varinov SV и соавт. (2023) в ретроспективном когортном исследовании у 95 пациенток с вращением плаценты продемонстрировали эффективность комбинированного подхода с применением нового органосохраняющего метода, включающего хирургический гемостаз, двустороннюю перевязку нисходящих ветвей маточных артерий и гемостатический наружный надплацентарный шов с применением двухбаллонной тампонады [31]. Кроме того, имеется описание отдельного случая комбинированного использования двухбаллонного катетера и компрессионного вертикального шва на перешеек матки при вращении плаценты и массивном кровотечении (техника «Step-by-Step») [32].

При этом эффективность применения БТМ во многом определялась причиной ПРК. Так, наибольшая эффективность была закономерно зарегистрирована при атонии матки и предлежании плаценты, а наименьшая – при задержке частей плаценты и вращении плаценты [33, 34].

Факторы риска неудачной баллонной тампонады матки

Факторы неудачи БТМ были выявлены Leleu A. и соавт. (2021) в двухцентровом исследовании

на 127 пациентках с ПРК. Прогностическое положительное значение кровопотери через 10 мин составило соответственно 0,53, 0,8 и 0,94 для кровопотери 100, 200 и 250 мл. По мнению авторов, врачи должны быть предупреждены, что если кровопотеря превышает 200–250 мл за 10 минут после установки внутриматочного баллона, то следует предусмотреть инвазивную процедуру для предупреждения массивной кровопотери [35]. По данным исследования Liu C. и соавт. (2021), проведенного у 106 пациенток с массивным ПРК, предикторами неудачи БТМ являлись кровопотеря и вращение плаценты [36]. Исследования Grange J. и соавт. (2018), выявили такие предиктивные факторы, как ожирение и запоздалую установку баллона [37]. По данным Хи Т.У. и соавт. (2023), эффективность БТМ была ниже у пациенток с вращением плаценты, а также при двойне [38]. По мнению Brogaard L. и соавт. (2022), значимым фактором риска неудачи при оказании помощи пациентке с ПРК является отсутствие адекватных тренингов и хорошо подготовленной команды [39].

Отдаленные последствия

Отдаленные последствия применения БТМ исследовались в небольшом количестве исследований на ограниченном числе пациенток. Так, в исследовании, проведенном Kong CW (2018), показано, что БТМ при тяжелом ПРК, по-видимому, оказывает незначительное неблагоприятное воздействие на последующую менструальную и репродуктивную функцию [40]. По данным Suarez S и соавт. (2020), БТМ для остановки ПРК не имеет долгосрочных последствий: не оказывает влияния на фертильность, частоту живорождения, менструальный цикл [4]. В исследовании Ramler PI и соавт. (2019) также отмечалось отсутствие влияния БТМ на долгосрочные последствия, такие как фертильность, частота живорождения, менструальный цикл [20].

Перспективные направления

В настоящее время продолжается поиск новых внутриматочных систем для управления ПРК. Так, перспективным считается проведение исследований баллонов, основанных на вакууме. Имеются сообщения об эффективности аспирационной тампонады матки с применением специально разработанных и импровизированных устройств [41]. Так, в публикации Kondoh E (2019) показаны преимущества инно-

вационной внутриматочной баллонной системы Киотто, предназначенной для оказания прямого давления на верхнюю часть полости матки, по сравнению с баллоном Бакри. Эффективность систем внутриматочной БТМ оценивали с использованием силиконовой трехмерной модели послеродовой полости матки [42].

В 2020 г. в 12 центрах США было проведено многоцентровое проспективное индивидуальное исследование применения новой внутриматочной системы, в которой использовался вакуум низкого уровня для сокращения миометрия с целью контроля ПРК. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что контроль ПРК устройством на основе вакуума, может стать новым быстрым и эффективным вариантом лечения с более высоким потенциалом предотвращения тяжелой материнской заболеваемости и смертности [43]. А ретроспективное исследование, проведенное Gulersen M, и соавт. (2023), в которое было включены женщины с атоническим кровотечением, при сравнении эффективности БТМ ($n = 78$) и вакуумного устройства ($n = 36$) продемонстрировало более высокую эффективность последнего. Пациентки, которым применялось вакуумное устройство, имели меньшую частоту массивной трансфузии (более 4 доз эритроцитарной массы) – 2,8% против 20,5%, $p = <0,01$) и меньшую кровопотерю – 1500 мл против 1875 мл ($p = 0,02$ соответственно) [44]. В настоящее время разработана вакуумная система Jada, которая обеспечивает быстрый и эффективный контроль ПРК, однако требуются рандомизированные многоцентровые исследования в этом направлении [45, 46].

Таким образом, результаты проведенного обзора современных литературных источников продемонстрировали наличие противоречивых данных в отношении эффективности и безопасности баллонной тампонады матки для управления послеродовыми кровотечениями. Этот метод в целом является эффективной интервенцией и позволяет избежать дополнительных хирургических вмешательств (эмболизации маточных артерий, гистерэктомии) в 87,3–100,0% случаев при невысокой частоте осложнений $<6,7\%$ – 9,4%. Эффективность БТМ и риск осложнений, вероятно, определяется типом устройства, наличием «кривой обучения» специалистов, регулярностью и качеством проводимых тренингов медицинского персонала. Требуется дальнейшие углубленные многоцентровые исследования в этом направлении.

Литература:

- Pettersen S., Falk R.S., Vangen S., Nyfløt L.T. Exploring trends of severe postpartum haemorrhage: a hospital-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05702-6>
- Ladfors L.V., Muraca G.M., Zetterqvist J., Butwick A.J., Stephansson O. Postpartum haemorrhage trends in Sweden using the Robson ten group classification system: a population-based cohort study. *BJOG*. 2022;129(4):562-571. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16931>
- Anger H.A., Dabash R., Durocher J., Hassanein N., Ononge S., Frye L.J., Diop A., Beye S.B., Burkhardt G., Darwish E., Ramadan M.C., Kayaga J., Charles D., Gaye A., Eckardt M., Winikoff B. The effectiveness and safety of introducing condom-catheter uterine balloon tamponade for postpartum haemorrhage at secondary level hospitals in Uganda, Egypt and Senegal: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *BJOG*. 2019;126(13):1612-1621. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15903>
- Suarez S., Conde-Agudelo A., Borovac-Pinheiro A., Suarez-Rebling D., Eckardt M., Theron G., Burke T.F. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(4):293.e1-293.e52. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1287>
- WHO. *WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage*. Geneva: World Health Organization; 2012. Ссылка активна на 20.01.2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131942/>
- Escobar M.F., Nassar A.H., Theron G., Barnea E.R., Nicholson W., Ramasauskaite D., Lloyd I., Chandraran E., Miller S., Burke T., Ossanan G., Andres Carvajal J., Ramos I., Hincapie M.A., Loaiza S., Nasner D.; FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14116>
- Послеродовые кровотечения. Клинические рекомендации - 2021-2022-2023(16.01.2023) / Российское общество акушеров-гинекологов и др. Ссылка активна на 20.01.2024. http://disuria.ru/_ld/12/1271_kr21067072MZ.pdf
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D.. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Kellie F.J., Wandabwa J.N., Mousa H.A., Weeks A.D. Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013663. <https://doi.org/10.1002/14651858>
- Abul A., Al-Naseem A., Althuwaini A., Al-Muhanna A., Clement N.S. Safety and efficacy of intrauterine balloon tamponade vs uterine gauze packing in managing postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *AJOG Glob. Rep.* 2022;3(1):100135. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2022.100135>
- Cerra C., DI Girolamo R., Khalil A., Sileo F.G., Alameddine S., Greco P., Liberati M., Cali G., D'Antonio F. Role of balloon tamponade during cesarean section in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2022;74(5):444-451. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05055-2>
- Finlayson K., Vogel J.P., Althabe F., Widmer M., Oladapo O.T. Healthcare providers experiences of using uterine balloon tamponade (UBT) devices for the treatment of post-partum haemorrhage: A meta-synthesis of qualitative studies. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248656>
- Pingray V., Widmer M., Ciapponi A., Hofmeyr G.J., Deneux C., Gülmezoglu M., Bloemenkamp K., Oladapo O.T., Comandé D., Bardach A., Vázquez P., Cormick G., Althabe F. Effectiveness of uterine tamponade devices for refractory postpartum haemorrhage after vaginal birth: a systematic review. *BJOG*. 2021;128(11):1732-1743. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16819>
- Guo Y., Hua R., Bian S., Xie X., Ma J., Cai Y., Sooranna S.R., Cheng W. Intrauterine Bakri Balloon and Vaginal Tamponade Combined with Abdominal Compression for the Management of Postpartum Hemorrhage. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2018;40(5):561-565. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.08.035>
- Cebekhulu S.N., Abdul H., Batting J., Chauke L., Dlakavu F., Fawcus S., Govender L., Majeke B., Mbongozi X., Singata-Madliki M., Middleton K., Mlandu P., Naidoo P., Ndaba S., Soma-Pillay P., Spence T., Ntambua S.C., Hofmeyr J. "Suction Tube Uterine Tamponade" for treatment of refractory postpartum hemorrhage: Internal feasibility and acceptability pilot of a randomized clinical trial. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022;158(1):79-85. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13963>
- Wei J., Dai Y., Wang Z., Gu N., Ju H., Xu Y., Xu B., Hu Y. Intrauterine double-balloon tamponade vs gauze packing in the management of placenta previa: A multicentre randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19221. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019221>
- Darwish A.M., Abdallah M.M., Shaaban O.M., Ali M.K., Khalaf M., Sabra A.M.A. Bakri balloon versus condom-loaded Foley's catheter for treatment of atonic postpartum hemorrhage secondary to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018;31(6):747-753. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297407>
- Dai Y.M., Wei J., Wang Z.Q., Zhang X.B., Cheng L., Gu N., Hu Y.L. [Intrauterine balloon tamponade combined with temporary abdominal aortic balloon occlusion in the management of women with placenta accreta spectrum:a randomized controlled trial]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(7):450-456. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200225-00135>
- Sallam H.F., Shady N.W. A sandwich technique (N&H variation technique) to reduce blood loss during cesarean delivery for complete placenta previa: a randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019;32(19):3145-3152. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1457643>
- Ramler P.I., Henriquez D.D.C.A., van den Akker T., Caram-Deelder C., Groenwold R.H.H., Bloemenkamp K.W.M., van Roosmalen J., van Lith J.M.M., van der Bom J.G.; TeMPOH-1 study group. Comparison of outcome between intrauterine balloon tamponade and uterine artery embolization in the management of persistent postpartum hemorrhage: A propensity score-matched cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019;98(11):1473-1482. <https://doi.org/10.1111/aogs.13679>
- Anger H.A., Durocher J., Dabash R., Hassanein N., Ononge S., Burkhardt G., Frye L.J., Diop A., Beye Diop S.B.M., Darwish E., Ramadan M.C., Kayaga J., Charles D., Gaye A., Eckardt M., Winikoff B. Postpartum infection, pain and experiences with care among women treated for postpartum hemorrhage in three African countries: A cohort study of women managed with and without condom-catheter uterine balloon tamponade. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245988>
- Vogel J.P., Wilson A.N., Scott N., Widmer M., Althabe F., Oladapo O.T. Cost-effectiveness of uterine tamponade devices for the treatment of postpartum hemorrhage: A systematic review. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020;151(3):333-340. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13393>
- Kurniawati E.M. Successful use of condom catheters for management of uterine inversion: Case report and literature review. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2022;94:107076. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107076>
- Said Ali A., Faraag E., Mohammed M., Elmarghany Z., Helaly M., Gadallah A., Taymour M.A., Ahmad Y., Ibrahim Eissa A., Ibrahim Ogila A., Ali M.K., Abou-Taleb H.A., Samy A., Abbas A.M. The safety and effectiveness of Bakri balloon in the management of postpartum hemorrhage: a systematic review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2021;34(2):300-307. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1605349>
- Ruiz Labarta F.J., Pintado Recarte M.P., Joigneau Prieto L., Bravo Arribas C., Bujan J., Ortega M.A., De León-Luis J.A. Factors Associated with Failure of Bakri Balloon Tamponade for the Management of Postpartum Haemorrhage. Case Series Study and Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(3):295. <https://doi.org/10.3390/healthcare9030295>
- Schlembach D., Helmer H., Henrich W., von Heymann C., Kainer F.,

- Korte W., Kuhnert M., Lier H., Maul H., Rath W., Steppat S., Surbek D., Wacker J. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(4):382-399. [https://doi.org/10.1055/a-0582-0122.2018;78\(4\)](https://doi.org/10.1055/a-0582-0122.2018;78(4))
27. Wang Y., Xiao C., Zhang N., Sun G. Performance of Bakri balloon tamponade in controlling postpartum hemorrhage. *Am. J. Transl. Res.* 2023;15(3):2268-2279.
 28. Soued M., Vivanti A.J., Smiljkovski D., Deffieux X., Benachi A., Le Gouez A., Mercier F.J. Efficacy of Intra-Uterine Tamponade Balloon in Post-Partum Hemorrhage after Cesarean Delivery: An Impact Study. *J. Clin. Med.* 2020;10(1):81. <https://doi.org/10.3390/jcm10010081>
 29. Fitcher F., Moufawad G., Centini G., Hayek J., Tarchichi J., Bakar J., Habib N. Intrauterine Tamponade Balloon for Management of Severe Postpartum Haemorrhage: Does Early Insertion Change the Outcome? A Retrospective Study on Blood Loss. *J. Clin. Med.* 2023;12(17):5439. <https://doi.org/10.3390/jcm12175439>
 30. Dong H., Song J., Cui H., Chen X. Efficacy and safety of prophylactic Bakri balloon tamponade after vaginal delivery in women with low-lying placenta: a retrospective cohort study. *Ann. Transl. Med.* 2022;10(2):72. <https://doi.org/10.21037/atm-22-68>
 31. Barinov S.V., Di Renzo G.C. A new technique to preserve the uterus in patients with placenta accreta spectrum disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;S0002-9378(23)00460-X. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.07.012>
 32. Takahashi M., Takeda J., Haneda S., Ishii S., Shinohara M., Yoshida E., Sato A., Makino S., Itakura A. "Step-by-Step" Minimally Invasive Hemostatic Technique Using Intrauterine Double-Balloon Tamponade Combined with Uterine Isthmus Vertical Compression Suture for the Control of Placenta Accreta and Severe Atonic Hemorrhage during a Cesarean Section. *Surg. J. (N Y).* 2021;7(3):e216-e221. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733990>
 33. Xu C., Chen Y., Wen L., Chi X., Chen X. Differential Effects of Intrauterine Balloon Tamponade Indications on Postpartum Hemorrhage Outcomes. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:851174. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.851174>
 34. Park H.S., Cho H.S. Management of massive hemorrhage in pregnant women with placenta previa. *Anesth. Pain Med. (Seoul).* 2020;15(4):409-416. <https://doi.org/10.17085/apm.20076>
 35. Leleu A., Ghesquiere L., Machuron F., Caudrelier C., Devouge P., Subtil D., Houflin-Debarge V., Garabedian C. Intrauterine balloon tamponade in the management of severe postpartum haemorrhage after vaginal delivery: Is the failure early predictable? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;258:317-323. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.030>
 36. Liu C., Gao J., Liu J., Wang X., He J., Sun J., Liu X., Liao S. Predictors of Failed Intrauterine Balloon Tamponade in the Management of Severe Postpartum Hemorrhage. *Front. Med (Lausanne).* 2021;8:656422. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.656422>
 37. Grange J., Chatellier M., Chevé M.T., Paumier A., Launay-Bourillon C., Legendre G., Olivier M., Ducarme G. Predictors of failed intrauterine balloon tamponade for persistent postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *PLoS One.* 2018;13(10):e0206663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206663>
 38. Xu T.Y., Fu Q. Risk factors for Bakri balloon tamponade failure in the management of postpartum hemorrhage. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2023;160(2):685-690. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14349>
 39. Brogaard L., Glerup Lauridsen K., Løfgren B., Krogh K., Paltved C., Boie S., Hvidman L. The effects of obstetric emergency team training on patient outcome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2022;101(1):25-36.
 40. Kong C.W., To W.W.K. Menstrual and reproductive outcomes after use of balloon tamponade for severe postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):451. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2085-6>
 41. Hofmeyr G.J. Novel concepts and improvisation for treating postpartum haemorrhage: a narrative review of emerging techniques. *Reprod. Health.* 2023;20(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12978-023-01657-1>
 42. Kondoh E., Chigusa Y., Ueda A., Mogami H., Mandai M. Novel intrauterine balloon tamponade systems for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019;98(12):1612-1617. <https://doi.org/10.1111/aogs.13692>
 43. D'Alton M.E., Rood K.M., Smid M.C., Simhan H.N., Skupski D.W., Subramaniam A., Gibson K.S., Rosen T., Clark S.M., Dudley D., Iqbal S.N., Paglia M.J., Duzyj C.M., Chien E.K., Gibbins K.J., Wine K.D., Bentum N.A.A., Kominiarek M.A., Tuuli M.G., Goffman D. Intrauterine Vacuum-Induced Hemorrhage-Control Device for Rapid Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Obstet. Gynecol.* 2020;136(5):882-891. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004138>
 44. Guleren M., Gerber R.P., Rochelson B., Nimaroff M., Jones M.D.F. Vacuum-Induced Hemorrhage Control versus Uterine Balloon Tamponade for Postpartum Hemorrhage. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2023;45(4):267-272. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2023.02.017>
 45. D'Alton M., Rood K., Simhan H., Goffman D. Profile of the Jada® System: the vacuum-induced hemorrhage control device for treating abnormal postpartum uterine bleeding and postpartum hemorrhage. *Expert Rev. Med. Devices.* 2021;18(9):849-853. <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1962288>
 46. Phillips J.M., Eppes C., Rodriguez M., Sakamoto S. Traditional uterine tamponade and vacuum-induced uterine tamponade devices in obstetrical hemorrhage management. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2023;5(2S):100739. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100739>

