



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2025 | ТОМ 10, № 2 | VOL. 10, № 2

16+

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Рецензируемый научно-практический журнал

Цели и задачи

- Предоставление открытой бесплатной платформы для обмена передовыми результатами фундаментальных и клинических исследований широко распространенных заболеваний человека, проблем репродуктивного здоровья, эпидемиологических, экологических и гигиенических аспектов профилактики.
- Журнал публикует оригинальные статьи, интересные случаи из практики, а также обзоры, дискуссии и лекции.

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 и инфекционных болезней, г. Кемерово, Россия

Заместитель главного редактора Кан Сергей Львович, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, Россия

Научный редактор 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, Россия

Ответственный секретарь Левакова Людмила Александровна, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии, г. Кемерово, Россия

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, Россия. 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, Россия. Артымух 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, Россия. Атьков Олег Юрьевич, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропатографии и производственной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Москва, Россия. Барбараш Ольга Леонидовна, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБУН «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, Россия. 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, Россия. Ботвинкин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, Россия. Брико Николай Иванович, заслуженный деятель науки Российской Федерации, 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, Россия. Бухтияров Игорь Валентинович, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, Россия. Гончаров Артемий Евгеньевич, д.м.н., доцент, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов, г. Санкт-Петербург, Россия. Григорьев Евгений Валерьевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, профессор РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, Россия. Езобин Владимир Игоревич, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, Россия. 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. Кира Евгений Федорович, заслуженный дея-

тель науки Российской Федерации, 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, Россия. Крамер Аксель, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия. Кутихин Антон Геннадьевич, д.м.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий отделом экспериментальной медицины, г. Кемерово, Россия. 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, Россия. 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, Россия. 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, Россия. 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, Россия. Радзинский Виктор Евсеевич, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, Россия. Рудаков Николай Викторович, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, главный научный сотрудник, г. Омск, Россия. Салина Алла Борисовна, член-корреспондент РАН, 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, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии мозга», главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга, г. Москва, Россия. 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, Россия. Турчанинов Денис Владимирович, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гигиены, питания человека, г. Омск, Россия. Тутельян Виктор Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», научный руководитель, г. Москва, Россия. 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, Россия. 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, Россия. Эл-Джефут Моамар, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Караи, Иордания. Эльнашар Абуабакр, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет. Южанин Арсений, кандидат наук, онкологический центр имени М. Д. Андерсона, Техасский Университет (Хьюстон, США). Яковлев Сергей Владимирович, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, Россия.

История издания журнала: издается с 2016г.

Периодичность: 4 раза в год
Префикс DOI: 10.23946

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ №Ф77-65159 от 28 марта 2016 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International License

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 650056, Кемеровская область-Кузбасс, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.

Телефон/факс редакции: (3842)73-48-56

Сайт: <https://fcm.kemsma.ru/jour>

E-mail: journal_author@kemsma.ru

Подписано в печать: 23.06.2025г.

Дата выхода в свет: 30.06.2025г.

Копирайт: © обложка, оформление, составление, редактирование, КемГМУ, 2025

Индексирование:

журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по специальностям:

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

3.1.8. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.2.1. Гигиена (медицинские науки)

3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки)

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Журнал входит в библиографическую базу РИНЦ, представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке <https://www.femb.ru>

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://fcm.kemsma.ru/jour/issue/archive>), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru.

Правила публикации авторских материалов: <https://fcm.kemsma.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

Подписной индекс: П3593 в каталоге «Почта России», 80843 в каталоге «Роспечать».

Цена: свободная

Заведующий редакцией: к.фил.н., доцент Грунина Л.П.

Технический редактор: Торопова О.В.

Редактор-корректор: Ясинская Е.Л.

Верстка: Тимошенко Р.А.

Отпечатано: ООО «Принт»

Адрес типографии: 650024, Кемеровская область-Кузбасс, г. Кемерово, ул. Сибирская, д. 35а, тел. (3842)35-21-19

Формат:

Печать офсетная

Тираж 150 экз.

Заказ №: 832

FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

Peer-reviewed journal

Aim and Scope

- The aim of the journal "Fundamental and Clinical Medicine" is to provide an open free platform for exchanging advanced results of fundamental and clinical research on common human diseases, reproductive health problems, epidemiological, environmental and hygienic aspects of prevention.
- The journal publishes original articles, interesting cases from practice, as well as reviews, discussions and lectures.

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

Deputy Editor-in-Chief **Sergey L. Kaen**, MD, Dr. Sci., Associate Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)

Scientific Editor **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, Dr. Sci.; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo (Russian Federation)

Executive Secretary **Lyudmila A. Levanova**, MD, Dr. Sci.; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon). **Vasily G. Akimkin**, MD, Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation). **Andrey V. Aleshkin**, Dr. Sci., 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). **Natalia V. Artyuk**, MD, Dr. Sci., Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation). **Oleg Yu. Atkov**, MD, Dr. Sci., Professor, Honored Science Worker, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Occupational Pathology and Industrial Medicine of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow (Russian Federation). **Olga L. Barbarash**, MD, Dr. Sci., 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, Dr. Sci., Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation). **Alexandr D. Botvinkin**, MD, Dr. Sci., Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation). **Nikolay I. Briko**, MD, Dr. Sci., 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, Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation). **Artemy E. Goncharov**, MD, Dr. Sci., Associate Professor, Institute of experimental medicine, Head of Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Saint-Petersburg (Russian Federation). **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Professor RAS; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation). **Vladimir I. Zlobin**, MD, Dr. Sci., 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). **Sergey N. Zan'ko**, MD, Dr. Sci., Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus). **Evgeniy F. Kira**, MD, Dr. Sci., Pro-

fessor; 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). **Anton G. Kutikhin**, MD, Dr. Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Head of the Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Kemerovo (Russian Federation). **Vladimir A. Kurkin**, MD, Dr. Sci., Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation). **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland). **Maria A. Livzan**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Omsk State Medical University, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation). **Tatiana V. Poponnikova**, MD, Dr. Sci., Professor; Kemerovo State Medical University, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo (Russian Federation). **Elena L. Poteryaeva**, MD, Dr. Sci., Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation). **Viktor E. Radzinskiy**, MD, Dr. Sci., Professor; Academician 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, Dr. Sci., Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Research Officer, Omsk (Russian Federation). **Alla B. Salmina**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiology, Krasnoyarsk (Russian Federation); Research Center of Neurology, Brain Research Department, Laboratory of Experimental Neurocytology, Head and Chief Research Officer, Moscow (Russian Federation). **Sergey V. Sidorenko**, MD, Dr. Sci., 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). **Denis V. Turchaninov**, MD, Dr. Sci., Professor; Omsk State Medical University, Head of the Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk (Russian Federation). **Viktor A. Tutelyan**, MD, Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Chief Research Officer, Moscow (Russian Federation). **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tubingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tubingen, (Germany). **Vladislav V. Tsukanov**, MD, Dr. Sci., Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation). **Olga I. Urazova**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation). **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Muthah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan). **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt). **Sergey V. Yakovlev**, MD, Dr. Sci., Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation). **Arseniy E. Yuzhalin**, PhD, The University of Texas MD Anderson Cancer Center: Houston, Texas, USA

Founded: the journal has been published since 2016.

Frequency: 4 times per year

DOI Prefix: 10.23946 Mass Media

Registration Certificate: PI No FS77-65159 as of 28 March 2016 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

Founder, Publisher, Editorial Office: Kemerovo State Medical University
Address: 22a, Voroshilov str., Kemerovo, Kemerovo region-Kuzbass, 650056

Editorial office phone number: +7 (3842) 73-48-56

Website: <https://fcm.kemsmu.ru/jour>
E-mail: journal_author@kemsmu.ru

Signed and confirmed for publication: 2025/06/23

Published: 2025/06/30

Copyright: © Cover, compilation, design, editing. Kemerovo State Medical University, 2025

Indexation: the Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by the Higher Attestation Commission in the following research fields:

3.1.4. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences)

3.1.8. Internal Medicine (Medical Sciences)

3.1.20. Cardiology (Medical Sciences)

3.2.1. Hygiene (Medical Sciences)

3.2.2. Epidemiology (Medical Sciences)

3.3.3. Pathophysiology (Medical Sciences)

The Journal is available in the Russian Science Citation Index database and in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<https://fcm.kemsmu.ru/jour/issue/archive>), Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Authors guidelines: <https://fcm.kemsmu.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

Subscription index: P3593 (Russian Post catalogue), 80843 ("Rospechat" catalogue)

Price: flexible

Managing Editor: Cand. Sci (Philology), Associate Professor Lyudmila P. Grunina

Content Editor: Olga V. Toropova

Editors-proofreaders: Elena L. Yasinskaya

Page layout: Roman A. Timoshenko

Printed by LLC «Print»

Address: 35a, Sibirskaya Street, Kemerovo, Kemerovo Region- Kuzbass, 650024, phone +7(3842)35-21-19

Format 60×90 1/8.

Offset printing.

Print run 150 copies.

Order № 832

СОДЕРЖАНИЕ

ГИГИЕНА

Брусенцова А.В., Вильмс Е.А.,
Турчанинова М.С., Юнацкая Т.А.
ПИЩЕВОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ КРЕМНИЯ
ВЗРОСЛЫМ НАСЕЛЕНИЕМ ОМСКОЙ
ОБЛАСТИ (г. Омск, Россия)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Полибин Р.В., Петухова И.В.
РОЛЬ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ
ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В
СНИЖЕНИИ БРЕМЕНИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ
КРОВООБРАЩЕНИЯ (г. Москва, Россия)

Южанина Т.С., Кукаркина В.А.,
Голубкова А.А., Подымова А.С.
РИСКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ИНФИЦИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ
РАБОТНИКОВ ГЕМОКОНТАКТНЫМИ
ИНФЕКЦИЯМИ И НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ
УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ (г. Екатеринбург,
г. Москва, Россия)

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Артымук Д.А., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю.,
Аталян А.В., Шибельгут Н.М., Багина Н.А.,
Паличев В.Н., Апресян С.В.
ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА
У ПАЦИЕНТОК С РЕФРАКТЕРНЫМИ
ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ
(г. Москва, г. Кемерово, Россия)

Вейс А.О., Новикова О.Н.
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАКТОРЫ
РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА
ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК (г. Кемерово, Россия)

Гуленкова К.А., Оразмурадов А.А.,
Муковникова Е.В., Хамошина М.Б.
ПАТОГЕНЕЗ АКУШЕРСКИХ И
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (г. Москва,
Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Дерисева Д.А., Яхонтов Д.А., Лукинов В.Л.
ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ
(г. Новосибирск, Россия)

TABLE OF CONTENTS

HYGIENE

5 Anna V. Brusentsova, Elena A. Vilms, Maria S.
Turchaninova, Tatiana A. Yunatskaya.
DIETARY INTAKE OF SILICON IN THE ADULT
POPULATION OF OMSK REGION (Omsk, Russia)

EPIDEMIOLOGY

15 Roman V. Polibin, Irina V. Petukhova.
THE ROLE OF CLINICAL GUIDELINES
IN REDUCING THE BURDEN OF
CARDIOVASCULAR DISEASES (Moscow, Russia)

32 Tatiana S. Yuzhanina, Vera A. Kukarkina, Alla A.
Golubkova, Anzhelika S. Podymova.
OCCUPATIONAL RISK OF BLOODBORNE
INFECTIONS AMONG HEALTHCARE
WORKERS AND STRATEGIES FOR THEIR RISK
MANAGEMENT (Yekaterinburg, Moscow, Russia)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

44 Dmitry A. Artymuk, Natalia V. Artymuk, Tatiana
Yu. Marochko, Alina V. Atalyan, Nonna M.
Shibelgut, Natalia A. Batina, Vasilii N. Palichev,
Sergey V. Apresyan.
BASIC PARAMETERS OF HEMOSTASIS IN
PATIENTS WITH REFRACTORY POSTPARTUM
HEMORRHAGE (Moscow, Kemerovo, Russia)

56 Alena O. Veys, Oksana N. Novikova.
CURRENT PERSPECTIVES ON RISK FACTORS
FOR PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES
(Kemerovo, Russia)

67 Kristina A. Gulenkova, Agamurad A.
Orazmuradov, Ekaterina V. Mukovnikova,
Marina B. Khamoshina.
PATHOGENESIS OF OBSTETRIC AND
PERINATAL COMPLICATIONS IN METABOLIC
SYNDROME (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

82 Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov,
Vitaliy L. Lukinov.
PREDICTORS OF STABLE CORONARY ARTERY
DISEASE PROGRESSION IN THE POST-COVID
PERIOD (Novosibirsk, Russia)

Уранова-Ткаченко С.А., Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Смирнов Я.М., Пивкин А.Н., Залесов А.С., Астапов Д.А.
АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПТИМИЗАЦИИ
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА
МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ:
ПИЛОТНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ
КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
(г. Новосибирск, Россия)

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Зинчук П.В., Балахнин Д.Г., Ивкин А.А.
ОСОБЕННОСТИ ИСКУССТВЕННОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ
У РЕБЕНКА ВЕСОМ 1,8 КГ: КЛИНИЧЕСКИЙ
СЛУЧАЙ (г. Кемерово, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Смакотина С.А., Яворская Д.Р., Карягина М.С.,
Керимова Ф.Б.
КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У
ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (г. Кемерово, Россия)

Мартыненко А.В., Сибелли Н.П.
РОЛЬ ЗАПОРОВ В РАЗВИТИИ
ДИСЛИПИДЕМИЙ У ПОЖИЛЫХ (г. Ташкент,
Узбекистан, г. Жуан-Песоа, Бразилия)

96

Sofya A. Uranova-Tkachenko, Alexander V.
Bogachev-Prokophiev, Ravil M. Sharifulin,
Yaroslav M. Smirnov, Alexei N. Pivkin, Anton S.
Zalesov, Dmitry A. Astapov.
ANALYSIS OF RESULTS TO OPTIMIZE
ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS
WHO UNDERWENT MECHANICAL HEART
VALVE REPLACEMENT: A PILOT SINGLE-
CENTER CONTROLLED STUDY (Novosibirsk,
Russia)

105

ANESTHESIOLOGY AND CRITICAL CARE MEDICINE

Polina V. Zinchuk, Dmitry G. Balakhnin,
Artem A. Ivkin.
FEATURES OF CARDIOPULMONARY BYPASS IN
CARDIAC SURGERY FOR A CHILD WEIGHING
1.8 KG: A CLINICAL CASE (Kemerovo, Russia)

111

INTERNAL MEDICINE

Svetlana A. Smakotina, Daria R. Yavorskaya,
Maria S. Karyagina, Firangiz B. Kerimova.
COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
(Kemerovo, Russia)

118

Alexander V. Martynenko, Sibelli P. Nunes.
THE ROLE OF CONSTIPATION IN THE
DEVELOPMENT OF DYSLIPIDEMIA IN THE
ELDERLY (Tashkent, Uzbekistan, João Pessoa, Brazil)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ГИГИЕНА

УДК 613.2-053.8(571.13)

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-5-14>

ПИЩЕВОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ КРЕМНИЯ ВЗРОСЛЫМ НАСЕЛЕНИЕМ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

БРУСЕНЦОВА А.В. ✉, ВИЛЬМС Е.А., ТУРЧАНИНОВА М.С., ЮНАЦКАЯ Т.А.

Омский государственный медицинский университет, ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия

Основные положения

Медиана среднесуточного поступления кремния с пищевыми продуктами у взрослого населения Омской области составила 32,3 мг, что соответствовало адекватному уровню потребления. Лиц с потреблением, вызывающим патологические изменения в организме в связи с дефицитом или превышением ориентировочных пределов безопасного потребления кремния, не выявлено. Риск недостаточного потребления выявлен у 13,2% взрослого населения. В число приоритетных для коррекции у населения Омской области этот микроэлемент в настоящее время не входит.

Резюме

Цель. Гигиеническая оценка пищевого поступления кремния в организм у взрослого населения Омской области. **Материалы и методы.** В 2023 году проведена оценка пищевого потребления кремния в репрезентативной выборке ($n = 506$) взрослого населения региона (231 мужчина и 275 женщин) в возрасте от 18 до 83 лет, медиана возраста – 45 (32; 59) лет. Содержание кремния в рационе рассчитано по результатам анализа данных о частоте потребления пищи с использованием оригинальной базы данных содержания кремния в пищевых продуктах. Дизайн: поперечное наблюдательное эпидемиологическое исследование. **Результаты.** Медиана суточного пищевого поступления кремния в организм в репрезентативной выборке взрослого населения Омской области составила 32,3 (23,6; 41,7) мг/сут. В исследуемой группе лиц с потреблением кремния в количестве менее 5 мг/сут. и более 500 мг/сут. за исследуемый период выявлено не было. Среди мужского и женского населения как в целом ($p = 0,8356$), так и в различных возрастных группах ($p = 0,102$) значимых различий в поступлении кремния выявлено не было. Однако с увеличением возраста наблюдалась некоторая тенденция к росту поступления кремния с пищевыми продуктами. Удельный вес взрослого населения Омской области с среднесуточным потреблением кремния ниже адекватного уровня (30 мг/сут.) составил $13,2 \pm 1,51\%$, в том числе среди мужчин – $13,85 \pm 2,27\%$,

среди женщин – $12,73 \pm 2,01\%$. С увеличением возраста отмечалось снижение доли населения с уровнем потребления кремния ниже адекватного уровня ($p = 0,102$). Причем у женского населения с увеличением возраста доля лиц с среднесуточным потреблением кремния ниже адекватного уровня становилась значительно выше, чем у мужчин. Основными «пищевыми» источниками кремния послужили такие группы продуктов как: «Овощи» (помидоры, огурцы, овощные супы) – 41,9%, «Напитки» (чай, кофе) – 30,3%, «Хлебобулочные изделия» (хлеб черный) – 10,6%. **Заключение.** Среднесуточное поступление кремния с пищевыми продуктами у взрослого населения Омской области соответствовало адекватному уровню потребления. Лиц с потреблением вызывающим патологические изменения в организме в связи с дефицитом или превышением ориентировочных пределов безопасного потребления кремния не выявлено. Удельный вес лиц с среднесуточным потреблением кремния ниже адекватного уровня соответствовал уровню обеспеченности кремнием взрослого населения Омской области. В число приоритетных для коррекции у населения Омской области этот микроэлемент в настоящее время не входит.

Ключевые слова: кремний, пищевое потребление, пищевые продукты, Омская область, взрослое население, гигиена питания

Корреспонденцию адресовать:Брусенцова Анна Владимировна, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, E-mail: anna4855@mail.ru

© Брусенцова А. В. и др.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Омского государственного медицинского университета (№36/2 от 3 февраля 2021 г.). Все участники дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не получало внешнего финансирования.

Для цитирования: Брусенцова А.В., Вильмс Е.А., Турчанинова М.С., Юнацкая Т.А. Пищевое потребление кремния взрослым населением омской области. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):5-14. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-5-14>

Поступила:

27.12.2024

Поступила после доработки:

03.02.2025

Принята в печать:

30.05.2025

Дата печати:

30.06.2025

ORIGINAL RESEARCH
HYGIENE

DIETARY INTAKE OF SILICON IN THE ADULT POPULATION OF OMSK REGION

ANNA V. BRUSENTOVA ✉, ELENA A. VILMS, MARIA S. TURCHANINOVA, TATIANA A. YUNATSKAYA

Omsk State Medical University, Lenin Street, 12, Omsk, 644099, Russia

HIGHLIGHTS

The median daily dietary intake of silicon among the adult population of the Omsk Region was 32.3 mg, corresponding to an adequate intake level. No individuals were identified with silicon intakes associated with pathological changes due to either deficiency or excessive levels beyond the estimated safe intake range. A risk of insufficient intake was identified in 13.2% of the adult population. Currently, silicon is not considered a priority micronutrient for dietary correction in this region.