References:

1. Pettersen S, Falk RS, Vangen S, Nyfløt LT. Exploring trends of severe postpartum haemorrhage: a hospital-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05702-6>.
2. Ladfors LV, Muraca GM, Zetterqvist J, Butwick AJ, Stephansson O. Postpartum haemorrhage trends in Sweden using the Robson ten group classification system: a population-based cohort study. *BJOG.* 2022;129(4):562-571. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16931>
3. Anger HA, Dabash R, Durocher J, Hassanein N, Ononge S, Frye LJ, Diop A, Beyé SB, Burkhardt G, Darwish E, Ramadan MC, Kayaga J, Charles D, Gaye A, Eckardt M, Winikoff B. The effectiveness and safety of introducing condom-catheter uterine balloon tamponade for postpartum haemorrhage at secondary level hospitals in Uganda, Egypt and Senegal: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *BJOG.* 2019;126(13):1612-1621. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15903>
4. Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, Suarez-Rebling D, Eckardt M, Theron G, Burke TF. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Apr;222(4):293.e1-293.e52. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1287>
5. WHO. *WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage.* Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131942/>. Accessed: January 20, 2024.
6. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, Lloyd I, Chandraharan E, Miller S, Burke T, Ossanan G, Andres Carvajal J, Ramos I, Hincapie MA, Loaiza S, Nasner D; FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14116>
7. *Postpartum bleeding.* Clinical guidelines - 2021-2022-2023(16.01.2023). Available at: http://disuria.ru/_ld/12/1271_kr21067072MZ.pdf. Accessed: January 20, 2024.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
9. Kellie FJ, Wandabwa JN, Mousa HA, Weeks AD. Mechanical and

- surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013663. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013663>
10. Abul A, Al-Naseem A, Althuwaini A, Al-Muhanna A, Clement NS. Safety and efficacy of intrauterine balloon tamponade vs uterine gauze packing in managing postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *AJOG Glob Rep*. 2022;3(1):100135. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2022.100135>
 11. Cerra C, DI Girolamo R, Khalil A, Sileo FG, Alameddine S, Greco P, Liberati M, Cali G, D'Antonio F. Role of balloon tamponade during cesarean section in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022;74(5):444-451. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05055-2>
 12. Finlayson K, Vogel JP, Althabe F, Widmer M, Oladapo OT. Healthcare providers experiences of using uterine balloon tamponade (UBT) devices for the treatment of post-partum haemorrhage: A meta-synthesis of qualitative studies. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248656>
 13. Pingray V, Widmer M, Ciapponi A, Hofmeyr GJ, Deneux C, Gülmezoglu M, Bloemenkamp K, Oladapo OT, Comandé D, Bardach A, Vázquez P, Cormick G, Althabe F. Effectiveness of uterine tamponade devices for refractory postpartum haemorrhage after vaginal birth: a systematic review. *BJOG*. 2021;128(11):1732-1743. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16819>
 14. Guo Y, Hua R, Bian X, Xie X, Ma J, Cai Y, Sooranna SR, Cheng W. Intrauterine Bakri Balloon and Vaginal Tamponade Combined with Abdominal Compression for the Management of Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):561-565. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.08.035>
 15. Cebekhulu SN, Abdul H, Bating J, Chauke L, Dlakavu F, Fawcus S, Govender L, Majeke B, Mbongozi X, Singata-Madliki M, Middleton K, Mlandu P, Naidoo P, Ndaba S, Soma-Pillay P, Spence T, Ntambua SC, Hofmeyr J. "Suction Tube Uterine Tamponade" for treatment of refractory postpartum hemorrhage: Internal feasibility and acceptability pilot of a randomized clinical trial. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2022;158(1):79-85. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13963>
 16. Wei J, Dai Y, Wang Z, Gu N, Ju H, Xu Y, Xu B, Hu Y. Intrauterine double-balloon tamponade vs gauze packing in the management of placenta previa: A multicentre randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19221. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019221>
 17. Darwish AM, Abdallah MM, Shaaban OM, Ali MK, Khalaf M, Sabra AMA. Bakri balloon versus condom-loaded Foley's catheter for treatment of atonic postpartum hemorrhage secondary to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(6):747-753. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297407>
 18. Dai YM, Wei J, Wang ZQ, Zhang XB, Cheng L, Gu N, Hu YL. [Intrauterine balloon tamponade combined with temporary abdominal aortic balloon occlusion in the management of women with placenta accreta spectrum: a randomized controlled trial]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(7):450-456. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200225-00135>
 19. Sallam HF, Shady NW. A sandwich technique (N&H variation technique) to reduce blood loss during cesarean delivery for complete placenta previa: a randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2019;32(19):3145-3152. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1457643>
 20. Ramler PI, Henriquez DDCA, van den Akker T, Caram-Deelder C, Groenwold RHH, Bloemenkamp KWM, van Roosmalen J, van Lith JMM, van der Bom JG; TeMPOH-1 study group. Comparison of outcome between intrauterine balloon tamponade and uterine artery embolization in the management of persistent postpartum hemorrhage: A propensity score-matched cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(11):1473-1482. <https://doi.org/10.1111/aogs.13679>
 21. Anger HA, Durocher J, Dabash R, Hassanein N, Ononge S, Burkhardt G, Frye LJ, Diop A, Beye Diop SBM, Darwish E, Ramadan MC, Kayaga J, Charles D, Gaye A, Eckardt M, Winikoff B. Postpartum infection, pain and experiences with care among women treated for postpartum hemorrhage in three African countries: A cohort study of women managed with and without condom-catheter uterine balloon tamponade. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245988>
 22. Vogel JP, Wilson AN, Scott N, Widmer M, Althabe F, Oladapo OT. Cost-effectiveness of uterine tamponade devices for the treatment of postpartum hemorrhage: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;151(3):333-340. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13393>
 23. Kurniawati EM. Successful use of condom catheters for management of uterine inversion: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2022;94:107076. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107076>
 24. Said Ali A, Faraag E, Mohammed M, Elmaghrany Z, Helaly M, Gadallah A, Taymour MA, Ahmad Y, Ibrahim Eissa A, Ibrahim Ogila A, Ali MK, Abou-Taleb HA, Samy A, Abbas AM. The safety and effectiveness of Bakri balloon in the management of postpartum hemorrhage: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(2):300-307. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1605349>
 25. Ruiz Labarta FJ, Pintado Recarte MP, Joigneau Prieto L, Bravo Arribas C, Bujan J, Ortega MA, De León-Luis JA. Factors Associated with Failure of Bakri Balloon Tamponade for the Management of Postpartum Haemorrhage. Case Series Study and Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(3):295. <https://doi.org/10.3390/healthcare9030295>
 26. Schlembach D, Helmer H, Henrich W, von Heymann C, Kainer F, Korte W, Kuhnert M, Lier H, Maul H, Rath W, Steppat S, Surbek D, Wacker J. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):382-399. [https://doi.org/10.1055/a-0582-0122.2018;78\(4\)](https://doi.org/10.1055/a-0582-0122.2018;78(4))
 27. Wang Y, Xiao C, Zhang N, Sun G. Performance of Bakri balloon tamponade in controlling postpartum hemorrhage. *Am J Transl Res*. 2023;15(3):2268-2279.
 28. Soued M, Vivanti AJ, Smiljkovski D, Deffieux X, Benachi A, Le Gouez A, Mercier FJ. Efficacy of Intra-Uterine Tamponade Balloon in Post-Partum Hemorrhage after Cesarean Delivery: An Impact Study. *J Clin Med*. 2020;10(1):81. <https://doi.org/10.3390/jcm10010081>
 29. Fitcher F, Moufawad G, Centini G, Hayek J, Tarchichi J, Bakar J, Habib N. Intrauterine Tamponade Balloon for Management of Severe Postpartum Haemorrhage: Does Early Insertion Change the Outcome? A Retrospective Study on Blood Loss. *J Clin Med*. 2023;12(17):5439. <https://doi.org/10.3390/jcm12175439>
 30. Dong H, Song J, Cui H, Chen X. Efficacy and safety of prophylactic Bakri balloon tamponade after vaginal delivery in women with low-lying placenta: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022;10(2):72. <https://doi.org/10.21037/atm-22-68>
 31. Barinov SV, Di Renzo GC. A new technique to preserve the uterus in patients with placenta accreta spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;S0002-9378(23)00460-X. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.07.012>
 32. Takahashi M, Takeda J, Haneda S, Ishii S, Shinohara M, Yoshida E, Sato A, Makino S, Itakura A. "Step-by-Step" Minimally Invasive Hemostatic Technique Using Intrauterine Double-Balloon Tamponade Combined with Uterine Isthmus Vertical Compression Suture for the Control of Placenta Accreta and Severe Atonic Hemorrhage during a Cesarean Section. *Surg. J. (N Y)*. 2021;7(3):e216-e221. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733990>
 33. Xu C, Chen Y, Wen L, Chi X, Chen X. Differential Effects of Intrauterine Balloon Tamponade Indications on Postpartum Hemorrhage Outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:851174. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.851174>
 34. Park HS, Cho HS. Management of massive hemorrhage in pregnant women with placenta previa. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2020;15(4):409-416. <https://doi.org/10.17085/apm.20076>
 35. Leleu A, Ghesquiere L, Machuron F, Caudrelier C, Devouge P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Garabedian C. Intrauterine balloon tamponade in the management of severe postpartum haemorrhage after vaginal delivery: Is the failure early predictable? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;258:317-323. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.030>
 36. Liu C, Gao J, Liu J, Wang X, He J, Sun J, Liu X, Liao S. Predictors of Failed Intrauterine Balloon Tamponade in the Management of Severe Postpartum Hemorrhage. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:656422. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.656422>

37. Grange J, Chatellier M, Chevé MT, Paumier A, Launay-Bourillon C, Legendre G, Olivier M, Ducarme G. Predictors of failed intrauterine balloon tamponade for persistent postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206663>.
38. Xu TY, Fu Q. Risk factors for Bakri balloon tamponade failure in the management of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(2):685-690. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14349>
39. Brogaard L, Glerup Lauridsen K, Løfgren B, Krogh K, Paltved C, Boie S, Hvidman L. The effects of obstetric emergency team training on patient outcome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(1):25-36.
40. Kong CW, To WWK. Menstrual and reproductive outcomes after use of balloon tamponade for severe postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):451. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2085-6>
41. Hofmeyr GJ. Novel concepts and improvisation for treating postpartum haemorrhage: a narrative review of emerging techniques. *Reprod Health*. 2023;20(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12978-023-01657-1>
42. Kondoh E, Chigusa Y, Ueda A, Mogami H, Mandai M. Novel intrauterine balloon tamponade systems for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1612-1617. <https://doi.org/10.1111/aogs.13692>
43. D'Alton ME, Rood KM, Smid MC, Simhan HN, Skupski DW, Subramaniam A, Gibson KS, Rosen T, Clark SM, Dudley D, Iqbal SN, Paglia MJ, Duzyj CM, Chien EK, Gibbins KJ, Wine KD, Bentum NAA, Kominiarek MA, Tuuli MG, Goffman D. Intrauterine Vacuum-Induced Hemorrhage-Control Device for Rapid Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2020;136(5):882-891. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004138>
44. Gulersen M, Gerber RP, Rochelson B, Nimaroff M, Jones MDF. Vacuum-Induced Hemorrhage Control versus Uterine Balloon Tamponade for Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2023;45(4):267-272. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2023.02.017>
45. D'Alton M, Rood K, Simhan H, Goffman D. Profile of the Jada® System: the vacuum-induced hemorrhage control device for treating abnormal postpartum uterine bleeding and postpartum hemorrhage. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(9):849-853. <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1962288>
46. Phillips JM, Eppes C, Rodriguez M, Sakamoto S. Traditional uterine tamponade and vacuum-induced uterine tamponade devices in obstetrical hemorrhage management. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(2S):100739. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100739>

Сведения об авторах

Артымук Дмитрий Анатольевич, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

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

ORCID: 0000-0002-7099-4405

Апресян Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: идеология, дизайн исследования, редактирование публикации.

ORCID: 0000-0002-7310-974X

Статья поступила: 25.12.2023 г.

Принята в печать: 29.02.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Dmitry A. Artyukov, MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-7099-4405

Prof. Sergey V. Apresyan, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-7310-974X

Received: 25.12.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.14-008.87

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-102-111>

РЕЗИДЕНТНАЯ МИКРОБИОТА ЭНДОМЕТРИЯ

ГОЛОВЕШКИНА Е. Н.*, СКАЧКОВА Т. С., АКИМКИН В. Г.

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

Резюме

Цель обзора. Изучение современного состояния научных знаний, описывающих микробиом эндометрия.

Полость матки считалась стерильной до второй половины 20-го века. Развитие методов молекулярной биологии, таких как ПЦР и секвенирование, позволило провести множество исследований по описанию различных микробных сообществ внутри полости матки. Было показано, что среднее количество бактерий в матке ниже, чем во влагалище, на 2–4 десятичных логарифма. В научных публикациях описывается различный спектр основных микроорганизмов. В одних исследованиях доминирующими микроорганизмами в эндометрии были *Lactobacillus*, в других преобладания данных микроорганизмов показано не было. Несмотря на многочисленные исследования, консенсус относительно физиологического ядра микробиома полости матки не был достигнут из-за ряда ограниченных исследований, таких как возможная контаминация реагентов для проведения молекулярно-биологического анализа и при заборе проб, размер и характеристики выборки, различные вариации дизайна эксперимента. Предполагается, что колонизация матки может происходить восходящим путем из влагалища, со спермой, транслокацией через кровь, а также экзогенным путем, связанным с различными медицинскими процедурами. К настоящему времени проведены исследования, посвященные не только определению

состава микробиома эндометрия, но и функциональной активности его представителей. В результате подтверждено наличие живых и функционально активных микроорганизмов в полости матки.

Изменения в микробиоме женских половых органов связывают с гинекологическими и акушерскими патологиями, а также с результатами вспомогательной репродукции. Тем не менее, влияние бактериальных сообществ эндометрия на здоровье человека остается спорным, так же как и его состав. Определение состава микробного сообщества матки и его влияния на репродуктивное здоровье женщины остается важной задачей будущих исследований. Изучение взаимосвязей между микробиотой эндометрия и различными заболеваниями может способствовать улучшению диагностики, лечения и профилактики заболеваний женской репродуктивной системы. Для достижения оптимального успеха в будущих исследованиях потребуются хорошо спланированные протоколы, начиная со сбора образцов и заканчивая биоинформационным анализом.

Ключевые слова: микробиом, эндометрий, матка, резидентная микробиота матки.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Головешкина Е. Н., Скачкова Т. С., Акимкин В. Г. Резидентная микробиота эндометрия. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 102-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-102-111>

*Корреспонденцию адресовать:

Головешкина Елена Николаевна, 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, E-mail: elenagoloveshkina@yandex.ru

© Головешкина Е. Н., Скачкова Т. С., Акимкин В. Г.

ORIGINAL RESEARCH

GENERAL OVERVIEW OF ENDOMETRIAL MICROBIOTA

ELENA N. GOLOVESHKINA*, TATIANA S. SKACHKOVA, VASILIIY G. AKIMKIN

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

Abstract

Here, we aimed to summarize the current knowledge describing the endometrial microbiota. The uterine cavity was considered sterile until the second half of the 20th century. The development of molecular biology techniques such as polymerase chain reaction and sequencing enabled many studies to characterise microbial communities inside the uterine cavity. Although the average number of bacteria in the uterus is lower than in the vagina by 2-4 decimal logarithms, their diversity is still remarkable. The physiological core of endometrial microbiome has not been clearly delineated because of technical limitations including possible contamination during sampling, heterogeneity of sequencing techniques, and variations of experimental design. Bacteria might colonise the uterus from vagina,

with semen, by translocation through the blood, or during the respective medical procedures. Generally, major alterations of the endometrial microbiota are triggered by gynecological diseases or assisted reproduction. Hitherto, the impact of endometrial microbiota on human health remains controversial. Understanding the relationships between the endometrial microbiota and human diseases can lead to better diagnosis, treatment and prevention of gynecological diseases. To achieve the success, future studies should employ standardized protocols, from sample collection to bioinformatics analysis.

Keywords: microbiome, endometrium, uterus, resident microbiota.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Elena N. Goloveshkina, Tatiana S. Skachkova, Vasiliiy G. Akimkin, General overview of endometrial microbiota. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 102-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-102-111>

***Corresponding author:**

Dr. Elena N. Goloveshkina, 3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 11123, Russian Federation, E-mail: elenagoloveshkina@yandex.ru
© Elena N. Goloveshkina, Tatiana S. Skachkova, Vasiliiy G. Akimkin

Введение

Целое столетие считалось, что в физиологически здоровом состоянии полость матки стерильна. Предполагалось, что клетки эндоцервикального эпителия, а также их секрет (так называемая «слизистая пробка») играют роль непроницаемого барьера для проникновения бактерий из влагалища [1]. Однако к концу 1980-х годов появились научные публикации о бактериях, выделенных из матки культуральным методом, не только при различных инфекционных заболеваниях, но и у здоровых бессимптомных женщин [2, 3, 4, 5]. Было показано, что «слизистая пробка» цервикального канала не является полностью непроницаемой для некоторых веществ и бактерий из влагалища [6, 7].

С развитием методов молекулярной биологии, таких как ПЦР и секвенирование, стало

возможным более углубленное изучение комменсальных микроорганизмов, которые населяют локусы человека, ранее считавшиеся стерильными. Полость матки не стала исключением. Тем не менее, состав микробиоты полости матки до сих пор остается спорным, и его роль широко обсуждается.

Основной спектр микроорганизмов и проблемы его изучения

В 2015 г. была опубликована статья, в которой было показано, что при исследовании эндометриальных мазков из иссеченной матки с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 95% женщин эндометрий матки был колонизирован бактериями. Обнаружение бактерий в матке не было связано с воспалительным иммунным ответом. Наиболее распространенными видами были *Lactobacillus iners*, *Prevotella spp.* и *Lactobacillus crispatus*. Среднее

часто неотличимы от тех, которые действительно присутствуют в образце. Данный вид контаминации может значительно влиять на интерпретацию данных, полученных при анализе образцов с низкой бактериальной нагрузкой, таких как образцы эндометрия. Так, Winters A. D. и соавт. при исследовании микробиоты образцов эндометрия от пациенток с гистерэктомией методами секвенирования (16S рРНК) и ПЦР установили, что только 60% образцов имели бактериальную нагрузку выше, чем в отрицательных контрольных образцах. Преобладающими были *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Cloacibacterium*, и *Comamonadaceae*, а не *Lactobacillus*. У 40% пациентов микробиом не обнаруживался из-за загрязнения ДНК. В отрицательных контрольных образцах были выявлены *Veillonella*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Acinetobacter* [23]. Данное исследование опять поставило под вопрос существование микробиоты матки.

Riganelli L. и соавт. при изучении микробиоты, содержащейся в репродуктивном тракте у женщин с бесплодием, проходящих подготовку к экстракорпоральному оплодотворению, определили, что характерными видами для эндометрия являются *Kocuria dechangensis*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Delftia tsuruhatensis* [24]. Однако большинство из этих бактерий – типичные представители микрофлоры растений, почвы и воды, а не человека. Эти результаты демонстрируют важность экспериментального контроля и надлежащего обращения с образцами и реагентами.

Во многих работах не приводится информация о выявленной ДНК в отрицательных контрольных образцах, а также результаты сравнительного анализа микробного профиля исследуемых и контрольных образцов, несмотря на то, что в случае исследования микробиоты образцов матки это является немаловажным условием.

Так, по данным базы mBodyMap, на основе анализа открытых метаданных 63148 образцов секвенирования к видам, наиболее часто ассоциированным со статусом «здоровье» в матке, являются *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Methylobacterium radiotolerans*, *Lactobacillus gasseri*, *Prevotella timonensis* [25]. Несмотря на то, что эти виды позиционируются как микроорганизмы, наиболее часто ассоциированные со статусом «здоровье» для матки, представители

лактобактерий, видимо, являются «загрязняющими» видами из влагиалища, а *Methylobacterium radiotolerans* – типичный представитель микросферы растений, почвы и воды, скорее всего, является «загрязняющим» видом из реагентов.

На сегодняшний день огромной проблемой в изучении микробиоты матки является несопоставимость существующих исследований, которая обусловлена различными причинами. Одной из проблем, как было описано выше, является возможная контаминация, связанная с трансцервикальным забором образцов эндометрия. Отбор образцов во время инвазивных хирургических процедур, таких как открытая гистерэктомия и лапароскопия, позволяет избежать заражения микробами из влагиалища и/или шейки матки. Однако эти образцы обычно берут у женщин с существующим заболеванием, а также у женщин в пери- и постменопаузе, поэтому результаты могут быть неприменимы к здоровым женщинам репродуктивного возраста. При этом ограничивается возможность включать в исследование необходимое количество человек для статистической достоверности полученных результатов. Большинство исследований микробиома эндометрия, проведенных на сегодняшний день, имеют недостаточную статистическую мощность: в среднем в них обследуется 30–60 участников [11]. В целом, из-за сложности в заборе материала у условно здоровых женщин репродуктивного возраста, достаточно трудно сформировать контрольную «здоровую» группу и провести продольные исследования.

Эндометрий – уникальная гормонально-чувствительная ткань, которая при отсутствии беременности ежемесячно отторгается, а затем быстро восстанавливается без остаточных рубцов или потери функции. Установлено, что микробиота влагиалища претерпевает изменения в связи с гормональными изменениями менструального цикла [26, 27]. В связи с этим вопрос об изменении микробиоты матки в течение менструального цикла является интригующим. Однако и в этом вопросе в опубликованных исследованиях нет ясности. Некоторые исследования показали, что микробиом эндометрия очень стабилен на протяжении всего менструального цикла [28, 29, 30], в то время как другие группы обнаружили значительные различия в составе микроорганизмов матки между пролиферативной, секреторной и менструальной фазами [31, 32]. Различия в результатах, полученных в исследованиях микробиома матки, могут также объясняться эт-

ническими особенностями выборки [33]. Кроме того, на состав бактериальных сообществ внутри матки может влиять возраст женщин. Было показано, что микробное разнообразие в образцах (альфа-разнообразие) уменьшается с возрастом, в то время как межиндивидуальное сходство (бета-разнообразие) выше среди женщин в возрасте 20 лет и моложе. Это может свидетельствовать о том, что различия между пациентами накапливаются с возрастом [34].

Технические различия между экспериментальными методами могут также вносить свой вклад в несопоставимость полученных результатов. Коммерческие наборы для выделения нуклеиновых кислот демонстрируют разную эффективность при лизисе конкретных микроорганизмов. Разные методы обнаружения микробных сообществ, включая маркерные гены ПЦР и секвенирования, секвенирование метагенома и метатранскриптома также могут давать разные результаты [35, 36].

Возможные пути колонизации матки

На сегодняшний день рассматривается несколько возможных путей колонизации матки. Она располагается в непосредственной близости от густонаселенного микроорганизмами влагалища, количество которых может достигать до 10^{10-11} , поэтому самым первым начали рассматривать восходящий путь. Kunz G. и соавт. провели исследование, демонстрирующее, что макросферы с радиоактивной меткой достигают полости матки в течение нескольких минут после введения в наружный зев шейки матки, и задокументировали механизм перистальтического насоса матки, который активно перемещает вагинальное содержимое в матку [37]. Swidsinski A. и соавт. обнаружили, что у половины женщин с бактериальным вагинозом на эндометрии и во влагалище была полимикробная биопленка с преобладанием *Gardnerella vaginalis* [38]. Кроме того, микроорганизмы из спермы или влагалища могут проникать в матку вместе со сперматозоидами [39].

Также считается, что микроорганизмы могут попадать в матку экзогенным путем, посредством процедур, связанных со вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ), во время размещения внутриматочных контрацептивов и т. д. [40].

Другим возможным путем колонизации мат-

ки может быть транслокация жизнеспособных бактерий через кровь. Fardini Y. и соавт. сообщили о передаче бактерий из микробиома ротовой полости в плаценту у мышей [41]. Транслокация *Fusobacterium nucleatum* – бактерии, которая может вызывать пародонтит, в матку через сосудистую сеть также была экспериментально продемонстрирована на мышах [42]. В исследовании Swati P. и соавт. было обнаружено сходство между видовым составом микробиоты поддесневого зубного налета и бактериями плаценты у женщин, поступивших для планового кесарева сечения. Пародонтальные патогены были более распространены в поддесневых бляшках и плаценте у женщин с гингивитом [43].

Функционально активные микроорганизмы эндометрия

На сегодняшний день основная часть молекулярно-биологических исследований микробиома эндометрия направлена на обнаружение и анализ ДНК. Однако ДНК является достаточно стабильной молекулой и способна сохраняться в течение длительного времени в отличие от РНК, которая быстро деградирует. Таким образом, опираясь только на исследования, связанные с анализом ДНК, невозможно точно установить, содержит ли микробиом эндометрия действительно живые микроорганизмы. Sola-Leyva A. и соавт. провели анализ последовательностей микробной матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), выделенной из 14 парных образцов эндометрия от 7 здоровых женщин. Образцы эндометрия были собраны во время средней секреторной фазы и последующей пролиферативной фазы с использованием аспирационной кюретки. Всего в образцах эндометрия было идентифицировано 5326 транскрипционно-активных микроорганизмов, из которых 85% принадлежали к разным бактериям, 10% – к грибам, 5% – к вирусам и 0,3% – к археям. Наиболее многочисленными микроорганизмами в эндометрии были *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Clostridium botulinum*, *Pasteurella multocida* subsp. *multocida* и *Hydrogenophaga* spp., в то время как для всех остальных бактерий, включая *Lactobacillus*, процент содержания был менее 1. В этом исследовании было показано, что в пролиферативном и среднесекреторном эндометрии содержатся различные бактерии, вирусы и археи. Таким образом, авторы данного

исследования, опираясь на данные метатранскриптома, еще раз продемонстрировали, что лактобактерии не являются доминирующими в эндометрии, и поддержали гипотезу цикличности состояния микробиоты эндометрия. Однако данное исследование проведено на малой выборке – 7 женщин, поэтому для подтверждения полученных результатов, как отмечают и сами авторы, необходимо проведение исследований на большем количестве человек. Также в данном исследовании в эндометрии у всех женщин был определен строгий патоген *Neisseria gonorrhoeae*, что ставит под вопрос отнесение участвующих в данном эксперименте к здоровой когорте [44].

Для идентификации возможных живых бактерий, которые могут быть резидентными для матки, Vanstokstraeten R. и соавт. применили культуромику. Культуромика – это высокопроизводительная методология культивирования, сочетающая использование полностью автоматизированной системы микробиологического посева с последующей идентификацией культур с помощью масс-спектрометрии, лазерной десорбцией/ионизацией и времяпролетной масс-спектрометрией (MALDI-TOF MS) или секвенирования 16S рПНК [45]. Исследование проводилось параллельно для образцов влагалища и эндометрия, при этом 28% видов были обнаружены как в биопсии эндометрия, так и в вагинальном мазке данной пациентки. Из 56 видов, обнаруженных в биоптатах эндометрия, 13 не были обнаружены в вагинальных мазках. Из 90 видов, обнаруженных в вагинальных мазках, 47 не были обнаружены в эндометрии. Роды *Campylobacter*, *Mobiluncus*, *Nannizzia*, *Ralstonia*, *Stenotrophomonas* и *Varibaculum* были обнаружены только в эндометрии. Авторы подчеркивают, что результаты их исследования предполагают существование уникального функционального микробиома матки, однако они не могут полностью исключить загрязнения образцов эндометрия при отборе проб. Данное исследование имеет ряд ограничений, таких как невозможность проанализировать некультивируемые бактерии и вирусы, малочисленная выборка (10 человек). В эндометрии были обнаружены микроорганизмы, для которых отношение к резидентной микробиоте человека достаточно спорно. Например, большинство видов рода *Nannizzia* ранее относились к роду *Microsporium* и являются дерматофитами. *Ralstonia* относится к наиболее часто встречающимся загрязнителям

реагентов для молекулярно-биологического анализа, как и *Stenotrophomonas*, и при определенных условиях является патогенной для человека.

Заключение

На сегодняшний день опубликовано большое количество статей, в которых рассматривается возможная связь микробиоты эндометрия с такими заболеваниями, как эндометриоз, хронический эндометрит, дисфункциональное маточное кровотечение, рак или гиперплазия эндометрия, а также с неудачами вспомогательных репродуктивных технологий [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52]. Однако в связи с описанными проблемами, которые существуют при исследовании микробиоты эндометрия, нельзя делать полноценные выводы о возможном влиянии микробиоты эндометрия на различные патологические состояния.

Molina N. M. и соавт. подробно рассмотрели современную методологию изучения микробиома эндометрия и предложили стратегию по стандартизации проведения экспериментов и последующего анализа полученных результатов. Рекомендации касались дизайна исследования, исследуемой популяции, забора и хранения образцов эндометрия, методов обнаружения микробиома, анализа, валидации и представления полученных данных. Особое значение, по мнению авторов, имеет доступность всех необработанных данных, метаданных и экспериментальных процедур для всех исследователей, а также включение и анализ контрольных образцов на всех этапах исследования [11].

Влияние комменсальных микроорганизмов, колонизирующих различные органы человека, на функции организма широко изучается, в то время как для эндометрия этот аспект пока не изучен. Изучение количественного и качественного видового состава микробиоты матки, а также биохимических и метаболических путей, которые обеспечивают иммунное равновесие, необходимое для сохранения репродуктивного здоровья человека, остается важной задачей будущих исследований. Понимание взаимосвязей между микробиотой эндометрия и различными заболеваниями может способствовать улучшению диагностики, лечения и профилактики заболеваний женской репродуктивной системы. Для достижения оптимального успеха в будущих исследованиях потребуются хорошо спланированные протоколы, начиная со сбора образцов и заканчивая биоинформационным анализом.