Abstract

Aim. To provide a hygienic assessment of dietary silicon intake among the adult population of the Omsk Region. **Materials and Methods.** In 2023, a cross-sectional observational epidemiological study was conducted in a representative sample ($n = 506$) of adults aged 18 to 83 years (231 men and 275 women; median age – 45 [32; 59] years). Dietary silicon intake was assessed in a cross-sectional observational epidemiological study, using food frequency data and a custom database of silicon content in food products. **Results.** The median daily dietary silicon intake in the representative sample was 32.3 (23.6; 41.7) mg/day. No individuals were identified with silicon intake below 5 mg/day or above 500 mg/day during the study period. There were no statistically significant differences in silicon intake between men and women ($p = 0.8356$) or across age groups ($p = 0.102$). However, a slight trend of increasing silicon intake with age was observed. The proportion of adults with intake below the

adequate level of 30 mg/day was $13.2 \pm 1.51\%$, including $13.85 \pm 2.27\%$ among men and $12.73 \pm 2.01\%$ among women. With increasing age, the share of individuals with insufficient intake decreased ($p = 0.102$), although older women were more likely to have lower intake compared to men. The main dietary sources of silicon were: vegetables (tomatoes, cucumbers, vegetable soups) – 41.9%, beverages (tea, coffee) – 30.3%, and bakery products (rye bread) – 10.6%. **Conclusion.** The daily dietary intake of silicon among adults in the Omsk Region corresponds to an adequate level. No cases of intake associated with health risk due to deficiency or excessive consumption were identified. The proportion of the population with intake below the adequate level reflects the general silicon sufficiency in this population. Currently, silicon is not considered a priority micronutrient for nutritional intervention in the Omsk Region.

Keywords: silicon, dietary intake, food products, Omsk Region, adult population, nutritional hygiene

Corresponding author:

Dr. Anna V. Brusentsova, Lenina Street, 12, Omsk, 644099, Russia,
E-mail: omskgsen@yandex.ru
© Anna V. Brusentsova, et al.

Ethics Statement. The study was conducted in accordance with the permission of the Local Ethics Committee of Omsk State Medical University (№ 36/2, dated February 03, 2021). All subjects provided a voluntary informed consent to participate in the study.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Anna V. Brusentsova, Elena A. Vilms, Maria S. Turchaninova, Tatiana A. Yunatskaya. Dietary intake of silicon in the adult population of Omsk Region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):5-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-5-14>

Received:
27.12.2024

Received in revised form:
03.02.2025

Accepted:
30.05.2025

Published:
30.06.2025

Введение

Кремний относится к эссенциальным микроэлементам, входит в состав многих тканей, влияет на липидный обмен, формирование соединительной ткани, костей, хрящей и кожи, важен для нормального функционирования почек, сердечно-сосудистой, иммунной систем [1, 2, 3]. Кроме того, кремний может влиять на поглощение, удержание или действие других минеральных элементов (например, алюминия, меди, магния) [4].

При недостаточном поступлении кремния в организм отмечается слабость соединительной, костной тканей, истончение, выпадение волос, частые воспалительные заболевания желудка и кишечника, раннее развитие атеросклероза [2, 5].

При значительном поступлении кремния в организм человека могут развиваться такие патологические состояния как мочекаменная болезнь, фиброз легких, злокачественные новообразования плевры, брюшной полости [2, 6].

Считается, что среднесуточная потребность организма человека в кремнии составляет 20 – 30 мг [5]¹. Дефицит кремния развивается при поступлении его в организм в количестве 5 мг/сут. и меньше, а токсические эффекты начинают развиваться при поступлении 500 мг/сут. и более [2].

Хотя этот элемент широко распространен в природе и широко используется в промышленности, воздействие окружающей среды на человека весьма ограничено из-за трудного усвоения присутствующих в природе или используемых в промышленности химических форм кремния [7].

Источниками кремния для организма человека являются вода, продукты питания, воздух, биологические добавки и лекарственные препараты [8].

Природные соединения кремния поступают в организм человека с питьевой водой, продуктами питания, через воздух (с пылью). В сутки с водой и пищей в организм человека поступает 3,5 мг кремния, с воздухом – 15 мг. Однако усваивается всего 4% от общего количества поступившего кремния [2, 9].

С водой в организм человека ежедневно поступает 20 – 30 % суточного количества кремния, а его биодоступность из воды составляет 50 – 80 % [8, 10].

¹ Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 72 с. Ссылка активна на 26.04.2025. <https://ssnab.ru/upload/iblock/3fa/fvq6hmjjvzi5v502q4jktjmkqkh9o6k8.pdf>

По данным некоторых авторов, примерно 70 – 80% кремния, необходимого организму, поступает из продуктов питания, содержащих биодоступные формы кремния: злаки (обеспечивают около 30% потребления кремния), далее фрукты, напитки (горячие, холодные и алкогольные напитки вместе взятые) и овощи; вместе эти продукты обеспечивают более 75% потребления кремния. Рафинирование и обработка пищевых продуктов, при которых удаляются кремнийсодержащие волокна, способствуют снижению содержания кремния в продуктах питания. Силикатные добавки, которые все чаще используются в качестве пеногасителей и противослеживающих агентов, могут повышать содержание кремния в продуктах питания; однако биодоступность этих добавок низкая [11, 12].

Пищевые предпочтения могут вносить коррективы в структуру основных продуктов – источников кремния для человека. Так, у мужского населения Великобритании по данным [13] основным источником кремния были напитки, включая пиво, кофе и воду (55,0%), за ними следуют зерновые и зерновые продукты (14,0%) и овощи (8,0%). А у женского населения Великобритании наибольшее количество кремния в рационе (около 30%) обеспечивали злаки, за которыми следовали фрукты, напитки (горячие, холодные и алкогольные напитки вместе взятые) и овощи; вместе эти продукты обеспечивали более 75% потребления кремния [14]. Основными источниками пищевого кремния у корейских мужчин были зерновые и зерновые продукты (25,6% от общего потребления кремния), овощи (22,7%), напитки и ликеры (21,2%), а также молоко и молочные продукты (7,0%) [15].

До настоящего времени отсутствовала информация о поступлении кремния с пищевыми продуктами в организм различных групп населения Омской области, что определило актуальность и цель настоящего исследования.

Цель исследования

Гигиеническая оценка пищевого поступления кремния в организм у взрослого населения Омской области

Материалы и методы

Объект исследования: исследование проводилось среди взрослого населения Омской области в 2023 году.

Дизайн исследования: наблюдательное поперечное исследование.

Для обеспечения получения репрезентативных данных предварительно был произведен расчет минимально необходимого количества респондентов с помощью приложения StatCalc программы EpiInfo (версия 7) с учетом численности генеральной совокупности взрослого населения Омской области (1 470 000 человек), ожидаемой распространенности недостаточного потребления кремния (20,0%), обеспечения 95% надежности исследования, статистической мощности исследования 80,0%. Минимально необходимое число участников составило 385 человек. С учетом потенциальной выбраковки анкет (принятой на уровне 25,0%) и необходимости обеспечения минимальной численности каждой группы при проведении сравнительного анализа, был составлен план формирования квотированной выборки, включавший 550 человек, распределенных по полу, возрасту, месту проживания (город Омск, сельские муниципальные районы области) пропорционально структуре населения региона. Учитывалась численность каждой возрастной группы генеральной совокупности (18 – 29 (19,2%), 30 – 44 (29,4%), 45 – 64 (36,0%), 65 лет и старше (15,4%)), соотношение населения по месту проживания (сельское (49,8%), городское (50,2%)), полу (мужчины (45,7 %), женщины (54,3 %)). Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия на участие в исследовании, соответствие характеристик потенциального респондента плану исследования (по полу, возрасту, территории и времени проживания (проживание на территории региона не менее 2 лет)).

После исключения неполных и сомнительных данных ($n = 44$; основная причина – респонденты не могли точно вспомнить частоту употребления отдельных пищевых продуктов, затруднялись указать точный средний размер порции, при этом не было технической возможности заменить участника исследования в процессе опроса на другого, соответствующего плану исследования) выборка включала 506 взрослых жителей региона (231 мужчина и 275 женщин) в возрасте от 18 до 83 лет, медиана возраста – 45 (32; 59) лет. Выборка являлась репрезентативной по отношению к населению Омской области, статистически значимо не отличаясь от такового по соотношению мужчин и женщин, городских и сельских жителей и медиане возраста.

Опрос респондентов проводили методом активного анкетирования (интервью) обученные интервьюеры. Для сбора данных о фактическом питании использован стандартный опросник частоты потребления пищи [16], включающий 67 видов продуктов питания, объединенных в 10 групп. Для уточнения размеров разовой порции использовался альбом размеров порций продуктов и блюд. Определение индивидуальной величины потребления кремния (только с пищевыми продуктами, без учета потребления с биологически активными добавками и витаминно-минеральными комплексами) проводили расчетным методом с использованием оригинальной, официально зарегистрированной базы данных содержания кремния в пищевых продуктах и рационе населения Омской области [17].

Полученным результатам расчетов давалась индивидуализированная оценка путем сравнения с адекватным уровнем потребления кремния для взрослых (30 мг/сут.).

Протокол исследований рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол №36/2; 03 февраля 2021 г. Все участники дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Полученную информацию обрабатывали с помощью пакета Statistica – 6. Нормальность распределения признаков проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения количественных признаков для определения статистической значимости различий в независимых выборках применяли U-критерий Манна-Уитни или H-критерий Краскела-Уоллиса. Различия между выборочными экстенсивными (структурными) показателями оценивали с помощью метода углового преобразования Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

В **таблице 1** приведены следующие обозначения: M – среднее значение, SE – стандартная ошибка среднего, P_{16} , P_{25} , P_{50} , P_{75} , P_{84} – соответственно 16, 25, 50 (медиана), 75, 84 процентиля потребления кремния населением региона. Выражением вида $0,22 \pm 0,2\%$ обозначались показатель (удельный вес) и стандартная ошибка показателя.