Литература:

- Boyson W.A., Morris J.A. Sterility of the uterine cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1967;99(3):394-396. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)34549-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)34549-5)
- Heinonen P.K., Teisala K., Punnonen R., Miettinen A., Lehtinen M., Paavonen J. Anatomic sites of upper genital tract infection. *Obstet. Gynecol.* 1985;66(3):384-390.
- Eschenbach D.A., Rosene K., Tompkins L.S., Watkins H., Gravett M.G. Endometrial cultures obtained by a triple-lumen method from afebrile and febrile postpartum women. *J. Infect. Dis.* 1986;153(6):1038-1045. <https://doi.org/10.1093/infdis/153.6.10385>
- Hemsell D.L., Obregon V.L., Heard M.C., Nobles B.J. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *J. Reprod. Med.* 1989;34(11):872-874.
- Moller B.R., Kristiansen F.V., Thorsen P., Frost L., Mogensen S.C. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1995;74(3):216-219. <https://doi.org/10.3109/00016349509008942>
- Hansen L.K., Becher N., Bastholm S., Glavind J., Ramsing M., Kim C.J., Romero R., Jensen J.S., Uldbjerg N. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014;93(1):102-108. <https://doi.org/10.1111/aogs.12296>
- Kunz G., Beil D., Deiniger H., Einspanier A., Mall G., Leyendecker G. The uterine peristaltic pump – normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997;424:267-277. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-949>
- Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., Garcia R., Rendi M., Agnew K., Fredricks D.N., Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;212:611.e1-611.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>
- Franasiak J.M., Werner M.D., Juneau C.R., Tao X., Landis J., Zhan Y., Treff N.R., Scott R.T. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016;33(1):129-136. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>
- Verstraeten H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F., Jauregui R., Vankeirsbilck N., Weyers S., Verhelst R., De Sutter P., Pieper D.H., Van De Wiele T. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016;4:e1602. <https://doi.org/10.7717/peerj.1602>
- Molina N.M., Sola-Leyva A., Haahr T., Aghajanova L., Laudanski P., Castilla J.A., Altmäe S. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. *Hum. Reprod.* 2021;36(4):859-879. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab009>
- Moreno I., Codoner F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazán J., Alonso R., Alama P., Remohí J., Ramon D., Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;215:684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
- Kyono K., Hashimoto T., Kikuchi S., Nagai Y., Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod. Med. Biol.* 2019;18:72-82. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12250>
- Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., Li F., Yu X., Feng Q., Wang Z., Xie H., Chen X., Zeng C., Wen B., Zeng L., Du H., Tang H., Xu C., Xia Y., Xia H., Yang H., Wang J., Wang J., Madsen L., Brix S., Kristiansen K., Xu X., Li J., Wu R., Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.* 2017;8:875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
- Liu Y., Wong K.K., Ko E.Y., Chen X., Huang J., Tsui S.K., Li T.C., Chim S.S. Systematic Comparison of Bacterial Colonization of Endometrial Tissue and Fluid Samples in Recurrent Miscarriage Patients: Implications for Future Endometrial Microbiome Studies. *Clin. Chem.* 2018;64(12):1743-1752. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.289306>
- Leoni C., Ceci O., Manzari C., Fosso B., Volpicella M., Ferrari A., Fiorella P., Pesole G., Cicinelli E., Ceci L.R. Human Endometrial Microbiota at Term of Normal Pregnancies. *Genes.* 2019;10(12):971. <https://doi.org/10.3390/genes10120971>
- Winters A.D., Romero R., Gervasi M.T., Gomez-Lopez N., Tran M.R., Garcia-Flores V., Pacora P., Jung E., Hassan S.S., Hsu C.D., Theis K.R. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci. Rep.* 2019;9:9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
- Parratt J.R., Taggart M.J., Wray S. Functional effects of intracellular pH alteration in the human uterus: simultaneous measurements of pH and force in Reproduction. *J. Reprod. Fertil.* 1995;105(1):71-75. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1050071>
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 472 с.
- Duff P., Gibbs R.S., Blanco J.D., St Clair P.J. Endometrial culture techniques in puerperal patients. *Obstet. Gynecol.* 1983;61(2):217-222.
- Eisenhofer R., Minich J.J., Marotz C., Cooper A., Knight R., Weyrich L.S. Contamination in low microbial biomass microbiome studies: Issues and Recommendations. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):105-117. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.11.003>
- Glassing A., Dowd S.E., Galanduk S., Davis B., Chiodini R.J. Inherent bacterial DNA contamination of extraction and sequencing reagents may affect interpretation of microbiota in low bacterial biomass samples. *Gut. Pathog.* 2016;26(8):24. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0103-7>
- Winters A.D., Romero R., Gervasi M.T., Gomez-Lopez N., Tran M.R., Garcia-Flores V., Pacora P., Jung E., Hassan S.S., Hsu C.D., Theis K.R. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci. Rep.* 2019;9(1):9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
- Riganelli L., Iebba V., Piccioni M., Illuminati I., Bonfiglio G., Neroni B., Calvo L., Gagliardi A., Levvero M., Merlino L., Mariani M., Capri O., Pietrangeli D., Schippa S., Guerrieri F. Structural Variations of Vaginal and Endometrial Microbiota: Hints on Female Infertility. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:350. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00350>
- Jin H., Hu G., Sun C., Duan Y., Zhang Z., Liu Z., Zhao X.M., Chen W.H. mBodyMap: a curated database for microbes across human body and their associations with health and diseases. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D808-D816. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab973>
- Fredricks D.N. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe.* 2011;17(4):191-195. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.01.001>
- Heng L., Gao Y., Xia Q., Wang H., Xie X., Liu Y., Shang H., Diao Y. Reproductive tract microbiota of women in childbearing age shifts upon gynecological infections and menstrual cycle. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):252. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02300-4>
- Khan K.N., Fujishita A., Masumoto H., Muto H., Kitajima M., Masuzaki H., Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;199:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>
- Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazán J., Alonso R., Alama P., Remohí J., Pellicer A., Ramon D., Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;215(6):684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
- Kyono K., Hashimoto T., Nagai Y., Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod. Med. Biol.* 2018;17(3):297-306. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12105>
- Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., Li F., Yu X., Feng Q., Wang Z., Xie H., Chen X., Zeng C., Wen B., Zeng L., Du H., Tang H., Xu C., Xia Y., Xia H., Yang H., Wang J., Wang J., Madsen L., Brix S., Kristiansen K., Xu X., Li J., Wu R., Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.* 2017;8(1):875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
- Sola-Leyva A., Andrés-León E., Molina N.M., Terron-Camero L.C., Plaza-Díaz J., Sáez-Lara M.J., Gonzalvo M.C., Sánchez R., Ruiz S., Martínez L., Altmäe S. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota. *Hum. Reprod.* 2021;36(4):1021-1031. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa372>
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L., Karlebach S., Gorle R., Russell J., Tacket C.O., Brotman R.M., Davis C.C., Ault K., Peralta L., Forney L.J. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108(Suppl 1):4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- Wang J., Li Z., Ma X., Du L., Jia Z., Cui X., Yu L., Yang J., Xiao L.,

- Zhang B., Fan H., Zhao F. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nat. Commun.* 2021;12(1):4191. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8>
35. Knight R., Vrbancac A., Taylor B.C., Aksenov A., Callewaert C., Debelius J., Gonzalez A., Kosciorek T., McCall L.L., McDonald D., Melnik A.V., Morton J.T., Navas J., Quinn R.A., Sanders J.G., Swafford A.D., Thompson L.R., Tripathi A., Xu Z.Z., Zaneveld J.R., Zhu Q., Caporaso J.G., Dorrestein P.C. Best practices for analysing microbiomes. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16(7):410-422. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9>
 36. Pollock J., Glendinning L., Wisedchanwet T., Watson M. The Madness of Microbiome: Attempting To Find Consensus “Best Practice” for 16S Microbiome Studies. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018;84(7):e02627-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02627-17>
 37. Kunz G., Beil D., Deiniger H., Einspanier A., Mall G., Leyendecker G. The uterine peristaltic pump – normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997;424:267-77. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-9_49
 38. Swidsinski A., Verstraeten H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>
 39. Svenstrup H.F., Fedder J., Abraham-Peskir J., Birkelund S., Christiansen G. *Mycoplasma genitalium* attaches to human spermatozoa. *Hum. Reprod.* 2003;18(10):2103-2109. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg392>
 40. Sparks R.A., Purrier B.G., Watt P.J., Elstein M. Bacteriological colonisation of uterine cavity: role of tailed intrauterine contraceptive device. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1981;282(6271):1189-1191. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6271.1189>
 41. Fardini Y., Chung P., Dumm R., Joshi N., Han Y.P.W. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infect. Immun.* 2010;78(4):1789-1796. <https://doi.org/10.1128/IAI.01395-09>
 42. Han Y.W., Redline R.W., Li M., Yin L., Hill G.B., McCormick T.S. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect. Immun.* 2004;72(4):2272-2279. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.4.2272-2279.2004>
 43. Swati P., Thomas B., Vahab S.A., Kapaettu S., Kushtagi P. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;285(3):613-619. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2012-9>
 44. Sola-Leyva A., Andrés-León E., Molina N.M., Terron-Camero L.C., Plaza-Díaz J., Sáez-Lara M.J., Gonzalvo M.C., Sánchez R., Ruiz S., Martínez L., Altmäe S. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota. *Hum. Reprod.* 2021;36(4):1021-1031. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa372>
 45. Vanstokstraeten R., Callewaert E., Blotwijk S., Rombauts E., Crombé F., Emmerechts K., Soetens O., Vandoorslaer K., De Geyter D., Allonsius C., Vander Donck L., Blockeel C., Wybo I., Piérard D., Demuyser T., Mackens S. Comparing Vaginal and Endometrial Microbiota Using Culturomics: Proof of Concept. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(6):5947. <https://doi.org/10.3390/ijms24065947>
 46. Khan K.N., Fujishita A., Masumoto H., Muto H., Kitajima M., Masuzaki H., Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;199:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>
 47. Wessels J.M., Domínguez M.A., Leyland N.A., Agarwal S.K., Foster W.G. Endometrial Microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. *Sci. Rep.* 2021;11:18877. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98380-3>
 48. Liu Y., Ko E.Y.-L., Wong K.K.-W., Chen X., Cheung W.-C., Law T.S.-M., Chung J.P.-W., Tsui S.K.-W., Li T.-C., Chim S.S.-C. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-Based method. *Fertil. Steril.* 2019;112:707-717. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015>
 49. Chen P., Chen P., Guo Y., Fang C., Li T. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial immune environment change in recurrent implantation failure. *Front. Immunol.* 2021;12:748447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748447>
 50. Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil. Steril.* 2018;110(3):337-343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.041>
 51. Pelzer E.S., Willner D., Buttini M., Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2018;111(6):933-943. <https://doi.org/10.1007/s10482-017-0992-6>
 52. Lu W., He F., Lin Z., Liu S., Tang L., Huang Y., Hu Z. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer. *Int. J. Cancer.* 2021;148(7):1708-1716. <https://doi.org/10.1002/ijc.33428>

References:

1. Boyson WA, Morris JA. Sterility of the uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;99(3):394-396. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)34549-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)34549-5)
2. Heinonen PK, Teisala K, Punnonen R, Miettinen A, Lehtinen M, Paavonen J. Anatomic sites of upper genital tract infection. *Obstet Gynecol.* 1985;66(3):384-390.
3. Eschenbach DA, Rosene K, Tompkins LS, Watkins H, Gravett MG. Endometrial cultures obtained by a triple-lumen method from afebrile and febrile postpartum women. *J Infect Dis.* 1986;153(6):10381045. <https://doi.org/10.1093/infdis/153.6.10385>
4. Hemsell DL, Obregon VL, Heard MC, Nobles BJ. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *J Reprod Med.* 1989;34(11):872-874.
5. Moller BR, Kristiansen FV, Thorsen P, Frost L, Mogensen SC. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74(3):216-219. <https://doi.org/10.3109/00016349509008942>
6. Hansen LK, Becher N, Bastholm S, Glavind J, Ramsing M, Kim CJ, Romero R, Jensen JS, Uldbjerg N. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):102-108. <https://doi.org/10.1111/aogs.12296>
7. Kunz G., Beil D., Deiniger H., Einspanier A., Mall G., Leyendecker G. The uterine peristaltic pump – normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol.* 1997;424:267-277. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-9_49
8. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN, Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:611.e1-611.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>
9. Franasia JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, Treff NR, Scott RT. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(1):129-136. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>
10. Verstraeten H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, Verhelst R, De Sutter P, Pieper DH, Van De Wiele T. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016;4:e1602. <https://doi.org/10.7717/peerj.1602>
11. Molina NM, Sola-Leyva A., Haahr T, Aghajanova L, Laudanski P, Castilla JA, Altmäe S. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. *Hum Reprod.* 2021;36(4):859-879. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab009>
12. Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almaza'n J, Alonso R, Alama' P, Remoh' J, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantationsuccess or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
13. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol.* 2019;18:72-82. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12250>
14. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum

- along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8:875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
15. Liu Y, Wong KK, Ko EY, Chen X, Huang J, Tsui SK, Li TC, Chim SS. Systematic Comparison of Bacterial Colonization of Endometrial Tissue and Fluid Samples in Recurrent Miscarriage Patients: Implications for Future Endometrial Microbiome Studies. *Clin Chem.* 2018;64(12):1743-1752. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.289306>
16. Leoni C, Ceci O, Manzari C, Fosso B, Volpicella M, Ferrari A, Fiorella P, Pesole G, Cicinelli E, Ceci LR. Human Endometrial Microbiota at Term of Normal Pregnancies. *Genes.* 2019;10(12):971. <https://doi.org/10.3390/genes10120971>
17. Winters AD, Romero R, Gervasi MT, Gomez-Lopez N, Tran MR, Garcia-Flores V, Pacora P, Jung E, Hassan SS, Hsu CD, Theis KR. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep.* 2019;9:9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
18. Parratt JR, Taggart MJ, Wray S. Functional effects of intracellular pH alteration in the human uterus: simultaneous measurements of pH and force in Reproduction. *J. Reprod. Fertil.* 1995;105(1):71-75. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1050071>
19. Kira EF. Bakterial'nyy vaginoz. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. (In Russ).
20. Duff P, Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ. Endometrial culture techniques in puerperal patients. *Obstet Gynecol.* 1983;61(2):217-22.
21. Eisenhofer R, Minich JJ, Marotz C, Cooper A, Knight R, Weyrich LS. Contamination in low microbial biomass microbiome studies: Issues and Recommendations. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):105-117. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.11.003>
22. Glassing A, Dowd SE, Galandiuk S, Davis B, Chiodini RJ. Inherent bacterial DNA contamination of extraction and sequencing reagents may affect interpretation of microbiota in low bacterial biomass samples. *Gut Pathog.* 2016;26(8):24. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0103-7>
23. Winters AD, Romero R, Gervasi MT, Gomez-Lopez N, Tran MR, Garcia-Flores V, Pacora P, Jung E, Hassan SS, Hsu CD, Theis KR. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep.* 2019;9(1):9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
24. Riganelli L, Iebba V, Piccioni M, Illuminati I, Bonfiglio G, Neroni B, Calvo L, Gagliardi A, Levrero M, Merlino L, Mariani M, Capri O, Pietrangeli D, Schippa S, Guerrieri F. Structural Variations of Vaginal and Endometrial Microbiota: Hints on Female Infertility. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:350. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00350>
25. Jin H, Hu G, Sun C, Duan Y, Zhang Z, Liu Z, Zhao XM, Chen WH. mBodyMap: a curated database for microbes across human body and their associations with health and diseases. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D808-D816. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab973>
26. Fredricks DN. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe.* 2011;17(4):191-5. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.01.001>
27. Heng L, Gao Y, Xia Q, Wang H, Xie X, Liu Y, Shang H, Diao Y. Reproductive tract microbiota of women in childbearing age shifts upon gynecological infections and menstrual cycle. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):252. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02300-4>
28. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>
29. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
30. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol.* 2018;17(3):297-306. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12105>
31. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8(1):875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
32. Sola-Leyva A, Andrés-León E, Molina NM, Terron-Camero LC, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gonzalvo MC, Sánchez R, Ruiz S, Martínez L, Altmäe S. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1021-1031. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa372>
33. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(Suppl 1):4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
34. Wang J, Li Z, Ma X, Du L, Jia Z, Cui X, Yu L, Yang J, Xiao L, Zhang B, Fan H, Zhao F. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nat Commun.* 2021;12(1):4191. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8>
35. Knight R, Vrbanc A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C, Debelius J, Gonzalez A, Kosciorek T, McCall LI, McDonald D, Melnik AV, Morton JT, Navas J, Quinn RA, Sanders JG, Swafford AD, Thompson LR, Tripathi A, Xu ZZ, Zaneveld JR, Zhu Q, Caporaso JG, Dorrestein PC. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(7):410-422. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9>
36. Pollock J, Glendinning L, Wisedchanwet T, Watson M. The Madness of Microbiome: Attempting To Find Consensus "Best Practice" for 16S Microbiome Studies. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(7):e02627-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02627-17>
37. Kunz G, Beil D, Deiniger H, Einspanier A, Mall G, Leyendecker G. The uterine peristaltic pump – normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol.* 1997;424:267-277. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-9_49
38. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>
39. Svenstrup HF, Fedder J, Abraham-Peskir J, Birkelund S, Christiansen G. Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2003;18(10):2103-2109. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg392>
40. Sparks RA, Purrier BG, Watt PJ, Elstein M. Bacteriological colonisation of uterine cavity: role of tailed intrauterine contraceptive device. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6271):1189-1191. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6271.1189>
41. Fardini Y, Chung P, Dumm R, Joshi N, Han YPW. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infect Immun.* 2010;78(4):1789-1796. <https://doi.org/10.1128/IAI.01395-09>
42. Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB, McCormick TS. Fusobacterium nucleatum induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun.* 2004;72(4):2272-2279. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.4.2272-2279.2004>
43. Swati P, Thomas B, Vahab SA, Kapaettu S, Kushtagi P. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):613-619. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2012-9>
44. Sola-Leyva A, Andrés-León E, Molina NM, Terron-Camero LC, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gonzalvo MC, Sánchez R, Ruiz S, Martínez L, Altmäe S. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1021-31. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa372>
45. Vanstokstraeten R, Callewaert E, Blotwijk S, Rombauts E, Crombé F, Emmerechts K, Soetens O, Vandoorslaer K, De Geyter D, Allonsius C, Vander Donck L, Blockeel C, Wybo I, Piérard D, Demuyser T, Mackens S. Comparing Vaginal and Endometrial Microbiota Using Culturomics: Proof of Concept. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5947. <https://doi.org/10.3390/ijms24065947>
46. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* 2016;199:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>
47. Wessels JM, Domínguez MA, Leyland NA, Agarwal SK, Foster WG.