Результаты и обсуждение

Медиана суточного пищевого поступления кремния в организм в репрезентативной выборке взрослого населения Омской области составила 32,3 (23,6; 41,7) мг/сут. Максимальное значение среднесуточного поступления достигло 133,4 мг/сут., минимальное – 8,4 мг/

сут. В исследуемой группе лиц с потреблением кремния в количестве менее 5 мг/сут. и более 500 мг/сут. за исследуемый период выявлено не было.

Поступление кремния с пищевыми продуктами в различных возрастных группах представлено в **таблице 1**.

Группа населения / Population group	Количество поступающего с пищей кремния, мг в сут./ Quantification of dietary silicon intake, mg per day								p*
	n	M	SE	P16	P25	P50	P75	P84	
Взрослое население / Adult population									
Оба пола / Both sexes	506	33,98	0,65	20,91	23,58	32,30	41,68	48,15	0,8356
Мужчины / Men	231	33,44	0,87	20,65	23,47	32,04	42,4	48,14	
Женщины / Women	275	34,44	0,95	21,02	23,7	32,46	41,21	48,22	
В том числе от 18 до 29 лет / from 18 to 29 years of age									
Оба пола / Both sexes	97	32,48	1,43	19,38	21,34	31,6	40,05	48,34	0,5137
Мужчины / Men	55	33,79	1,86	18,96	23,13	34,39	41,50	48,35	
Женщины / Women	42	30,78	2,20	19,87	21,16	26,93	34,78	40,24	
В том числе от 30 до 44 лет / from 30 to 44 years of age									
Оба пола / Both sexes	149	33,24	1,07	20,91	23,14	32,62	42,4	48,32	0,5997
Мужчины / Men	72	31,86	1,56	17,25	21,36	30,94	39,36	45,38	
Женщины / Women	77	34,53	1,47	22,42	24,10	32,99	43,30	48,11	
В том числе от 45 до 64 лет / from 45 to 64 years of age									
Оба пола / Both sexes	182	34,33	1,10	21,54	24,77	31,67	41,69	47,61	0,6802
Мужчины / Men	83	34,36	1,47	23,96	25,92	30,07	43,04	47,60	
Женщины / Women	99	34,31	1,61	20,34	23,40	33,44	41,23	47,09	
В том числе 65 лет и старше / > 65 years of age									
Оба пола / Both sexes	78	36,46	2,01	22,68	25,25	34,21	43,58	48,28	0,3528
Мужчины / Men	21	34,30	2,62	22,31	23,11	33,06	42,27	44,98	
Женщины / Women	57	37,25	2,59	23,22	25,99	35,08	43,76	48,39	

Таблица 1.

Поступление кремния с пищевыми продуктами у взрослого населения Омской области (2023 г., мг/сут.)

Table 1.

Dietary silicon intake in the adult population of the Omsk region (2023, mg/day)

Примечания: *статистическая значимость различий по полу внутри возрастной группы, U-критерий Манна-Уитни.

*Statistical significance of gender differences within the age group, Mann-Whitney test.

Среди мужского и женского населения как в целом ($p = 0,8356$), так и в различных возрастных группах значимых различий в поступлении кремния выявлено не было. Однако с увеличением возраста наблюдалась некоторая тенденция к росту поступления кремния с пищевыми продуктами ($p = 0,102$) (таблица 1).

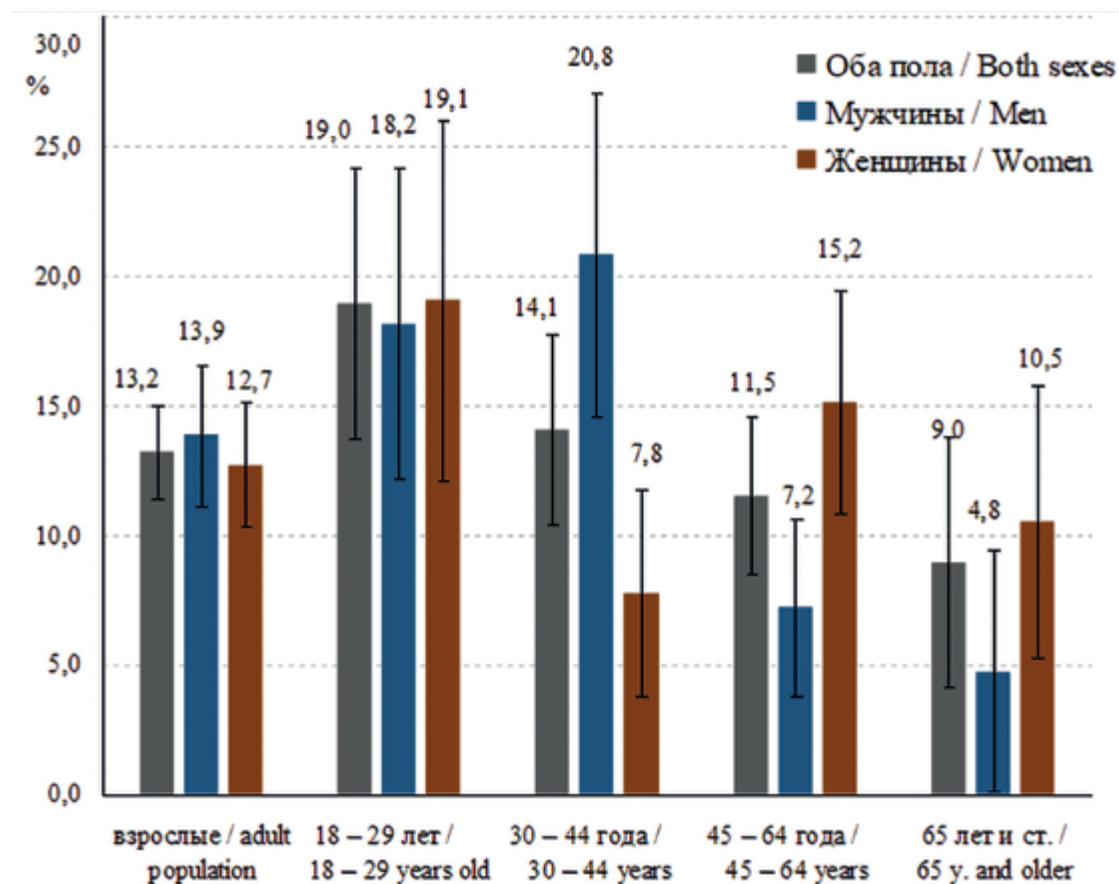
Установлено, что удельный вес взрослого населения Омской области с среднесуточным потреблением кремния ниже адекватного уровня (30 мг/сут.) составил $13,2 \pm 1,5\%$, в том числе среди мужчин – $13,9 \pm 2,3\%$, среди женщин –

$12,7 \pm 2,0\%$ (рисунок 1). С увеличением возраста отмечалась тенденция к снижению доли населения с уровнем потребления кремния ниже адекватного уровня ($p = 0,2440$). При анализе по полу установлены значимые различия в частоте лиц с потреблением кремния ниже адекватного уровня в возрасте 30 – 44 года (чаще встречается у мужчин; $p = 0,0095$) и в возрасте 45 – 64 года (чаще встречается у женщин; $p = 0,0444$).

Информация о группах продуктов – поставщиках кремния в организм представлена в таблице 2.

Рисунок 1.
Доля взрослого населения Омской области с уровнем потребления кремния ниже адекватного уровня, 2023 г., %

Figure 1.
The proportion of the adult population of the Omsk region with dietary silicon intake below an adequate level, 2023, %



Основными «пищевыми» источниками кремния послужили такие группы продуктов как: «Овощи» – 41,8%, «Напитки» – 30,3%, «Хлебобулочные изделия» – 10,6% (таблица 2).

Среди отдельных пищевых продуктов основными источниками кремния были помидоры (19,0%), чай (14,2%), борщи, щи, овощные супы (12,3%), рисунок 2).

Таблица 2.
Поступление кремния с основными группами пищевых продуктов (взрослое население Омской области, 2023 г., мг/сут., %)

Table 2.
Dietary silicon intake with distinct food categories (adult population of the Omsk region, 2023, mg/day, %)

№ п/п	Группы продуктов / Food category	Медиана поступления (P25, P75), мг/сут / Median income (P25, P75), mg/day	Вклад основных групп продуктов, % / Food category contribution, %
1	Напитки / Drinks	7,4 (3,92;11,63)	30,3
2	Овощи / Vegetables	13,18 (7,5;22,56)	41,8
3	Хлебобулочные изделия / Bakery products	3,26 (1,76;4,82)	10,6

№ п/п	Группы продуктов / Food category	Медиана поступления (P25, P75), мг/сут/ Median income (P25, P75), mg/day	Вклад основных групп продуктов, % / Food category contribution, %
4	Фрукты / Fruit	1,10 (0,53;2,44)	4,8
5	Мясо и мясопродукты / Meat and meat products	0,36 (0,22;0,59)	1,6
6	Кондитерские изделия / Confectionery products	0,25 (0,09;0,69)	1,6
7	Молоко и молочные продукты / Milk and dairy products	0,25 (0,14;0,69)	1,3
8	Каши, макароны / Porridge, pasta	1,92 (1,24;3,41)	7,8
9	Рыба и морепродукты / Fish and seafood	0,02 (0,01;0,05)	0,15
10	Масла, жиры / Oils, fats	0,01 (0,01;0,02)	0,05
11	ВСЕГО / TOTAL	32,3 (23,58;41,68)	100,0

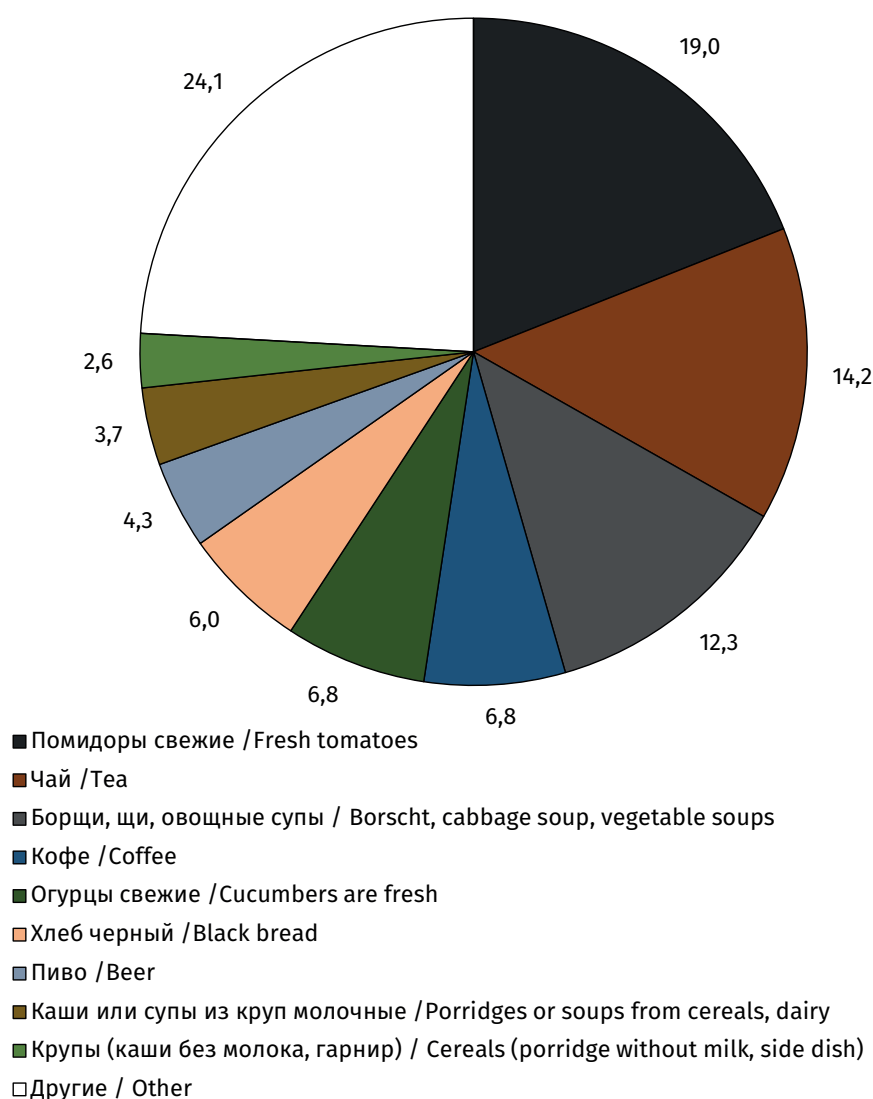


Рисунок 2.
Вклад отдельных
пищевых продук-
тов в поступление
кремния в организм
человека с пище-
выми продуктами
(взрослое население
Омской области, 2023
г., %)

Figure 2.
The contribution
of individual food
categories to dietary
silicon intake the
human body with food
(adult population
of the Omsk region,
2023, %)

Обсуждение

Медиана поступления «пищевого» кремния у взрослого населения Омской области – 32,3 мг/сут. соответствовала среднему уровню поступления кремния с пищевыми продуктами в ряде европейских стран, США, Корея [8, 15, 19], однако было значительно меньше потребления кремния в азиатских странах, Индии [20, 21].

Доля взрослого населения Омской области с поступлением с пищевыми продуктами кремния ниже адекватного уровня ($13,2 \pm 1,5\%$) соответствовала доле взрослого населения Омской области с недостаточным содержанием кремния в организме ($15,6 \pm 2,3\%$) [22].

В одном из исследований было отмечено, что мужчины с продуктами питания потребляли больше кремния, чем женщины [13], тогда как в нашем исследовании различий потребления кремния у мужчин и женщин обнаружено не было.

В настоящем исследовании были установлены особенности основных «пищевых» источников кремния – приоритетными поставщиками кремния являлись помидоры, огурцы, чай, кофе, хлеб черный, тогда как в других странах основными источниками являлись: стручковая фасоль, такие зерновые продукты как хлопья, белый хлеб, а также пиво, кофе [15, 23]. Данные отличия связаны с различной структурой питания, особенностями пищевых привычек населения разных стран.

В связи с тем, что различные химические формы кремния используются в качестве пище-

вых добавок, в будущем необходимы дополнительные исследования, касающиеся оценки величин потребления и безопасности их применения в составе пищевых продуктов.

Заключение

Среднесуточное поступление кремния с пищевыми продуктами у взрослого населения Омской области соответствовало адекватному уровню потребления. Лиц с потреблением, вызывающем патологические изменения в организме, как на уровне, формирующем дефицит этого элемента в организме, так и с превышением ориентировочных пределов безопасного потребления кремния выявлено не было. Тем не менее, удельный вес лиц со среднесуточным потреблением кремния ниже адекватного уровня составил $13,2 \pm 1,5\%$, что соответствовало ранее опубликованным результатам оценки обеспеченности населения региона кремнием. Таким образом, в число приоритетных для коррекции у населения Омской области этот микроэлемент в настоящее время не входит. Четко определяемых возрастно-половых групп риска недостаточной обеспеченности кремнием не выявлено. Определены пищевые продукты – основные источники кремния в питании взрослого населения. Лицам с невысоким потреблением таких продуктов необходимо уделять внимание построению рациона для снижения рисков формирования недостаточной обеспеченности этим микроэлементом.

Вклад авторов

А.В. Брусенцова: сбор данных литературы, статистическая обработка, написание текста.

М.С. Турчанинова: статистическая обработка, редактирование.

Е.А. Вильмс: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации.

Т.А. Юнацкая: сбор данных, утверждение окончательной версии для публикации.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Anna V. Brusentsova: collected and processed the data; wrote the manuscript.

Maria S. Turchaninova: collected and processed the data; wrote the manuscript.

Elena A. Vilms: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Tatiana A. Yunatskaya: collected and processed the data; wrote the manuscript.

All authors approved the final version of the article.

Литература:

1. Jugdaohsingh R., Anderson S.H., Tucker K.L., Elliott H., Kiel D.P., Thompson R.P. et al. Dietary silicon intake and absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;75(5):887–893. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.5.887>
2. Скрипникова И.А., Гурьев А.В. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремний. *Остеопороз и остеопатии.* 2014;17(2):36–40. <https://doi.org/10.14341/osteo2014236-40>
3. Natarajan M., Selvam V., Swaminathan S. Role of silicon in kidney, cardiovascular, bone health and implants in humans – a mini review. *World Journal of Pharmaceutical Research.* 6(16):1574–1586. <https://doi.org/10.20959/wjpr201716-10352>
4. Nielsen F.H. Update on the possible nutritional importance of silicon. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014;28(4):379–382. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.024>
5. Dudek Ł., Kochman W., Dziedzic E. Silicon in prevention of atherosclerosis and other age-related diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 2024;11:1370536. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1370536>
6. Martin K.R. Silicon: the health benefits of a metalloid. *Met. Ions Life Sci.* 2013;13:451–473. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_14
7. Sripanyakorn S., Jugdaohsingh R., Dissayabutr W., Anderson S.H., Thompson R.P., Powell J.J. The comparative absorption of silicon from

- different foods and food supplements. *Br. J. Nutr.* 2009;102(6):825–834. <https://doi.org/10.1017/S0007114509311757>
8. Рахманин Ю.А., Егорова Н.А., Красовский Г.Н., Михайлова Р.И., Алексеева А.В. Кремний, его биологическое действие при энтеральном поступлении в организм и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. *Гигиена и санитария.* 2017; 96(5): 492–498. <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-492-498>
 9. Сапожников С.П., Гордова В.С. Роль соединений кремния в развитии аутоиммунных процессов (обзор). *Микроэлементы в медицине.* 2013;14(3):3–13. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2013-14-3-3-13>
 10. Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J. Nutr. Health Aging.* 2007;11(2):99–110. PMID: 17435952
 11. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* Washington (DC): National Academies Press (US), 2001. <https://doi.org/10.17226/10026>
 12. Powell J.J., McNaughton S.A., Jugdaohsingh R., Anderson S.H., Dear J., Khot F. et al. A provisional database for the silicon content of foods in the United Kingdom. *Br. J. Nutr.* 2005;94(5):804–812. <https://doi.org/10.1079/bjn20051542>
 13. Pennington J.A. Silicon in foods and diets. *Food Addit. Contam.* 1991;8(1):97–118. <https://doi.org/10.1080/02652039109373959>
 14. McNaughton S.A., Bolton-Smith C., Mishra G.D., Jugdaohsingh R., Powell J.J. Dietary silicon intake in post-menopausal women. *Br. J. Nutr.* 2005;94(5):813–817. <https://doi.org/https://doi.org/10.1079/bjn20051548>
 15. Choi M.K., Kim M.H. Dietary Silicon Intake of Korean Young Adult Males and Its Relation to their Bone Status. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017;176(1):89–104. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0817-x>
 16. Мартинчик А.Н. *Нутрициология. Основы питания человека.* М. : ГЭОТАР-Медиа, 2025. - 504 с. DOI: 10.33029/9704-7782-3-NOP-2023-1-504.
 17. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624622 Российская Федерация. *Содержание алюминия и кремния в пищевых продуктах и рационе населения Омской области:* № 2023624571 : заявл. 07.12.2023 : опубл. 13.12.2023 / Турчанинов Д.В., Брусенцова А.В., Гусева П.А., Козубенко О.В., Вильмс Е.А., Турчанинова М.С. и др.; заявитель ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
 18. Kelsay J.L., Behall K.M., Prather E.S. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects, II. Calcium, magnesium, iron, and silicon balances. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979;32(9):1876–1880. <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.9.1876>
 19. Robberecht H., Van Cauwenbergh R., Van Vlaslaer V., Hermans N. Dietary silicon intake in Belgium: Sources, availability from foods, and human serum levels. *Sci. Total Environ.* 2009;407(16):4777–4782. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.05.019>
 20. Anasuya A, Bapurao S, Paranjape PK. Fluoride and silicon intake in normal and endemic fluorotic areas. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 1996;10(3):149–155 [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(96\)80025-3](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(96)80025-3)
 21. Chen F., Cole P., Wen L., Mi Z., Trapido E.J. Estimates of trace element intakes in Chinese farmers. *J. Nutr.* 1994;124(2):196–201. <https://doi.org/10.1093/jn/124.2.196>
 22. Козубенко О.В., Меньщикова Ю.В., Турчанинова М.С., Меньщикова М.П., Вильмс Е.А. Гигиеническая характеристика изменений пищевого статуса взрослого населения Омской области в период реализации национального проекта «Демография». *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2024;9(3): 29–38. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-29-38>
 23. Robberecht H., Van Cauwenbergh R., Van Vlaslaer V., Hermans N. Dietary silicon intake in Belgium: Sources, availability from foods, and human serum levels. *Sci. Total Environ.* 2009;407(16):4777–4782. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.05.019>