- Endometrial Microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. *Sci Rep.* 2021;11:18877. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98380-3>
48. Liu Y, Ko EY-L, Wong KK-W, Chen X, Cheung W-C, Law TS-M, Chung JP-W, Tsui SK-W, Li T-C, Chim SS-C. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-Based method. *Fertil Steril.* 2019;112:707-717. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015>
49. Chen P, Chen P, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial immune environment change in recurrent implantation failure. *Front Immunol.* 2021;12:748447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748447>
50. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril.* 2018;110(3):337-343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.041>
51. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2018;111(6):933-943. <https://doi.org/10.1007/s10482-017-0992-6>
52. Lu W, He F, Lin Z, Liu S, Tang L, Huang Y, Hu Z. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer. *Int J Cancer.* 2021;148(7):1708-1716. <https://doi.org/10.1002/ijc.33428>

Сведения об авторах

Головешкина Елена Николаевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Вклад в статью: общая концепция и написание обзора.
ORCID: 0000-0002-0536-2874

Скачкова Татьяна Сергеевна, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Вклад в статью: подготовка и редактирование статьи.
ORCID: 0000-0003-1924-6521

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательной версии публикации.
ORCID: 0000-0003-4228-9044

Статья поступила: 20.08.2023 г.

Принята в печать: 29.02.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

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

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0536-2874

Dr. Tatiana S. Skachkova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-1924-6521

Prof. Vasilij G. Akimkin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-4228-9044

Received: 20.08.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.34-008.87-07-06:616.34-006.6

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-112-123>

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

ШУМИЛОВА В. Н.^{1*}, ГОНЧАРОВ А. Е.^{2,1}, ЛАТАРИЯ Э. Л.¹, АСЛАНОВ Б. И.¹¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных форм онкологической патологии в мире. Целью настоящего обзора литературы является оценка роли микроорганизмов в развитии рака толстой кишки. В статье также обсуждаются возможности использования обнаружения отдельных таксонов микроорганизмов в качестве биомаркеров для скрининга колоректального рака. При развитии рака устанавливается сложное взаимодействие между микробиомом кишечника, микроокружением опухоли и иммунной системой. Фекальный микробиом у пациентов с КРР характеризуется изменениями таксономического состава со снижением представленности микроорганизмов с протективными функциями (*Clostridiales*, *Roseburia*, *Feacalibacterium*) наряду с повышенным содержанием потенциально канцерогенных таксонов (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Escherichia*, *Porphyromonas*, *Prevotella nigrescens*, *Thermanaerovibrio acidaminovorans*). Результаты последних исследований с использованием мета-

геномного секвенирования образцов кала, биоптатов опухолей свидетельствуют о повышенной представленности бактерий – патобионтов ротовой полости в составе кишечного микробиома у пациентов с КРР по сравнению с контрольной группой, что может указывать на их потенциальную этиологическую роль в развитии КРР. Обнаружение вышеуказанных таксонов может использоваться для дифференциации лиц с раком толстой кишки от здоровых лиц.

Перспективы дальнейших исследований связаны с выявлением и подтверждением в проспективных эпидемиологических исследованиях микробных маркеров КРР, применимых для неинвазивного метода скрининга данной патологии.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, биомаркер, микробиом, высокопроизводительное секвенирование.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Шумилова В. Н., Гончаров А.Е., Латария Э. Л., Асланов Б. И. Роль кишечной микробиоты в диагностике колоректального рака. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 112-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-112-123>

*Корреспонденцию адресовать:

Шумилова Виктория Николаевна, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, E-mail: tori.lovass@gmail.com
© Шумилова В. Н. и др.

REVIEW ARTICLE

THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER

VICTORIA N. SHUMILOVA^{1*}, ARTEMIY E. GONCHAROV^{2,1}, ELGUDZHA L. LATARIYA¹, BATYRBEK I. ASLANOV¹¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumours, which development significantly depends on the role of gut microbiota. Here we discuss the possibilities of using individual microorganisms as biomarkers for CRC screening. During the tumorigenesis, a complex interaction is established between the gut microbiome, the tumor microenvironment and the immune system. The composition of the fecal microbiome in patients with CRC is characterised by reduced numbers of protective microorganisms (*Clostridiales*, *Roseburia*, *Feecalibacterium*) and increased diversity of potentially carcinogenic taxa (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Escherichia*, *Porphyromonas*, *Prevotella nigrescens*, *Thermanaerovibrio acidaminovorans*). Recent metagenomic studies of

stool samples and tumor biopsies indicate an increased representation of oral pathogenic bacteria in the intestinal microbiome in patients with CRC as compared to the control group, suggesting their potential causative role in CRC. The detection of the abovementioned taxa can be used to differentiate individuals with CRC from healthy individuals. Prospects for further research are associated with the identification of microbial CRC markers in prospective epidemiological studies and their applications for non-invasive screening of CRC.

Keywords: colorectal cancer, screening, biomarkers, microbiome, next generation sequencing.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Victoria N. Shumilova, Artemiy E. Goncharov, Elgudza L. Latariya, Batyrbek I. Aslanov. The role of the gut microbiota in the development of colorectal cancer. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 112-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-112-123>

*Corresponding author:

Dr. Victoria N. Shumilova, 41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation, E-mail: tori.lovass@gmail.com
© Victoria N. Shumilova, et al.

Введение

По данным анализа заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями (ЗНО) и смертности от них в 2021 г., показатель заболеваемости ЗНО ободочной кишки составил 28,21 на 100 тыс. населения, ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса – 20,46 на 100 тыс. населения [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, рак толстой кишки является третьим наиболее часто диагностируемым раком у мужчин и вторым у женщин: на него приходится почти 1,4 миллиона новых случаев ежегодно во всем мире [2]. По опубликованным в 2020 г. данным, заболеваемость и смертность от колоректального рака (КРР) в Китае занимают третье и пятое место соответственно среди ЗНО [3]. На сегодняшний день 5-летняя относительная выживаемость варьируется от ~90% для пациентов, у которых диагностирована локализованная стадия КРР, до 10% для пациентов с метастазами, что подчеркивает важность раннего обнаружения [4]. Наиболее эффективным методом предотвращения развития КРР является скрининг.

Согласно заявлению Международного консорциума о роли микробиома в канцерогенезе,

в настоящее время неясно, является ли измененная структура сообщества микроорганизмов фактором риска развития КРР или развивается вторично по отношению к микроокружению опухоли [5]. В отличие от наследуемого человеческого генома, микробиом является приобретенным, динамически изменяющимся на протяжении жизни и содержит от 10 до 20 миллионов неповторяющихся генов [6]. Микробиота кишечника состоит из 4 основных групп бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [7]. Относительная численность микробиома кишечника человека отличает лиц со здоровой толстой кишкой от людей с аденомами и карциномами [8]. По данным секвенирования было обнаружено, что образцы биопсии слизистой оболочки от пациентов с аденомами содержали большее количество бактерий по сравнению со здоровыми пациентами [9]. Исследования показали, что микробиом КРР отличается измененной структурой сообщества с низким содержанием потенциально защитных таксонов (*Clostridiales*, *Roseburia*, *Feecalibacterium* [8, 10, 11], *Prevotella copri* [12,13]) и повышенным содержанием таксонов с потенциально проканцерогенными свойствами (*Bacteroides* (*Bacteroides caccae*, *Bacteroides nordii*, *Bacteroides fragilis*

[14]), *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Escherichia*, *Porphyromonas* [15, 16], *Prevotella nigrescens* [12], *Thermanaerovibrio acidaminovorans* [17]). В исследовании выявлены большие изменения в опухолевой среде: истощение бактерий типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, в первую очередь – порядка *Clostridiales* [11].

По результатам исследования, у пациентов с КРР снижено разнообразие микробного сообщества ($p = 0,02$), были обнаружены низкая относительная численность *Clostridia* и повышенная численность *Fusobacterium* (ОШ: 4,11; 95% ДИ: 1,62–10,47, $p < 0,001$), *Atopobium* (ОШ= 14,36, 95% ДИ: 2,78–74,30, $p < 0,001$) и *Porphyromonas* (ОШ: 5,17; 95% ДИ: 1,75–15,25, $p < 0,001$) [10]. Однако, по данным метагеномного секвенирования образцов фекалий, обнаружена повышенная численность микроорганизмов, ранее известных, как резидентная микрофлора ротовой полости, у пациентов с КРР по сравнению с контрольной группой (мета-анализ $\mu = 0,23$, 95% ДИ [0,07, 0,39], $p = 0,003$) [18]. Микробное сообщество, обнаруженное в образцах биопсийного материала опухоли КРР, было идентично микроорганизмам, обнаруженным в мазках из ротовой полости (*Porphyromonas*, *Parvimonas* и *Fusobacterium*), которые отрицательно коррелировали с содержанием *Lachnospiraceae* ($p < 0,01$) в толстой кишке [19]. Было идентифицировано несколько видов маркеров КРР: *Fusobacterium nucleatum*, *Solobacterium moorei*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus stomatis* и *Parvimonas ssp.* [18, 20].

По данным ряда исследований, выявлены представители микробиома кишечника, которые отличают пациентов с КРР от здоровых людей и являются многообещающими биомаркерами для скрининга КРР (таблица 1).

Porphyromonas gingivalis является анаэробной бактерией полости рта, вызывающей хронический пародонтит [21, 22]. *P. gingivalis* продуцирует факторы вирулентности (короткоцепочные жирные кислоты, а именно – масляную кислоту), которые индуцируют молекулярные и клеточные компоненты иммунного ответа хозяина [23]. Клинические исследования показали, что *P. gingivalis* присутствует в злокачественном эпителии полости рта, что указывает на потенциальную связь между *P. gingivalis* и плоскоклеточным раком десны [24]. При анализе микробиома в биопленках полости рта у 156 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода было обнаружено, что обилие *P. gingivalis* связано с повы-

шенным риском развития рака пищевода, также наличие *P. gingivalis* связано с поздними клиническими стадиями и плохим прогнозом [25]. Известно, что *P. gingivalis* способствует прогрессированию опухоли, регулируя иммунное микроокружение, способствует пролиферации, инвазии и метастазированию пораженных клеток путем активации эпителиально-мезенхимального перехода и усиления регуляции экспрессии матриксных металлопротеиназ [26]. В ходе национального исследования состояния здоровья и питания выявлено, что пациенты с заболеваниями пародонта имели повышенный риск смерти, связанной с КРР (ОР = 3,58; 95% ДИ = 1,15–11,16), и высокий уровень IgG *P. gingivalis* в сыворотке ($p = 0,06$) связан с повышенной смертностью от рака пищеварительного тракта [27].

Fusobacterium nucleatum является грамотрицательным анаэробным условно-патогенным микроорганизмом из семейства *Bacteroidaceae*, преобладающим микроорганизмом в периодонте. Известно, что *F. nucleatum* связан с развитием плоскоклеточного рака полости рта. *F. nucleatum* может образовывать биопленки с другими оральными микробами посредством адгезии, что необходимо для поддержания нормального состояния полости рта [28]. *F. nucleatum* обладает свойствами коагрегации, что позволяет транспортировать пародонтопатогенные бактерии [29]. Обнаружено, что *F. nucleatum* в тканях кишечника положительно коррелирует с известным анаэробом ротовой полости *Parvimonas*, найденным в фекалиях [30]. Для стимуляции пролиферации *F. nucleatum* прикрепляется к опухоли при помощи поверхностных адгезинов Fap2 и FadA [31]. Было замечено, что взаимодействие FadA на *F. nucleatum* с E-кадгерином на клетках КРР активирует путь NF- κ B, заставляя опухолевые клетки секретировать провоспалительные цитокины IL-6, IL-8 и TNF- α [32]. Авторами обнаружено, что *F. nucleatum* может стимулировать клетки к выработке активных форм кислорода, усиливая экспрессию провоспалительных факторов, и может усиливать высвобождение воспалительных факторов иммунными клетками для создания провоспалительной микросреды, способствующей онкогенезу [33]. Взаимодействие *F. nucleatum* и *P. gingivalis* способствует прогрессированию опухоли путем стимулирования миграции первичных эпителиальных клеток человека [34]. Геномный анализ микробиома колоректальных карцином показывает значительное обогащение видов *Fusobacterium*, особенно фило типов с наиболь-

№	Метод исследования Diagnostic approaches	Материал Biomaterial	Микроорганизмы с высокой представленностью в груп- пе пациентов с колорек- тальным раком Microorganisms frequently found in the gut of patients with colorectal cancer	Микроорганизмы с низкой представленностью в груп- пе пациентов с колорек- тальным раком Microorganisms infrequently found in the gut of patients with colorectal cancer	Источ- ник Source
1	Секвенирование на платформе Illumina MiSeq Personal Sequencing System, Illumina MiSeq Personal Sequencing System	Фекалии Faeces	<i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Phascolarctobacterium</i>	<i>Bacteroides</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Clostridiales</i>	[8]
2	Секвенирование по технологии 454 FLX Titanium Sequencing, 454 FLX Titanium	Биопсийный мате- риал нормальной слизистой оболоч- ки прямой кишки в областях ~ 10–12 см от анального края Rectal mucosa	*у пациентов с аденомами: На уровне типа: <i>TM7</i> , <i>Cyanobacteria</i> и <i>Verrucomicrobia</i> ; На уровне рода: <i>Acidovorax</i> , <i>Aquabacterium</i> , <i>Cloacibacterium</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> и <i>Pseudomonas</i>	<i>Streptococcus</i>	[9]
3	Секвенирование по технологии 454 FLX Sequencing, 454 FLX Titanium	Фекалии Faeces	<i>Fusobacterium</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Porphyromonas</i> ,	<i>Clostridia</i>	[10]
4	Секвенирование Sequencing	Фекалии Faeces	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas</i> <i>asaccharolytica</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Alistipes finegoldii</i> , <i>Thermanaerovibrio</i> <i>acidaminovorans</i>	<i>Clostridium butyricum</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus thermophiles</i> , <i>Carnobacterium</i> <i>maltaromaticum</i> , <i>Lactobacillus gallinarum</i>	[17]
5	Количественная ПЦР Quantitative polymerase chain reaction	Фекалии Faeces	<i>Streptococcus gallolyticus</i> <i>subsp. gallolyticus</i> , <i>островки</i> <i>pks</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. micra</i> , *у пациентов с аденомой на ранней стадии – энтеро- токсигенные <i>B. fragilis</i>	-	[42]
6	Секвенирование Illumina HiSeq 2000 Sequencing, Illumina HiSeq 2000	Фекалии Faeces	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Solobacterium moorei</i>	-	[47]
7	sRNA-Seq	Фекалии Faeces	<i>Alistipes putredinis</i> , <i>Porphyromonas</i> <i>asaccharolytica</i> (<i>P</i> <0,0001) <i>F. nucleatum</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>B. fragilis</i> ,	-	[48]
8	Секвенирование HiSeq2500 (Illumina) Sequencing, Illumina HiSeq2500	Фекалии Faeces	<i>Escherichia coli</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Solobacterium moorei</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	[49]
9	454 Life Sciences GS FLX Sequencing, 454 Life Sciences GS FLX	Фекалии Faeces	<i>Akkermansia muciniphila</i>	-	[50]
10	Секвенирование на платформе Illumina HiSeq 2000/2500 Sequencing, Illumina HiSeq 2000/2500	Фекалии Faeces	<i>Fusobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> (2 подвуда: <i>F. nucleatum</i> <i>vincentii</i> и <i>F. nucleatum</i> <i>animalis</i>), <i>Porphyromonas</i> <i>asaccharolytica</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i>	<i>Actinobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Eubacterium spp. rectale</i> and <i>eligens</i> , <i>Streptococcus</i> <i>salivarius</i>	[57]

Таблица 1.
Базовые характери-
стики и оценка ка-
чества включенных
исследований

Table 1.
Basic characteristics
and quality assess-
ment of the included
studies

шим сходством с *F. nucleatum*, *F. mortiferum*, *F. perforans* и *F. necrophorum* [11]. Авторы выявили, что *Fusobacterium* начинают накапливаться на ранних стадиях онкогенеза: был обогащен в образцах биопсии у пациентов с аденомой толстой кишки по сравнению с окружающей тканью ($p < 0,004$) [32]. Дополнительно авторами Yachida S. et al. отмечено повышение содержания *F. nucleatum* от внутрислизистой карциномы до поздних стадий ($p < 0,005$) [35]. В исследовании не было выявлено значительных различий в уровнях *F. nucleatum* в зависимости от локализации рака, стадии опухоли, статуса мутации для KRAS (Kirsten RAt Sarcoma) и BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1). Однако в течение 3–5-летнего периода наблюдения медиана выживаемости у пациентов с высоким содержанием *F. nucleatum* составляла 2 года, по сравнению медианой выживаемости более 3 лет у пациентов с низким содержанием *F. nucleatum* [36]. Авторами исследования подтверждена инвазивность *F. nucleatum* путем получения сходства *F. nucleatum*, выделенной из замороженного образца опухоли, с ранее культивированным изолятом из биоптата слизистой оболочки кишечника. Авторы наблюдали положительную связь численности *Fusobacterium* с метастазированием в регионарные лимфатические узлы ($p = 0,0035$) [37].

Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus

Впервые о связи *S. gallolyticus subsp. gallolyticus*, упомянутым как *Streptococcus bovis buomuna I*, с раком толстой кишки было сообщено в 1951 году [38]. Была предложена реклассификация группы бактерий, принадлежащих к стрептококкам группы D, на основе последовательности гена марганец-зависимой супероксиддисмутазы (*sodA*) [39]. В настоящее время *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* подразделяется на 3 подвида – *subsp. gallolyticus*, *subsp. pasteurianus* и *subsp. macedonicus*. Только *subsp. gallolyticus* ассоциируется с колоректальным раком. По результатам культуральных методов исследования, кишечное носительство *S. gallolyticus* у людей составляет от 2,5% до 15% [40]. Исследование образцов кала от 99 здоровых добровольцев в Германии с использованием метода ПЦР в режиме реального времени указывает на высокий уровень распространенности *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* (62,5%) [41]. Распространенность *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* значительно выше в группе колоректального рака: частота обнаружения не отлича-

ется в образцах колоректальных аденом (7/23; 30,4%), но значительно увеличивается ($p = 0,02$) в образцах колоректального рака на всех стадиях (41/81, 50,6%) по сравнению с контрольной группой (36/110, 32,5%) [42]. Высокая распространенность *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* была подтверждена среди иранских пациентов с КРР (65): у 39 (60%) пациентов был положительный результат на *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* ($P = 0,006$), тогда как у 33 здоровых лиц из 111 (29,7%) был положительный результат на *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* ($p > 0,05$) [43].

Бактерии, продуцирующие колибактин

Колибактин – генотоксин, вызывающий двухцепочечные разрывы ДНК в эукариотических клетках. Он синтезируется сборочной линией нерибосомной поликетидсинтазы (*pks*), состоящей из 19 генов (от *clbA* до *clbS*), расположенных на геномном острове размером 54 т.п.н. [44]. Островок *pks* присутствует в *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter koseri*, *gynne B1* и *B2 E. coli*. Авторами исследования был обнаружен ген *clbN*, используемого в качестве маркера 3'-области островка *pks*, с более высокой распространенностью в группе КРР (49,4%), по сравнению с контрольной группой (24%, $p < 0,005$) и с группой колоректальных аденом (30,4%, $p < 0,01$) [41]. Бактериальные биопленки, состоящие из *E. coli* (*pks*+) и *ETBF* (*Enterotoxigenic B. fragilis*), обнаруживаются в слизистой оболочке пациентов с семейным аденоматозным полипозом, синергетический эффект двух токсинов (*bft* и *pks*) способствует развитию опухоли толстой кишки [45].

Bacteroides fragilis относится к *Bacteroidetes*, основному типу микробиоты кишечника человека. *Bacteroides fragilis* считается комменсальной бактерией, тогда как энтеротоксигенная *B. fragilis*, синтезирующая фрагилизин (*bft*), тесно связана с колоректальным раком. *ETBF* представляет собой кишечный патобионт, продуцирующий сильнодействующий токсин, который расщепляет белок Е-кадгерин, изменяя кишечный барьер и вызывая диарею. Изменение взаимодействий Е-кадгерин/бета-катенин активирует путь Wnt, ведущий к пролиферации клеток. Результаты исследования подтвердили гипотезу «*ETBF* - бактерия-водитель» [46], заключающуюся в инициации развития канцерогенеза бактериями-водителями, которые в ходе опухолевого процесса заменяются бактериями-пассажирами. Распространенность *ETBF* была сильно увеличена в группе колоректальных аденом (19/23 об-

разцах, $p = 0,02$), по сравнению с контрольной группой (48%) или группами колоректального рака (62%). На более поздних стадиях КРР отмечено уменьшение распространенности *ETBF*, что указывает на временную роль бактерии при переходе от аденомы к карциноме [42].

Parvimonas micra является грамположительным анаэробным кокком полости рта. По данным метагеномного профилирования фекальных микробиомов КРР, в разных этнических когортах *P. micra* представлен как новый бактериальный кандидат, участвующий в дисбактериозе, связанном с КРР. Отмечено взаимодействие между *P. micra* и *F. nucleatum*: *P. micra* за счет связывания с липополисахаридами грамотрицательных бактерий вызывает воспалительные реакции. Обогащение этими микроорганизмами начинается уже на II стадии КРР, что позволяет сделать предположение об их роли в прогрессировании КРР [47]. На видовом уровне наибольшей корреляцией с развитием КРР характеризовались *Porphyromonas asaccharolytica* ($p < 0,0001$) [48], однако не обнаружено существенных различий в частоте носительства *P. micra* в стуле у пациентов контрольной группы, у пациентов с колоректальной аденомой и колоректальным раком [42]. Авторы провели предварительный анализ при медиане наблюдения 29 месяцев и обнаружили четыре случая с рецидивом рака и пять случаев с аденомами: численность видов *Parvimonas* была значительно ниже в контроле, больше среди случаев без рецидива и очень высока в случаях с рецидивом рака ($p = 0,0003$) [49].

Распространенность бактерии *Akkermansia muciniphila* из рода *Verrucomicrobia*, ранее известной как представитель микробиоты толстой кишки, была выше в образцах стула у пациентов с КРР ($p < 0,01$), по сравнению с здоровыми участниками исследования [50, 51, 52]. Несмотря на то, что клинические исследования демонстрируют применение *Akkermansia muciniphila* в качестве пробиотика для лечения ожирения, метаболического синдрома [53, 54], эксперименты на мышинной модели показали, что *Akkermansia* с *Bacteroidales* играет роль в модулировании онкогенеза: расщепляет гликаны хозяина, а именно муцин, тем самым нарушается динамический баланс между секрецией и деградацией муцина, уменьшается толщина слоя кишечной слизи, приводя к воспалению кишечника [55, 56]. Связь *Akkermansia muciniphila* с развитием КРР требует дальнейшего изучения.

Авторы исследования выявили, что более 51% от общего числа классификационных моделей микробиома при КРР можно объяснить различиями в численности следующих видов: *Fusobacterium*, *Porphyromonas asaccharolytica* и *Peptostreptococcus stomatis*. Также отмечено, что данные виды коррелируют с прогрессированием КРР от раннего неопластического роста до поздних стадий метастазирования опухолей ($p < 0,001$), сильное обогащение у пациентов с КРР на ранней стадии по сравнению с контролем было очевидным для видов *Fusobacterium* и для *Peptostreptococcus stomatis* [57].

Авторы в 2020 г. идентифицировали маркер гена *Lachnoclostridium* sp., обозначенный как «m3». Ранее *Lachnoclostridium* sp. не был отнесен ни к одному известному виду на момент проведенного исследования в 2017 г. По данным секвенирования, «m3» представляет собой последовательность ДНК из 1935 п.н. [58]. Поскольку ДНК «m3» достаточно длинная и отличается от генов ДНК-полимеразы других микроорганизмов, с единственным специфическим попаданием в *Lachnoclostridium* sp. YL32 (идентификация 97%), авторы заключили, что бактерия-хозяин «m3» принадлежит к бактериальному роду *Lachnoclostridium*. *Lachnoclostridium* – это род высокополифилетического класса *Clostridia* с растущим числом новых видов, идентифицированных в микробиоте кишечника человека за последние годы, таких как *Lachnoclostridium* (*L. edouardi*, *L. pacaense* и *L. touaregense*). Распространенность данного биомаркера была значительно повышена у пациентов с КРР и аденомой по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Обилие «m3» не было связано с полом, стадией КРР, локализацией поражения или индексом массы тела.

По данным метагеномного исследования фекалий большой когорты пациентов, распространенность *Atopobium parvulum* и *Actinomyces odontolyticus*, одновременно встречающихся при внутрислизистых карциномах, была значительно повышена ($p < 0,005$) при множественных полипоидных аденомах и/или внутрислизистых карциномах [35]. Было показано, что *A. parvulum* представляет собой бактерию, продуцирующую H_2S , благодаря совместной встречаемости с *Streptococcus* у больных с воспалительным заболеванием кишечника [59]. *A. odontolyticus* часто присутствует в ротовой полости и желудочно-кишечном тракте здоровых людей и, в частности, один из преобладающих

видов *Actinomyces* в развитии биопленок на поверхности зубов [60].

Потенциальным кандидатом в маркеры для скрининга КРР является *Erysipelatoclostridium ramosum* [61], являющаяся оппортунистическим патогеном у пациентов с ослабленным иммунитетом [62]. Известно, что *E. ramosum* секретирует протеазы IgA человека, расщепляющие анти-микробные IgA [63].

Методы диагностики колоректального рака

Широко используемым методом неинвазивной диагностики КРР является фекальный иммунохимический тест (ФИТ). По данным мета-анализа 19 исследований, совокупная чувствительность и специфичность ФИТ для диагностики составляли 79% и 94% соответственно и сильно различались в различных исследованиях. Также ФИТ не чувствителен в отношении аденомы [64]. Чувствительность выявления КРР составила 92,3% при использовании ДНК-теста (количественные молекулярные анализы на мутации KRAS, аберрантное метилирование NDRG4 и BMP3 и β -актин) и 73,8% при тесте ФИТ ($p = 0,002$). Специфичность ДНК-тестирования и ФИТ составила 89,8% и 96,4% соответственно среди здоровых лиц по результатам колоноскопии ($p < 0,001$). ДНК-тестирование образцов кала выявило больше ложноположительных результатов, чем ФИТ [65].

В последнее десятилетие широко исследуется возможность использования микроорганизмов, ассоциированных с КРР, в качестве маркера для диагностики КРР как отдельно, так и совместно с ФИТ для повышения чувствительности теста.

По данным анализа 2889 образцов ФИТ положительных тестов от бессимптомных лиц и с помощью использования алгоритмов машинного обучения был создан двухфазный классификатор, обрабатывающий информацию: пол, возраст, концентрация гемоглобина в образце кала, содержание двух подмножеств четырех таксонов (первая фаза (КРР/не КРР): *Akkermansia* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides plebeius*; вторая фаза (клинически значимое поражение/нет поражения): *Negativibacillus* spp., *Bacteroides coprocola*, *Bacteroides caccae* Dorea formicigenerans). Данный классификатор разделяет образцы КРР на первом этапе и образцы клинически значимых поражений на втором этапе, авторы достигли 100% чувствительности для КРР и 98,46% – для

клинически значимых поражений, сократив на 20% необоснованные колоноскопии [51].

В выборке из 490 пациентов с помощью ФИТ выявлено 75% случаев рака со специфичностью 97,1%. Модель на основе микробиоты, содержащая 23 микроорганизма семейства *Ruminococcaceae*, семейства *Lachnospiraceae*, род *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Parabacteroides*, *Collinsella* и *Enterobacteriaceae*, выявила 91,7% случаев рака и 45,5% аденом, по сравнению с ФИТ – 75,0% и 15,7% соответственно. Из поражений толстой кишки, пропущенных при использовании ФИТ, модель выявила 70,0% случаев рака и 37,7% аденом [66].

Авторы исследования анализировали возможности скрининга на основании клинических данных (индекс массы тела, возраст, национальность) и данных секвенирования микробиома кишечника. Возраст, национальность и ИМТ были предикторами карциномы (AUC=0,798; 95% ДИ: 0,686–0,910; $p < 0,001$). Возраст, пол, национальность и микроорганизмы (*Lachnospiraceae*, *Bacteroides*, *Porphyromonadaceae*, *Bacteroides*, *Clostridium XVIII*) значительно улучшили способность различать здоровых и лиц с пораженной толстой кишкой (аденома или карцинома) (AUC = 0,936; 95% ДИ: 0,887–0,985; $p < 0,0001$) [8].

Авторы разработали диагностическую модель, состоящую из 4 бактериальных маркеров («m3», *F. nucleatum*, *Clostridium hathewayi*, *Bacteroides clarus*), демонстрирующую специфичность 80,2%, чувствительность 85,2% на двух независимых азиатских группах (274 КРР, 353 аденомы и 385 лиц из контрольной группы) [58].

Заключение

В настоящее время накоплен массив данных, как экспериментальных, так и клинических, об ассоциации отдельных компонентов микробиома кишечника с развитием колоректального рака. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств онкогенного действия бактерий отдельных таксонов, полученных в крупных проспективных эпидемиологических исследованиях, очевиден неслучайный характер взаимосвязи между изменениями микробиоты и развитием злокачественных опухолей. Потенциально онкогенные микробные сообщества могут быть выявлены культурально-независимыми методами, в частности методами метагеномного секвенирования, что создает дополнительные возможности использования микробных маркеров для неинвазивной диагностики КРР.

Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Wu C.X., Gu K., Gong Y.M., Zheng R., Wang S., Chen R., Zhang S., Shi Y., Wei W., Fu Ch., He J. Analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China. *China Oncology.* 2020;30(04):241-245. <https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.001>
4. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67(3):177-193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
5. Scott A.J., Alexander J.L., Merrifield C.A., Cunningham D., Jobin C., Brown R., Alverdy J., O'Keefe S.J., Gaskins H.R., Teare J., Yu J., Hughes D.J., Verstraeten H., Burton J., O'Toole P.W., Rosenberg D.W., Marchesi J.R., Kinross J.M. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut.* 2019;68(9):1624-1632. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318556>
6. Lloyd-Price J., Mahurkar A., Rahnava G., Crabtree J., Orvis J., Hall A.B., Brady A., Creasy H.H., McCracken C., Giglio M.G., McDonald D., Franzosa E.A., Knight R., White O., Huttenhower C. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature.* 2017;550(7674):61-66. <https://doi.org/10.1038/nature23889>
7. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2011;2:94. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>
8. Zackular J.P., Rogers M.A., Ruffin M.T., Schloss P.D. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2014;7(11):1112-1121. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129>
9. Sanapareddy N., Legge R.M., Jovov B., McCoy A., Bursal L., Araujo-Perez F., Randall T.A., Galanko J., Benson A., Sandler R.S., Rawls J.F., Abdo Z., Fodor A.A., Keku T.O. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J.* 2012;6(10):1858-1868. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.43>
10. Ahn J., Sinha R., Pei Z., Dominianni C., Wu J., Shi J., Goedert J.J., Hayes R.B., Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013;105(24):1907-1911. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt300>
11. Kostic A.D., Gevers D., Pedamallu C.S., Michaud M., Duke F., Earl A.M., Ojesina A.I., Jung J., Bass A.J., Tabernero J., Baselga J., Liu C., Shivdasani R.A., Ogino S., Birren B.W., Huttenhower C., Garrett W.S., Meyerson M. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22(2):292-298. <https://doi.org/10.1101/gr.126573.111>
12. Obuya S., Elkholy A., Avuthu N., Behring M., Bajpai P., Agarwal S., Kim H.G., El-Nikhely N., Akinyi P., Orwa J., Afaq F., Abdalla M., Michael A., Farouk M., Bateman L.B., Fouad M., Saleh M., Guda C., Manne U., Arafat W. A signature of *Prevotella copri* and *Faecalibacterium prausnitzii* depletion, and a link with bacterial glutamate degradation in the Kenyan colorectal cancer patients. *J. Gastrointest. Oncol.* 2022;13(5):2282-2292. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-116>
13. Zhou P., Yang D., Sun D., Zhou Y. Gut microbiome: New biomarkers in early screening of colorectal cancer. *J. Clin. Lab Anal.* 2022;36(5):e24359. <https://doi.org/10.1002/jcla.24359>
14. Obón-Santacana M., Mas-Lloret J., Bars-Cortina D., Criado-Mesas L., Carreras-Torres R., Díez-Villanueva A., Moratalla-Navarro F., Guinó E., Ibáñez-Sanz G., Rodríguez-Alonso L., Mulet-Margalef N., Mata A., García-Rodríguez A., Duell E.J., Pimenoff V.N., Moreno V. Meta-Analysis and Validation of a Colorectal Cancer Risk Prediction Model Using Deep Sequenced Fecal Metagenomes. *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4214. <https://doi.org/10.3390/cancers14174214>
15. Duvallet C., Gibbons S.M., Gurry T., Irizarry R.A., Alm E.J. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat. Commun.* 2017;8(1):1784. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01973-8>
16. Burns M.B., Lynch J., Starr T.K., Knights D., Blekhman R. Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment. *Genome Med.* 2015;7(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0177-8>
17. Dai Z., Coker O.O., Nakatsu G., Wu W.K.K., Zhao L., Chen Z., Chan F.K.L., Kristiansen K., Sung J.J.Y., Wong S.H., Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome.* 2018;6(1):70. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0451-2>
18. Thomas A.M., Manghi P., Asnicar F., Pasolli E., Armanini F., Zolfo M., Beghini F., Manara S., Karcher N., Pozzi C., Gandini S., Serrano D., Tarallo S., Francavilla A., Gallo G., Trompetto M., Ferrero G., Mizutani S., Shiroma H., Shiba S., Shibata T., Yachida S., Yamada T., Wirbel J., Schrotz-King P., Ulrich C.M., Brenner H., Arumugam M., Bork P., Zeller G., Cordero F., Dias-Neto E., Setubal J.C., Tett A., Pardini B., Rescigno M., Waldron L., Naccarati A., Segata N. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. *Nat. Med.* 2019;25(4):667-678. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0405-7>
19. Flemer B., Warren R.D., Barrett M.P., Cisek K., Das A., Jeffery I.B., Hurley E., O'Riordain M., Shanahan F., O'Toole P.W. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut.* 2018;67(8):1454-1463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314814>
20. Nakatsu G., Li X., Zhou H., Sheng J., Wong S.H., Wu W.K., Ng S.C., Tsoi H., Dong Y., Zhang N., He Y., Kang Q., Cao L., Wang K., Zhang J., Liang Q., Yu J., Sung J.J. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat. Commun.* 2015;6:8727. <https://doi.org/10.1038/ncomms9727>
21. Andrian E., Grenier D., Rouabhia M. *Porphyromonas gingivalis*-epithelial cell interactions in periodontitis. *J. Dent. Res.* 2006;85(5):392-403. <https://doi.org/10.1177/154405910608500502>
22. Hajishengallis G., Liang S., Payne M.A., Hashim A., Jotwani R., Eskandar M.A., McIntosh M.L., Alsam A., Kirkwood K.L., Lambris J.D., Darveau R.P., Curtis M.A. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe.* 2011;10(5):497-506. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.006>
23. Harris J.I., Russell R.R., Curtis M.A., Aduse-Opoku J., Taylor J.J. Molecular mediators of *Porphyromonas gingivalis*-induced T-cell apoptosis. *Oral Microbiol. Immunol.* 2002;17(4):224-230. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2002.170404.x>
24. Katz J., Onate M.D., Pauley K.M., Bhattacharyya I., Cha S. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Sci.* 2011;3(4):209-215. <https://doi.org/10.4248/IJOS11075>
25. Chen M.F., Lu M.S., Hsieh C.C., Chen W.C. *Porphyromonas gingivalis* promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell. Oncol. (Dordr).* 2021;44(2):373-384. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00573-x>
26. Li R., Xiao L., Gong T., Liu J., Li Y., Zhou X., Li Y., Zheng X. Role of oral microbiome in oral oncogenesis, tumor progression, and metastasis. *Mol. Oral Microbiol.* 2023;38(1):9-22. <https://doi.org/10.1111/omi.12403>
27. Ahn J., Segers S., Hayes R.B. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis.* 2012;33(5):1055-1058. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs112>
28. Zhang S., Li C., Liu J., Geng F., Shi X., Li Q., Lu Z., Pan Y. *Fusobacterium nucleatum* promotes epithelial-mesenchymal transition through regulation of the lncRNA MIR4435-2HG/miR-296-5p/Akt2/SNAI1 signaling pathway. *FEBS J.* 2020;287(18):4032-4047. <https://doi.org/10.1111/febs.15233>
29. Signat B., Roques C., Poulet P., Duffaut D. *Fusobacterium nucleatum* in periodontal health and disease. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2011;13(2):25-36.
30. Russo E., Gloria L.D., Nannini G., Meoni G., Niccolai E., Ringressi M.N., Baldi S., Fani R., Tenori L., Taddei A., Ramazzotti M., Amedei A. From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy. *Neoplasia.* 2023;40:100901. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100901>
31. Abed J., Emgård J.E., Zamir G., Faroja M., Almog G., Grenov A., Sol A., Naor R., Pikarsky E., Atlan K.A., Mellul A., Chaushu S., Manson A.L., Earl A.M., Ou N., Brennan C.A., Garrett W.S., Bachrach G. Fap2 Mediates *Fusobacterium nucleatum* Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):215-225. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.006>

- chom.2016.07.006
32. Kostic A.D., Chun E., Robertson L., Glickman J.N., Gallini C.A., Michaud M., Clancy T.E., Chung D.C., Lochhead P., Hold G.L., El-Omar E.M., Brenner D., Fuchs C.S., Meyerson M., Garrett W.S. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):207-215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>
33. Park S.R., Kim D.J., Han S.H., Kang M.J., Lee J.Y., Jeong Y.J., Lee S.J., Kim T.H., Ahn S.G., Yoon J.H., Park J.H. Diverse Toll-like receptors mediate cytokine production by Fusobacterium nucleatum and Aggregatibacter actinomycetemcomitans in macrophages. *Infect. Immun.* 2014;82(5):1914-1920. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-13>
34. Lee J., Roberts J.S., Atanasova K.R., Chowdhury N., Han K., Yilmaz Ö. Human Primary Epithelial Cells Acquire an Epithelial-Mesenchymal-Transition Phenotype during Long-Term Infection by the Oral Opportunistic Pathogen, *Porphyromonas gingivalis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:493. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00493>
35. Yachida S., Mizutani S., Shiroma H., Shiba S., Nakajima T., Sakamoto T., Watanabe H., Masuda K., Nishimoto Y., Kubo M., Hosoda F., Rokutan H., Matsumoto M., Takamaru H., Yamada M., Matsuda T., Iwasaki M., Yamaji T., Yachida T., Soga T., Kurokawa K., Toyoda A., Ogura Y., Hayashi T., Hatakeyama M., Nakagawa H., Saito Y., Fukuda S., Shibata T., Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat. Med.* 2019;25(6):968-976. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0458-7>
36. Flanagan L., Schmid J., Ebert M., Soucek P., Kunicka T., Liska V., Bruha J., Neary P., Dezeewu N., Tommasino M., Jenab M., Prehn J.H., Hughes D.J. Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014;33(8):1381-1390. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2081-3>
37. Castellari M., Warren R.L., Freeman J.D., Dreolini L., Krzywinski M., Strauss J., Barnes R., Watson P., Allen-Vercoe E., Moore R.A., Holt R.A. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22(2):299-306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
38. McCoy W.C., Mason J.M. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case. *J. Med. Assoc. State Ala.* 1951;21(6):162-166.
39. Poyart C., Quesne G., Trieu-Cuot P. Taxonomic dissection of the Streptococcus bovis group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (sodA) sequences: reclassification of 'Streptococcus infantarius subsp. coli' as Streptococcus lutetiensis sp. nov. and of Streptococcus bovis biotype 11.2 as Streptococcus pasteurianus sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2002;52(Pt 4):1247-1255. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-4-1247>
40. Sillanpää J., Nallapareddy S.R., Qin X., Singh K.V., Muzny D.M., Kovar C.L., Nazareth L.V., Gibbs R.A., Ferraro M.J., Steckelberg J.M., Weinstock G.M., Murray B.E. A collagen-binding adhesin, Acb, and ten other putative MSCRAMM and pilus family proteins of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus (Streptococcus bovis Group, biotype I). *J. Bacteriol.* 2009;191(21):6643-6653. <https://doi.org/10.1128/JB.00909-09>
41. Dumke J., Vollmer T., Akkermann O., Knabbe C., Dreier J. Case-control study: Determination of potential risk factors for the colonization of healthy volunteers with Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176515>
42. Périchon B., Lichtl-Häfele J., Bergsten E., Delage V., Trieu-Cuot P., Sansonetti P., Sobhani I., Dramsi S. Detection of Streptococcus gallolyticus and Four Other CRC-Associated Bacteria in Patient Stools Reveals a Potential "Driver" Role for Enterotoxigenic Bacteroides fragilis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:794391. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.794391>
43. Kamali N., Talebi Bezin Abadi A., Abadi B., Rahimi F., Forootan M. Identification of Streptococcus gallolyticus in tumor samples of Iranian patients diagnosed with colorectal cancer. *BMC Res. Notes.* 2022;15(1):316. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06207-9>
44. Johnson J.R., Johnston B., Kuskowski M.A., Nougayre J.P., Oswald E. Molecular epidemiology and phylogenetic distribution of the Escherichia coli pks genomic island. *J. Clin. Microbiol.* 2008;46(12):3906-3911. <https://doi.org/10.1128/JCM.00949-08>
45. Dejea C.M., Fathi P., Craig J.M., Boleij A., Taddese R., Geis A.L., Wu X., DeStefano Shields C.E., Hechenbleikner E.M., Huso D.L., Anders R.A., Giardiello F.M., Wick E.C., Wang H., Wu S., Pardoll D.M., Housseau F., Sears C.L. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science.* 2018;359(6375):592-597. <https://doi.org/10.1126/science.aah3648>
46. Tjalsma H., Boleij A., Marchesi J.R., Dutilh B.E. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012;10(8):575-582. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2819>
47. Yu J., Feng Q., Wong S.H., Zhang D., Liang Q.Y., Qin Y., Tang L., Zhao H., Stenvang J., Li Y., Wang X., Xu X., Chen N., Wu W.K., Al-Aama J., Nielsen H.J., Küllerich P., Jensen B.A., Yau T.O., Lan Z., Jia H., Li J., Xiao L., Lam T.Y., Ng S.C., Cheng A.S., Wong V.W., Chan F.K., Xu X., Yang H., Madsen L., Datz C., Tilg H., Wang J., Brünner N., Kristiansen K., Arumugam M., Sung J.J., Wang J. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut.* 2017;66(1):70-78. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309800>
48. Tarallo S., Ferrero G., Gallo G., Francavilla A., Clerico G., Realis Luc A., Manghi P., Thomas A.M., Vineis P., Segata N., Pardini B., Naccarati A., Cordero F. Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. *mSystems.* 2019;4(5):e00289-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00289-19>
49. Serrano D., Pozzi C., Guglietta S., Fosso B., Suppa M., Gnagnarella P., Corso F., Bellerba F., Macis D., Aristarco V., Manghi P., Segata N., Trovato C., Zampino M.G., Marzano M., Bonanni B., Rescigno M., Gandini S. Serrano D., Pozzi C., Guglietta S., Fosso B., Suppa M., Gnagnarella P., Corso F., Bellerba F., Macis D., Aristarco V., Manghi P., Segata N., Trovato C., Zampino M.G., Marzano M., Bonanni B., Rescigno M., Gandini S. Microbiome as Mediator of Diet on Colorectal Cancer Risk: The Role of Vitamin D, Markers of Inflammation and Adipokines. *Nutrients.* 2021;13(2):363. <https://doi.org/10.3390/nu13020363>
50. Weir T.L., Manter D.K., Sheflin A.M., Barnett B.A., Heuberger A.L., Ryan E.P. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PLoS One.* 2013;8(8):e70803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070803>
51. Khannous-Lleiffe O., Willis J.R., Saus E., Moreno V., Castellví-Bel S., Gabaldón T., On Behalf Of The Criperv Consortium. Microbiome Profiling from Fecal Immunochemical Test Reveals Microbial Signatures with Potential for Colorectal Cancer Screening. *Cancers (Basel).* 2022;15(1):120. <https://doi.org/10.3390/cancers15010120>
52. Mira-Pascual L., Cabrera-Rubio R., Ocon S., Costales P., Parra A., Suarez A., Moris F., Rodrigo L., Mira A., Collado M.C. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J. Gastroenterol.* 2015;50(2):167-179. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0963-x>
53. Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S., Falony G., Raes J., Maiter D., Delzenne N.M., de Barsey M., Loumaye A., Hermans M.P., Thissen J.P., de Vos W.M., Cani P.D. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat. Med.* 2019;25(7):1096-1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
54. Depommier C., Everard A., Druart C., Maiter D., Thissen J.P., Loumaye A., Hermans M.P., Delzenne N.M., de Vos W.M., Cani P.D. Serum metabolite profiling yields insights into health promoting effect of A. muciniphila in human volunteers with a metabolic syndrome. *Gut. Microbes.* 2021;13(1):1994270. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1994270>
55. Baxter N.T., Zackular J.P., Chen G.Y., Schloss P.D. Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden. *Microbiome.* 2014;2:20. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-20>
56. Qu S., Zheng Y., Huang Y., Feng Y., Xu K., Zhang W., Wang Y., Nie K., Qin M. Excessive consumption of mucin by over-colonized Akkermansia muciniphila promotes intestinal barrier damage during malignant intestinal environment. *Front. Microbiol.* 2023;14:1111911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1111911>
57. Zeller G., Tap J., Voigt A.Y., Sunagawa S., Kultima J.R., Costea P.I., Amiot A., Böhm J., Brunetti F., Habermann N., Hercog R., Koch M., Luciani A., Mende D.R., Schneider M.A., Schrotz-King P., Tournigand C., Tran Van Nhieu J., Yamada T., Zimmermann J., Benes V., Kloor M., Ulrich C.M., von Knebel Doeberitz M., Sobhani I., Bork P. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol. Syst. Biol.* 2014;10(11):766. <https://doi.org/10.15252/msb.20145645>

58. Liang J.Q., Li T., Nakatsu G., Chen Y.X., Yau T.O., Chu E., Wong S., Szeto C.H., Ng S.C., Chan F.K.L., Fang J.Y., Sung J.J.Y., Yu J. A novel faecal *Lachnoclostridium* marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer. *Gut*. 2020;69(7):1248-1257. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318532>
59. Mottawea W., Chiang C.K., Mühlbauer M., Starr A.E., Butcher J., Abujamel T., Deeke S.A., Brandel A., Zhou H., Shokralla S., Hajibabaei M., Singleton R., Benchimol E.I., Jobin C., Mack D.R., Figeys D., Stintzi A. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun.* 2016;7:13419. <https://doi.org/10.1038/ncomms13419>
60. Könönen E., Wade W.G. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015;28(2):419-442. <https://doi.org/10.1128/CMR.00100-14>
61. Iadsee N., Chuaypen N., Techawiwattanaboon T., Jinato T., Patchararakul T., Malakorn S., Petchlorlian A., Praditpornsilpa K., Patarakul K. Identification of a novel gut microbiota signature associated with colorectal cancer in Thai population. *Sci Rep.* 2023;13(1):6702. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33794-9>
62. Milosavljevic M.N., Kostic M., Milovanovic J., Zaric R.Z., Stojadinovic M., Jankovic S.M., Stefanovic S.M. Antimicrobial treatment of *Erysipelatoclostridium ramosum* invasive infections: a systematic review. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2021;63:e30. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163030>
63. Kosowska K., Reinholdt J., Rasmussen L.K., Sabat A., Potempa J., Kilian M., Poulsen K. The *Clostridium ramosum* IgA proteinase represents a novel type of metalloendopeptidase. *J. Biol. Chem.* 2002;277(14):11987-11994. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110883200>
64. Lee J.K., Liles E.G., Bent S., Levin M.R., Corley D.A. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014;160(3):171. <https://doi.org/10.7326/M13-1484>
65. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H., Levin T.R., Lavin P., Lidgard G.P., Ahlquist D.A., Berger B.M. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(14):1287-1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311194>
66. Baxter N.T., Ruffin M.T., Rogers S., Schloss P.D. Microbiota-based model improves the sensitivity of fecal immunochemical test for detecting colonic lesions. *Genome Med.* 2016;8(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0290-3>

References:

1. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoi AO., editors. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena - filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. (In Russ).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Wu CX, Gu K, Gong YM, Zheng R, Wang S, Chen R, Zhang S, Shi Y, Wei W, Fu Ch, He J. Analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China. *China Oncology.* 2020;30(04):241-245. <https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.001>
4. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):177-193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
5. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, Cunningham D, Jobin C, Brown R, Alverdy J, O'Keefe SJ, Gaskins HR, Teare J, Yu J, Hughes DJ, Verstraeten H, Burton J, O'Toole PW, Rosenberg DW, Marchesi JR, Kinross JM. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut*. 2019;68(9):1624-1632. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318556>
6. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, Crabtree J, Orvis J, Hall AB, Brady A, Creasy HH, McCracken C, Giglio MG, McDonald D, Franzosa EA, Knight R, White O, Huttenhower C. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*. 2017;550(7674):61-66. <https://doi.org/10.1038/nature23889>
7. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2:94. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>
8. Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT, Schloss PD. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(11):1112-1121. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129>
9. Sanapareddy N, Legge RM, Jovov B, McCoy A, Burcal L, Araujo-Perez F, Randall TA, Galanko J, Benson A, Sandler RS, Rawls JF, Abdo Z, Fodor AA, Keku TO. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J.* 2012;6(10):1858-1868. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.43>
10. Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, Goedert JJ, Hayes RB, Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(24):1907-1911. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt300>
11. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, Ojesina AI, Jung J, Bass AJ, Tabernero J, Baselga J, Liu C, Shivdasani RA, Ogino S, Birren BW, Huttenhower C, Garrett WS, Meyerson M. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22(2):292-298. <https://doi.org/10.1101/gr.126573.111>
12. Obuya S, Elkholy A, Avuthu N, Behring M, Bajpai P, Agarwal S, Kim HG, El-Nikhely N, Akinyi P, Orwa J, Afaq F, Abdalla M, Michael A, Farouk M, Bateman LB, Fouad M, Saleh M, Guda C, Manne U, Arafat W. A signature of *Prevotella copri* and *Faecalibacterium prausnitzii* depletion, and a link with bacterial glutamate degradation in the Kenyan colorectal cancer patients. *J Gastrointest Oncol.* 2022;13(5):2282-2292. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-116>
13. Zhou P, Yang D, Sun D, Zhou Y. Gut microbiome: New biomarkers in early screening of colorectal cancer. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24359. <https://doi.org/10.1002/jcla.24359>
14. Obón-Santacana M, Mas-Lloret J, Bars-Cortina D, Criado-Mesas L, Carreras-Torres R, Díez-Villanueva A, Moratalla-Navarro F, Guinó E, Ibáñez-Sanz G, Rodríguez-Alonso L, Mulet-Margalef N, Mata A, García-Rodríguez A, Duell EJ, Pimenoff VN, Moreno V. Meta-Analysis and Validation of a Colorectal Cancer Risk Prediction Model Using Deep Sequenced Fecal Metagenomes. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4214. <https://doi.org/10.3390/cancers14174214>
15. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017;8(1):1784. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01973-8>
16. Burns MB, Lynch J, Starr TK, Knights D, Blekhan R. Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment. *Genome Med.* 2015;7(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0177-8>
17. Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JJY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome*. 2018;6(1):70. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0451-2>
18. Thomas AM, Manghi P, Asnicar F, et al. Armanini F, Zolfo M, Beghini F, Manara S, Karcher N, Pozzi C, Gandini S, Serrano D, Tarallo S, Francavilla A, Gallo G, Trompetto M, Ferrero G, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Shibata T, Yachida S, Yamada T, Wirbel J, Schrotz-King P, Ulrich CM, Brenner H, Arumugam M, Bork P, Zeller G, Cordero F, Dias-Neto E, Setubal JC, Tett A, Pardini B, Rescigno M, Waldron L, Naccarati A, Segata N. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. *Nat. Med.* 2019;25(4):667-678. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0405-7>
19. Nakatsu G, Li X, Zhou H, Sheng J, Wong SH, Wu WK, Ng SC, Tsoi H, Dong Y, Zhang N, He Y, Kang Q, Cao L, Wang K, Zhang J, Liang Q, Yu J, Sung JJ. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun.* 2015;6:8727. doi:10.1038/ncomms9727
20. Flemer B, Warren RD, Barrett MP, Cisek K, Das A, Jeffery IB, Hurley E, O'Riordan M, Shanahan F, O'Toole PW. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut*. 2018;67(8):1454-1463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314814>
21. Andrian E, Grenier D, Rouabhi M. *Porphyromonas gingivalis*-epithelial cell interactions in periodontitis. *J Dent Res.* 2006;85(5):392-403. <https://doi.org/10.1177/154405910608500502>
22. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskin MA, McIntosh ML, Alsam A, Kirkwood KL, Lambiris JD, Darveau RP, Curtis MA. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 2011;10(5):497-506. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.006>

23. Harris JI, Russell RR, Curtis MA, Aduse-Opoku J, Taylor JJ. Molecular mediators of Porphyromonas gingivalis-induced T-cell apoptosis. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17(4):224-230. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2002.170404.x>
24. Katz J, Onate MD, Pauley KM, Bhattacharyya I, Cha S. Presence of Porphyromonas gingivalis in gingival squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*. 2011;3(4):209-215. <https://doi.org/10.4248/IJOS11075>
25. Chen M.F., Lu M.S., Hsieh C.C., Chen W.C. Porphyromonas gingivalis promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell. Oncol. (Dordr)*. 2021;44(2):373-384. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00573-x>
26. Li R, Xiao L, Gong T, Liu J, Li Y, Zhou X, Li Y, Zheng X. Role of oral microbiome in oral oncogenesis, tumor progression, and metastasis. *Mol Oral Microbiol*. 2023;38(1):9-22. <https://doi.org/10.1111/omi.12403>
27. Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*. 2012;33(5):1055-1058. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs112>
28. Zhang S, Li C, Liu J, Geng F, Shi X, Li Q, Lu Z, Pan Y. Fusobacterium nucleatum promotes epithelial-mesenchymal transition through regulation of the lncRNA MIR4435-2HG/miR-296-5p/Akt2/SNAI1 signaling pathway. *FEBS J*. 2020;287(18):4032-4047. <https://doi.org/10.1111/febs.15233>
29. Signat B, Roques C, Poulet P, Duffaut D. Fusobacterium nucleatum in periodontal health and disease. *Curr Issues Mol Biol*. 2011;13(2):25-36.
30. Russo E, Gloria LD, Nannini G, Meoni G, Niccolai E, Ringressi MN, Baldi S, Fani R, Tenori L, Taddei A, Ramazzotti M, Amedei A. From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy. *Neoplasia*. 2023;40:100901. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100901>
31. Abed J, Emgård JE, Zamir G, Faroja M, Almog G, Grenov A, Sol A, Naor R, Pikarsky E, Atlan KA, Mellul A, Chaushu S, Manson AL, Earl AM, Ou N, Brennan CA, Garrett WS, Bachrach G. Fap2 Mediates Fusobacterium nucleatum Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):215-225. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.006>
32. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, Clancy TE, Chung DC, Lochhead P, Hold GL, El-Omar EM, Brenner D, Fuchs CS, Meyerson M, Garrett WS. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):207-215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>
33. Park SR, Kim DJ, Han SH, Kang MJ, Lee JY, Jeong YJ, Lee SJ, Kim TH, Ahn SG, Yoon JH, Park JH. Diverse Toll-like receptors mediate cytokine production by Fusobacterium nucleatum and Aggregatibacter actinomycetemcomitans in macrophages. *Infect Immun*. 2014;82(5):1914-1920. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-13>
34. Lee J, Roberts JS, Atanasova KR, Chowdhury N, Han K, Yilmaz Ö. Human Primary Epithelial Cells Acquire an Epithelial-Mesenchymal-Transition Phenotype during Long-Term Infection by the Oral Opportunistic Pathogen, Porphyromonas gingivalis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:493. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00493>
35. Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagawa H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med*. 2019;25(6):968-976. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0458-7>
36. Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, Bruha J, Neary P, Dezeewu N, Tommasino M, Jenab M, Pehrn JH, Hughes DJ. Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1381-1390. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2081-3>
37. Castellari M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, Barnes R, Watson P, Allen-Vercos E, Moore RA, Holt RA. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22(2):299-306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
38. McCoy WC, Mason JM. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case. *J Med Assoc State Ala*. 1951;21(6):162-166.
39. Poyart C, Quesne G, Trieu-Cuot P. Taxonomic dissection of the Streptococcus bovis group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (sodA) sequences: reclassification of 'Streptococcus infantarius subsp. coli' as Streptococcus lutetiensis sp. nov. and of Streptococcus bovis biotype 11.2 as Streptococcus pasteurianus sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2002;52(Pt 4):1247-1255. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-4-1247>
40. Sillanpää J, Nallapareddy SR, Qin X, Singh KV, Muzny DM, Kovar CL, Nazareth LV, Gibbs RA, Ferraro MJ, Steckelberg JM, Weinstock GM, Murray BE. A collagen-binding adhesin, Acb, and ten other putative MSCRAMM and pilus family proteins of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus (Streptococcus bovis Group, biotype I). *J Bacteriol*. 2009;191(21):6643-6653. <https://doi.org/10.1128/JB.00909-09>
41. Dumke J, Vollmer T, Akkermann O, Knabbe C, Dreier J. Case-control study: Determination of potential risk factors for the colonization of healthy volunteers with Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176515>
42. Périchon B, Lichtl-Häfele J, Bergsten E, Delage V, Trieu-Cuot P, Sansonetti P, Sobhani I, Dramsi S. Detection of Streptococcus gallolyticus and Four Other CRC-Associated Bacteria in Patient Stools Reveals a Potential "Driver" Role for Enterotoxigenic Bacteroides fragilis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:794391. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.794391>
43. Kamali N., Talebi Bezin Abadi A., Abadi B., Rahimi F., Forootan M. Identification of Streptococcus gallolyticus in tumor samples of Iranian patients diagnosed with colorectal cancer. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):316. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06207-9>
44. Johnson JR, Johnston B, Kuskowski MA, Nougayrede JP, Oswald E. Molecular epidemiology and phylogenetic distribution of the Escherichia coli pks genomic island. *J Clin Microbiol*. 2008;46(12):3906-3911. <https://doi.org/10.1128/JCM.00949-08>
45. Dejea CM, Fathi P, Craig JM, Boleij A, Taddese R, Geis AL, Wu X, DeStefano Shields CE, Hechenbleikner EM, Huso DL, Anders RA, Giardiello FM, Wick EC, Wang H, Wu S, Pardoll DM, Housseau F, Sears CL. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science*. 2018;359(6375):592-597. <https://doi.org/10.1126/science.aah3648>
46. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(8):575-582. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2819>
47. Yu J, Feng Q, Wong SH, Zhang D, Liang QY, Qin Y, Tang L, Zhao H, Stenvang J, Li Y, Wang X, Xu X, Chen N, Wu WK, Al-Aama J, Nielsen HJ, Kielerich P, Jensen BA, Yau TO, Lan Z, Jia H, Li J, Xiao L, Lam TY, Ng SC, Cheng AS, Wong VW, Chan FK, Xu X, Yang H, Madsen L, Datz C, Tilg H, Wang J, Brünner N, Kristiansen K, Arumugam M, Sung JJ, Wang J. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. 2017;66(1):70-78. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309800>
48. Tarallo S, Ferrero G, Gallo G, Francavilla A, Clerico G, Realis Luc A, Manghi P, Thomas AM, Vineis P, Segata N, Pardini B, Naccarati A, Cordero F. Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. *mSystems*. 2019;4(5):e00289-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00289-19>
49. Serrano D, Pozzi C, Guglietta S, Fosso B, Suppa M, Gnagnarella P, Corso F, Bellerba F, Macis D, Aristarco V, Manghi P, Segata N, Trovato C, Zampino MG, Marzano M, Bonanni B, Rescigno M, Gandini S. Serrano D, Pozzi C, Guglietta S, Fosso B, Suppa M, Gnagnarella P, Corso F, Bellerba F, Macis D, Aristarco V, Manghi P, Segata N, Trovato C, Zampino MG, Marzano M, Bonanni B, Rescigno M, Gandini S. Microbiome as Mediator of Diet on Colorectal Cancer Risk: The Role of Vitamin D, Markers of Inflammation and Adipokines. *Nutrients*. 2021;13(2):363. <https://doi.org/10.3390/nu13020363>
50. Weir TL, Manter DK, Sheflin AM, Barnett BA, Heuberger AL, Ryan EP. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PLoS One*. 2013;8(8):e70803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070803>
51. Khannous-Lleiffe O., Willis J.R., Saus E., Moreno V., Castellví-Bel S., Gabaldón T., On Behalf Of The Criprev Consortium. Microbiome Profiling from Fecal Immunometabolite Test Reveals Microbial Signatures with Potential for Colorectal Cancer Screening. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):120. <https://doi.org/10.3390/cancers15010120>
52. Mira-Pascual L., Cabrera-Rubio R., Ocon S., Costales P., Parra A., Suarez A., Moris F., Rodrigo L., Mira A., Collado M.C. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J. Gastroenterol*. 2015;50(2):167-179. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0963-x>
53. Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S., Falony G., Raes J., Maiter D., Delzenne N.M., de Barse M.,

- Loumaye A., Hermans M.P., Thissen J.P., de Vos W.M., Cani P.D. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat. Med.* 2019;25(7):1096-1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
54. Depommier C., Everard A., Druart C., Maiter D., Thissen J.P., Loumaye A., Hermans M.P., Delzenne N.M., de Vos W.M., Cani P.D. Serum metabolite profiling yields insights into health promoting effect of A. muciniphila in human volunteers with a metabolic syndrome. *Gut. Microbes.* 2021;13(1):1994270. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1994270>
 55. Baxter NT, Zackular JP, Chen GY, Schloss PD. Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden. *Microbiome.* 2014;2:20. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-20>
 56. Qu S, Zheng Y, Huang Y, Feng Y, Xu K, Zhang W, Wang Y, Nie K, Qin M. Excessive consumption of mucin by over-colonized Akkermansia muciniphila promotes intestinal barrier damage during malignant intestinal environment. *Front Microbiol.* 2023;14:1111911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1111911>
 57. Zeller G, Tap J, Voigt AY, Sunagawa S, Kultima JR, Costea PI, Amiot A, Böhm J, Brunetti F, Habermann N, Herczeg R, Koch M, Luciani A, Mende DR, Schneider MA, Schrotz-King P, Tournigand C, Tran Van Nhieu J, Yamada T, Zimmermann J, Benes V, Kloor M, Ulrich CM, von Knebel Doeberitz M, Sobhani I, Bork P. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol.* 2014;10(11):766. <https://doi.org/10.15252/msb.20145645>
 58. Liang JQ, Li T, Nakatsu G, Chen YX, Yau TO, Chu E, Wong S, Szeto CH, Ng SC, Chan FKL, Fang JY, Sung JY, Yu J. A novel faecal Lachnospirillum marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer. *Gut.* 2020;69(7):1248-1257. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318532>
 59. Mottawea W, Chiang CK, Mühlbauer M, Starr AE, Butcher J, Abujamel T, Deeke SA, Brandel A, Zhou H, Shokralla S, Hajibabaei M, Singleton R, Benchimol EI, Jobin C, Mack DR, Figeys D, Stintzi A. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun.* 2016;7:13419. <https://doi.org/10.1038/ncomms13419>
 60. Könönen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):419-442. <https://doi.org/10.1128/CMR.00100-14>
 61. Iadsee N, Chuaypen N, Techawiwattanaboon T, Jinato T, Patcharatrakul T, Malakorn S, Petchlorlian A, Praditpornsilpa K, Patarakul K. Identification of a novel gut microbiota signature associated with colorectal cancer in Thai population. *Sci Rep.* 2023;13(1):6702. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33794-9>
 62. Milosavljevic MN, Kostic M, Milovanovic J, Zaric RZ, Stojadinovic M, Jankovic SM, Stefanovic SM. Antimicrobial treatment of Erysipelatoclostridium ramosum invasive infections: a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2021;63:e30. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163030>
 63. Kosowska K, Reinholdt J, Rasmussen LK, Sabat A, Potempa J, Kilian M, Poulsen K. The Clostridium ramosum IgA proteinase represents a novel type of metalloendopeptidase. *J Biol Chem.* 2002;277(14):11987-11994. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110883200>
 64. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):171. <https://doi.org/10.7326/M13-1484>
 65. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287-1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311194>
 66. Baxter NT, Ruffin MT 4th, Rogers MA, Schloss PD. Microbiota-based model improves the sensitivity of fecal immunochemical test for detecting colonic lesions. *Genome Med.* 2016;8(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0290-3>

Сведения об авторах

Шумилова Виктория Николаевна, очный аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0009-0004-4271-6530

Гончаров Артемий Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (197022, Россия, г. Санкт-Петербург, Академика Павлова ул., д. 12); профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

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

ORCID: 0000-0002-5206-6656

Латария Элгуджа Лаврентьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии имени И. И. Грекова, проректор по клинической работе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

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

ORCID: 0000-0002-9569-8485

Асланов Батырбек Исмаилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

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

ORCID: 0000-0002-6890-8096

Authors

Dr. Victoria N. Shumilova, MD, PhD Student, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).

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

ORCID: 0009-0004-4271-6530

Prof. Artemiy E. Goncharov, MD, DSc, Head of the Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine (12, Akademika Pavlova Street, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation); Professor, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5206-6656

Dr. Elgudza L. Latariya, MD, PhD, Associate Professor, I.I. Grekov Department of Faculty Surgery, Chief Clinical Officer, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9569-8485

Prof. Batorybek I. Aslanov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6890-8096

Статья поступила: 29.06.2023 г.
Принята в печать: 29.02.2024 г.
Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Received: 29.06.2023
Accepted: 29.02.2024
Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.