References:

1. Jugdaohsingh R, Anderson SH, Tucker KL, Elliott H, Kiel DP, Thompson RP et al. Dietary silicon intake and absorption. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(5):887–893. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.5.887>
2. Skripnikova I.A., Gur'ev A.V. Microelements in the prevention of osteoporosis: focus on silicon. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2014;17(2):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2014236-40>
3. Natarajan M, Selvam V, Swaminathan S. Role of silicon in kidney, cardiovascular, bone health and implants in humans – a mini review. *World Journal of Pharmaceutical Research.* 6(16):1574–1586. <https://doi.org/10.20959/wjpr201716-10352>
4. Nielsen FH. Update on the possible nutritional importance of silicon. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(4):379–382. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.024>
5. Dudek Ł, Kochman W, Dziedzic E. Silicon in prevention of atherosclerosis and other age-related diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1370536. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1370536>
6. Martin KR. Silicon: the health benefits of a metalloid. *Met Ions Life Sci.* 2013;13:451–473. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_14
7. Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Dissayabutr W, Anderson SH, Thompson RP, Powell JJ. The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements. *Br J Nutr.* 2009;102(6):825–834. <https://doi.org/10.1017/S0007114509311757>
8. Rakhmanin Yu.A., Egorova N.A., Krasovsky G.N., Mikhailova R.I., Alekseeva A.V. Silicon: its biological impact under dietary intake and hygienic standardization of its content in drinking water. A review. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(5): 492–498. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-492-498>
9. Sapozhnikov SP, Gordova VS. The role of silicon compounds in autoimmune processes development (a review). *Trace elements in medicine (Moscow).* 2013;14(3):3–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2013-14-3-3-13>
10. Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J Nutr Health Aging.* 2007;11(2):99–110. PMID: 17435952
11. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. <https://doi.org/10.17226/10026>
12. Powell JJ, McNaughton SA, Jugdaohsingh R, Anderson SH, Dear J, Khot F, et al. A provisional database for the silicon content of foods in the United Kingdom. *Br J Nutr.* 2005;94(5):804–812. <https://doi.org/10.1079/bjn20051542>
13. Pennington JA. Silicon in foods and diets. *Food Addit Contam.* 1991;8(1):97–118. <https://doi.org/10.1080/02652039109373959>
14. McNaughton SA, Bolton-Smith C, Mishra GD, Jugdaohsingh R, Powell JJ. Dietary silicon intake in post-menopausal women. *Br J Nutr.* 2005;94(5):813–817. <https://doi.org/https://doi.org/10.1079/bjn20051548>
15. Choi MK, Kim MH. Dietary Silicon Intake of Korean Young Adult Males and Its Relation to their Bone Status. *Biol Trace Elem Res.* 2017;176(1):89–104. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0817-x>
16. Martinchik A.N. *Nutritsiologiya. Osnovy pitaniya cheloveka.* Moscow : GEOTAR-MediaPubl; 2025. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-7782-3-NOP-2023-1-504>
17. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registracii bazy dannyh № 2023624622 Rossijskaja Federacija. *Soderzhanie aljuminija i kremnija v pishhevyyh produktah i racione naselenija Omskoj oblasti:* № 2023624571 : zajavl. 07.12.2023 : opubl. 13.12.2023 / Turchaninov DV, Brusentsova AV, Guseva PA, Kozubenko OV, Vilms EA, Turchaninova MS et al.; zajavitel' FGBOU VO OmGMU Minzdrava Rossii. (In Russ.).
18. Kelsay JL, Behall KM, Prather ES. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects, II. Calcium, magnesium, iron, and silicon balances. *Am J Clin Nutr.* 1979;32(9):1876–1880. <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.9.1876>
19. Robberecht H, Van Cauwenbergh R, Van Vlaslaer V, Hermans N. Dietary silicon intake in Belgium: Sources, availability from foods, and human serum levels. *Sci Total Environ.* 2009;407(16):4777–4782. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.05.019>
20. Anasuya A, Bapurao S, Paranjape PK. Fluoride and silicon intake in normal and endemic fluorotic areas. *J Trace Elem Med Biol.*

- 1996;10(3):149–155. [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(96\)80025-3](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(96)80025-3)
21. Chen F, Cole P, Wen L, Mi Z, Trapido EJ. Estimates of trace element intakes in Chinese farmers. *J Nutr.* 1994;124(2):196–201. <https://doi.org/10.1093/jn/124.2.196>
22. Kozubenko OV, Menshchikova YuV, Turchaninova MS, Menshchikov MP, Vilms EA. Hygienic characteristics of changes in the nutritional status of adult population in the Omsk region during the implementation of Demography national project. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2024;9(3):29–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-29-38>
23. Robberecht H, Van Cauwenbergh R, Van Vlaslaer V, Hermans N. Dietary silicon intake in Belgium: Sources, availability from foods, and human serum levels. *Sci Total Environ.* 2009;407(16):4777–4782 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.05.019>

Сведения об авторах

Брусенцова Анна Владимировна ✉, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены, питания человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: 0000-0002-8796-7526

Турчанинова Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены, питания человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: 0000-0002-2823-607X

Вильмс Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: 0000-0002-0263-044X

Юнацкая Татьяна Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены, питания человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: 0000-0002-1787-0550

Authors

Dr. Anna V. Brusentsova ✉, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University.

ORCID: 0000-0002-8796-7526

Dr. Maria S. Turchaninova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University.

ORCID: 0000-0002-2823-607X

Dr. Elena A. Vilms, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University.

ORCID: 0000-0002-0263-044X

Dr. Tatiana A. Yunatskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University.

ORCID: 0000-0002-1787-0550

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616.1-084-085

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-15-31>

РОЛЬ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СНИЖЕНИИ БРЕМЕНИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

ПОЛИБИН Р.В.✉, ПЕТУХОВА И.В.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

Основные положения

Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и странах Европейского региона показал существенное влияние внедрения клинических рекомендаций в систему здравоохранения на динамику изменений показателя. Отмечено, что для достижения максимального эффекта от внедрения клинических рекомендаций необходима комплексная стратегия, включающая обеспечение доступности медицинской помощи, реализацию программ профилактики и реабилитации, достаточное финансирование, современное оснащение и повышение квалификации медицинских кадров.

Резюме

Цель. Оценить влияние внедрения во врачебную практику клинических рекомендаций (КР) по кардиологии в Российской Федерации (РФ) и некоторых странах Европейского региона на динамику смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). **Материалы и методы.** Выборка данных о смертности от ССЗ была проведена с использованием базы данных Global Burden of Disease. Распределение стран на 5 кластеров по уровню смертности осуществлялось с помощью кластерного анализа. Информация об используемых КР была получена на сайтах профессиональных сообществ и по данным российских и зарубежных публикаций. Проведен эпидемиологический анализ смертности от ССЗ в периоды до и после внедрения КР. Проведены оценка динамики смертности и сравнение темпов прироста до и после внедрения КР. **Результаты.** После внедрения КР выявлено снижение смертности в Испании, Эстонии, России, Латвии, Республике Беларусь, Украине и более выраженный темп снижения в Великобритании и Нидерландах. Снижение смертности в Бельгии, Франции, Словакии, Италии, Португалии, Германии, Чехии обусловлено успешно реализуемыми кампаниями

по профилактике ССЗ, внедрению и использованию КР в медицинской практике. Рост смертности в Хорватии, Сербии, Боснии и Герцеговине, Литве, Румынии и Болгарии связан с ограниченными экономическими возможностями, препятствующими полноценной реализации превентивных и лечебных программ.

Заключение. Внедрение КР по ССЗ в систему здравоохранения сыграло важную роль в снижении смертности. Для достижения максимального эффекта от внедрения КР во врачебную практику необходима комплексная стратегия, обеспечивающая доступность качественной медицинской помощи для всего населения, в том числе программ профилактики и реабилитации, достаточный объем финансирования, включая современное оснащение медицинских организаций, подготовку и повышение уровня квалификации медицинских кадров. Лишь при условии интеграции КР в систему здравоохранения с обеспечением реализации изложенных в них направлений профилактики, диагностики и лечения можно достичь значительного снижения заболеваемости и смертности от ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, смертность, клинические рекомендации

Корреспонденцию адресовать:

Полибин Роман Владимирович, 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, E-mail: polibin_r_v@staff.sechenov.ru
© Полибин Р. В. и др.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), протокол № 23-32 от 17 ноября 2022 г. Исследование не требует получения информированного согласия пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Полибин Р.В., Петухова И.В. Роль клинических рекомендаций по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний в снижении бремени болезней системы кровообращения. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):15-31. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-15-31>

Поступила:

14.03.2025

Поступила после доработки:

24.04.2025

Принята в печать:

30.05.2025

Дата печати:

30.06.2025

Сокращения

КР – клинические рекомендации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ESC – European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов

ESH – European Society of Hypertension, Европейское общество по артериальной гипертензии

ORIGINAL RESEARCH
EPIDEMIOLOGYTHE ROLE OF CLINICAL GUIDELINES IN REDUCING
THE BURDEN OF CARDIOVASCULAR DISEASES

ROMAN V. POLIBIN ✉, IRINA V. PETUKHOVA

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya Street, 8, Building 2, Moscow, 119048, Russia*

HIGHLIGHTS

An analysis of cardiovascular disease mortality in the Russian Federation and European countries demonstrated a significant impact of implementing clinical guidelines into healthcare systems on declining the mortality rates. To achieve the maximum benefit from clinical guidelines, we require a broad access to medical care, implementation of prevention and rehabilitation programs, adequate funding, modern equipment, and continuous training of healthcare professionals.

Abstract

Aim. To assess the impact of implementing evidence-based cardiology guidelines into the clinical practice in the Russian Federation and selected European countries on trends in cardiovascular disease (CVD) mortality.

Materials and Methods. Mortality data were obtained from the Global Burden of Disease database. Countries were grouped into five clusters based on CVD mortality rates. Information on implemented clinical guidelines was gathered from professional society websites and published national and international sources. We further conducted an epidemiological analysis of CVD mortality before and after the implementation of clinical guidelines, including before-after analysis of mortality trends. **Results.** After the implementation of clinical cardiology guidelines, a reduction in CVD mortality was observed in Spain, Estonia, Russia, Latvia, Belarus, Ukraine, and especially United Kingdom and the Netherlands. Decrease in mortality in Belgium, France, Slovakia, Italy, Portugal, Germany, and the Czech

Republic was associated with successful CVD prevention campaigns and active use of clinical cardiology guidelines in clinical practice. Increased mortality in Croatia, Serbia, Bosnia and Herzegovina, Lithuania, Romania, and Bulgaria was linked to limited economic resources that hindered full implementation of preventive and treatment programs.

Conclusion. The integration of CVD clinical guidelines into the national healthcare systems has played a significant role in reducing mortality. Achieving the full potential of CG implementation requires a comprehensive strategy that ensures access to quality care for the entire population, including preventive and rehabilitation programs, sufficient funding, modern infrastructure, and continuous professional development of healthcare personnel. Systemic integration of guideline-based prevention, diagnostics, and treatment can further reduce CVD morbidity and mortality.

Keywords: cardiovascular disease, mortality, clinical guidelines

Corresponding author:

Dr. Roman V. Polibin, Trubetskaya Street, 8, Building 2, Moscow, 119048, Russia,

E-mail: polibin_r_v@staff.sechenov.ru

© Roman V. Polibin, et al.

Ethics Statement. The study was conducted in accordance with the permission of the Local Bioethics Committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), # 23-32, 2022/11/17.

Informed consent has not been required for this study.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Roman V. Polibin, Irina V. Petukhova. The role of clinical guidelines in reducing the burden of cardiovascular diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):15-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-15-31>

Received:
14.03.2024

Received in revised form:
24.04.2025

Accepted:
30.05.2025

Published:
30.06.2025

Введение

Одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения является бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Широкое распространение ССЗ во всем мире, начиная со второй половины XX века, послужило поводом рассматривать их как «эпидемию» [1]. ССЗ остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире, среди которых наиболее значимыми являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. В течение последних трех десятилетий бремя ССЗ стабильно возрастает: с 1990 года количество смертей увеличилось на 53,7% (с 12,1 миллиона в 1990 г. до 18,6 миллиона в 2019 г.), а количество лет, прожитых с инвалидностью (DALY), возросло на 94,4% (с 17,7 миллиона в 1990 г. до 34,4 миллиона в 2019 г.). Увеличение бремени ССЗ наблюдается почти во всех странах, за исключением стран с высоким уровнем дохода, однако в последние годы в странах, где ранее наблюдалось снижение смертности от ССЗ, стал также отмечаться рост этого показателя [2]. Эти данные служат очередным напоминанием о необходимости активизации работы по профилактике, диагностике и лечению ССЗ. Для снижения смертности от ССЗ необходимо сосредоточиться на реализации экономически обоснованных мер и стратегических вмешательств в систему здравоохранения. Многие страны уже давно внедряют клинические рекомендации (КР), которые содержат наиболее достоверные данные о самых современных, эффективных и безопасных методах терапевтического и инвазивного лечения ССЗ, а также подходах к диагностике этих заболеваний и их профилактике. Разработка и внедрение КР в клиническую практику в Европейском регионе начались активно в начале 1990-х годов. Так, в 1994 году Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейское общество по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) издали рекомендации по профилактике ИБС. К этому моменту в некоторых странах уже появились национальные КР, однако в большинстве стран это произошло значительно позже. В Российской Федерации (РФ) активная работа по разработке и внедрению КР началась в 2005–2007 гг.

Цель исследования

Оценить влияние внедрения во врачебную практику КР по кардиологии в РФ и некото-

рых странах Европейского региона на динамику смертности от ССЗ.

Материалы и методы

Выборка данных о смертности от ССЗ за период 1980–2021 гг. населения Российской Федерации и стран Европейского региона была проведена с использованием базы данных Global Burden of Disease.

С использованием кластерного анализа 44 страны были распределены на 5 кластеров по уровню смертности от ССЗ мужчин и женщин всех возрастов. Кластеризация проведена по показателям смертности 2019 г., поскольку, начиная с 2020 г., на смертность от ССЗ существенное влияние оказала пандемия COVID-19. Информация об используемых КР в различных странах была получена в сети Интернет на сайтах профессиональных сообществ специалистов в области кардиологии и профилактики ССЗ, а также по данным публикаций российских и зарубежных авторов. Для оценки возможного влияния внедрения во врачебную практику КР по кардиологии на динамику смертности от ССЗ проведен эпидемиологический анализ смертности в периоды до и после внедрения КР, а также была проведена оценка динамики смертности и сравнение темпов прироста до и после внедрения КР.

Анализ и визуализация данных по кластеризации были выполнены с использованием статистического программного обеспечения R-Studio версии 9.4.

Для статистической обработки данных и визуализации материала по многолетней динамике смертности от ССЗ использовалась программа MS Excel 2024.

Результаты и обсуждение

В результате анализа смертности от ССЗ 44 страны с помощью кластерного анализа были распределены на 5 кластеров по уровню смертности от ССЗ среди мужчин и женщин всех возрастов в 2019 г. (таблица 1).

К первому кластеру были отнесены страны с уровнем смертности от 133,12 до 297,55 случаев на 100 тыс. населения (Me:248,12; IQR:67,24), к странам второго кластера были отнесены государства с уровнем смертности от 339,47 до 492,82 случаев на 100 тыс. населения (Me:428,26; IQR:99,50), к странам 3-го кластера – от 540,97 до 729,05 случаев на 100 тыс. населения (Me:635,51; IQR:73,17), к странам

4 кластера – от 762,32 до 823,83 случаев на 100 тыс. населения (Me:787,47; IQR:40,47) соответственно, остальные страны, где смертность от

ССЗ в 2019 г. составляла от 1020,32 до 1140,93 случаев на 100 тыс. населения (Me:1080,63; IQR:120,61), были отнесены к 5 кластеру.

Таблица 1.
Распределение стран по кластерам с указанием показателей медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR)

Table 1.
Distribution of countries by clusters with median (Me) and interquartile range (IQR)

Кластер / Cluster	Страна / Country	Медиана (Me) / Median (Me)	Межквартильный размах (IQR) / Interquartile range (IQR)
1	Израиль/Israel	248,12	67,24
	Андорра/Andorra		
	Исландия/Iceland		
	Ирландия/Ireland/		
	Люксембург/Luxembourg		
	Кипр/Cyprus		
	Норвегия/Norway		
	Нидерланды/Netherlands		
	Франция/France		
	Дания/Denmark		
	Швейцария/Switzerland		
	Великобритания/United Kingdom		
	Испания/Spain		
	Бельгия/Belgium		
	Сан-Марино/San Marino		
2	Мальта/Malta	428,26	99,50
	Португалия/Portugal		
	Швеция/Sweden		
	Австрия/Austria		
	Словения/Slovenia		
	Италия/Italy		
	Монако/Monaco		
	Германия/Germany		
	Польша/Poland		
	Финляндия/Finland		
	Албания/Albania		
	Чехия/Czech Republic		
	Словакия/Slovakia		
3	Греция/Greece	635,51	73,17
	Босния и Герцеговина/Bosnia and Herzegovina		
	Хорватия/Croatia		
	Эстония/Estonia		
	Республика Молдова/Republic of Moldova		
	Черногория/Montenegro		
	Венгрия/Hungary		
	Северная Македония/Northern Macedonia		
	Российская Федерация/Russian Federation		
	Сербия/Serbia		
4	Литва/Lithuania	787,47	40,47
	Румыния/Romania		
	Республика Беларусь/Republic of Belarus		
	Латвия/Latvia		
5	Украина/Ukraine	1080,63	120,61
	Болгария/Bulgaria		

Для проведения более детального изучения особенностей распределения показателей была проанализирована многолетняя динамика смерт-

ности от ССЗ за период с 1980 по 2021 годы в отдельных странах из каждого кластера с выделением периодов роста и снижения смертности.

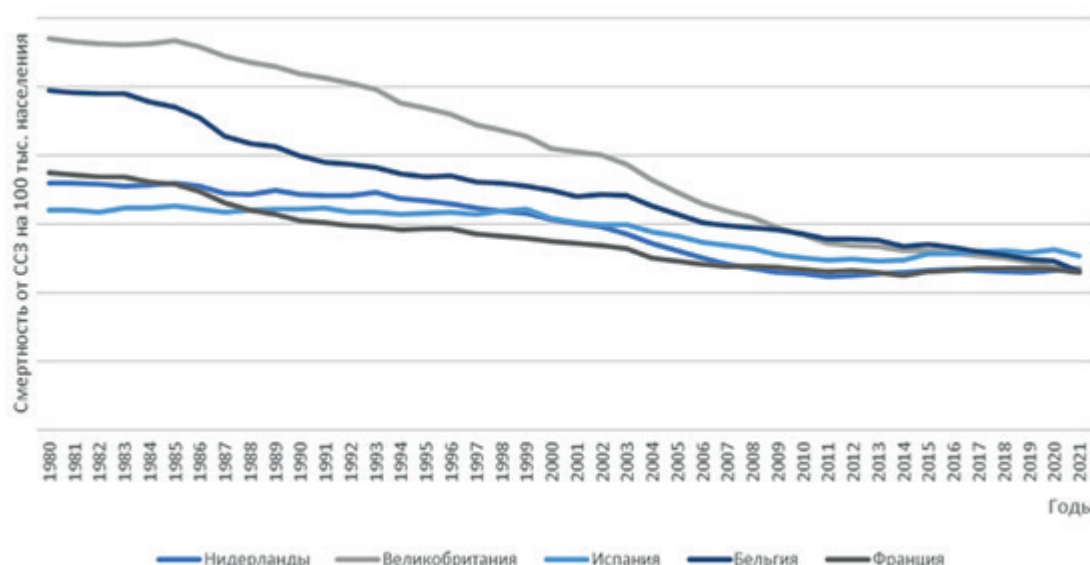


Рисунок 1. Смертность от ССЗ среди мужчин и женщин всех возрастов в странах 1-го кластера в 1980–2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 1. Cardiovascular mortality among men and women of all ages in countries within the cluster 1 in 1980–2021 (per 100,000 population)

Из 1-го кластера были выбраны следующие страны: Нидерланды, Великобритания, Испания, Бельгия, Франция. В начале изучаемого периода наибольший уровень смертности от ССЗ отмечался в Великобритании, тогда как наименьший

уровень был зафиксирован в Испании. К 2021 году ситуация изменилась: в Испании был отмечен наибольший уровень смертности от ССЗ, в то время как во Франции он стал наименьшим среди рассматриваемых стран (рисунок 1).

Страна / Country	Тенденция периода 1 / Trend of period 1		Тенденция периода 2 / Trend of period 2		Тенденция периода 3 / Trend of period 3	
	Период / Period	$T_{пр}$, % ($\bar{T}_{пр}$ %)	Период / Period	$T_{пр}$, % ($\bar{T}_{пр}$ %)	Период / Period	$T_{пр}$, % ($\bar{T}_{пр}$ %)
Нидерланды/ Netherlands	1980–2011	-37,8 (-1,50)	2011–2021	5,23 (0,29)	-	-
Великобритания/ United Kingdom	1980–2021	-58,8 (-2,12)	-	-	-	-
Испания/Spain	1980–1999	0,33 (0,02)	1999–2013	-23,64 (-1,69)	2013–2021	2,98 (0,17)
Бельгия/Belgium	1980–2021	-53,5 (-1,79)	-	-	-	-
Франция/France	1980–2014	-39,9 (-1,48)	2014–2021	2,13 (0,08)	-	-

Таблица 2. Динамика показателей смертности от ССЗ в некоторых странах 1-го кластера в 1980–2021 гг.

Table 2. Trends in cardiovascular mortality rates in selected countries within the cluster 1 in 1980–2021

Примечания: $T_{пр}$ – темп прироста, $\bar{T}_{пр}$ – среднегодовой прирост.

$T_{пр}$ – increment rate, $\bar{T}_{пр}$ – mean annual increment.

Наиболее выраженное снижение смертности отмечалось в Великобритании и Бельгии. В Великобритании смертность от ССЗ сни-

зилась на 58,8% с 571 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 235,4 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{пр}$ = -2,12%), в Бельгии –

на 53,5% с 495,1 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 230,1 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = -1,79\%$) (таблица 2). Наиболее интенсивное снижение смертности в странах 1 кластера наблюдалось в 1986–2011 гг. Именно в данный период времени в большинстве стран Европейского региона разрабатывались и внедрялись КР по оказанию медицинской помощи больным с сердечно-сосудистой патологией. В Европейском регионе большой известностью обладают КР ESC и ESH, которые активно внедрялись в разные периоды времени в странах Европейского региона. В разработку КР ESC и ESH были вовлечены практически все страны Европы, которые являются членами данных сообществ. Первые такие КР по профилактике, диагностике и лечению ССЗ были изданы в 1994 г. совместно Европейским обществом кардиологов, Европейским обществом атеросклероза и Европейским обществом гипертонии по профилактике ИБС. – «Профилактика ишемической болезни сердца в клинической практике: рекомендации Рабочей группы Европейского общества кардиологов, Европейского общества атеросклероза и Европейского общества гипертонии», пересмотренные в 1998, 2003, 2007, 2012, 2016 гг. [3–8]. В 2021 г. опубликованы новые «Рекомендации ESC 2021 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике» [9]. Первые КР по артериальной гипертензии (АГ) в Европейском регионе, разработанные ESH и ESC, вышли в 2003 г. – «Кардиологические рекомендации по лечению артериальной гипертензии», обновленные в 2007, 2013, 2018 гг. [10–13]. Позднее сотрудничество ESH и ESC о разработке «Совместных рекомендаций» при равном участии было прекращено, и в 2023 году были разработаны рекомендации по ведению АГ, подготовленные ESH, – «Рекомендации ESH по лечению артериальной гипертензии, 2023 г.: Рабочая группа Европейского общества гипертонии по лечению артериальной гипертензии: одобрена Международным обществом гипертонии и Европейской почечной ассоциацией» [14].

К этому моменту в Великобритании Британским обществом по гипертонии впервые в 1989 г. и далее в 1993, 1999, 2004 гг. были опубликованы КР по АГ [15–18]. Следует отметить, что, если в 1980–1988 гг. изменение динамики смертности отсутствовало ($\bar{T}_{np} = -0,77\%$), то начиная с 1989 до 2021 гг. отмечался умеренно выраженный темп к снижению ($\bar{T}_{np} = -2,45\%$).

Бельгия была одной из первых, активно участвовавших в разработке КР ESC и содействовавших одобрению и внедрению этих руководств в повседневную клиническую практику на национальном уровне с конца 1990-х годов. Система здравоохранения Бельгии характеризуется высококачественной медицинской инфраструктурой и обеспечением доступа к современным методам диагностики и лечения всего населения. Успешно проводимые программы скрининга и мониторинга здоровья способствуют ранней диагностике заболеваний и возможности своевременного вмешательства для лечения выявленных патологий. По данным министерства здравоохранения Бельгии, в стране также проводятся национальные кампании, направленные на снижение факторов риска, таких как курение, ожирение и недостаток физической активности.

Следует отметить, что в последние годы наблюдается замедление темпов снижения смертности, а в некоторых странах даже отмечается рост смертности. Например, в Нидерландах наблюдалось снижение смертности в период с 1980 по 2011 гг. на 37,8% – с 359,1 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 223,2 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г. ($\bar{T}_{np} = -1,50\%$), которое сменилось ростом смертности в период с 2011 по 2021 гг. на 5,23% – с 223,26 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г. до 234,96 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,29\%$). Первые национальные КР в Нидерландах, разработанные Нидерландским обществом кардиологов, были изданы в 1996 г. на основе рекомендаций – «Профилактика ишемической болезни сердца в клинической практике: рекомендации Рабочей группы Европейского общества кардиологов, Европейского общества атеросклероза и Европейского общества гипертонии». Изменение темпа тенденции смертности от ССЗ совпало с внедрением КР. Так, если в 1980–1995 гг. тенденция характеризовалась незначительным снижением ($\bar{T}_{np} = 0,48\%$), то уже в 1996–2011 гг. темп снижения был умеренно выраженным ($\bar{T}_{np} = -2,47\%$). С тех пор КР регулярно обновлялись с учетом новых научных данных и международных стандартов. Нидерланды также активно используют рекомендации ESC. Эти рекомендации помогают обеспечить единый подход к диагностике и лечению ССЗ на национальном уровне.

Во Франции снижение смертности отмечалось в период с 1980 по 2014 гг. на 39,9% – с 375,3 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 225,2 случаев на 100 тыс. населения в 2014 г. ($\bar{T}_{np} = -1,48\%$), которое сменилось ростом смертности в период с 2014 по 2021 гг. на 2,13% – с 225,2 случаев на 100 тыс. населения в 2014 г. до 230,0 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,08\%$) Первые клинические рекомендации по ССЗ во Франции «Consensus Conference on the Management of Arterial Hypertension» (Конференция консенсуса по лечению артериальной гипертензии) были изданы в 1996 году. Это руководство было разработано Французским обществом кардиологов и положило начало серии рекомендаций по управлению АГ и другими ССЗ.

При оценке динамики смертности в Испании отмечалось отсутствие изменений тенденции в период с 1980 по 1999 гг. ($\bar{T}_{np} = 0,02\%$), которое сменилось умеренной тенденцией к снижению в период 1999–2013 гг. ($\bar{T}_{np} = -1,69\%$), когда смертность снизилась на 23,64% – с 321,8 случаев на 100 тыс. населения в 1999 г. до 245,7 случаев на 100 тыс. населения в 2013 г., однако в период с 2013 по 2021 гг. снижение замедлилось, и отмечался рост смертности на 2,98% – с 245,7 случаев на 100 тыс. населения в 2013 г. до 253 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,17\%$). Одной из причин такого изменения тенденции после 1999 г. могло стать внедрение первых национальных КР, разработанных Испанским обществом кардиологов в области коронарной хирургии в 2000 г.

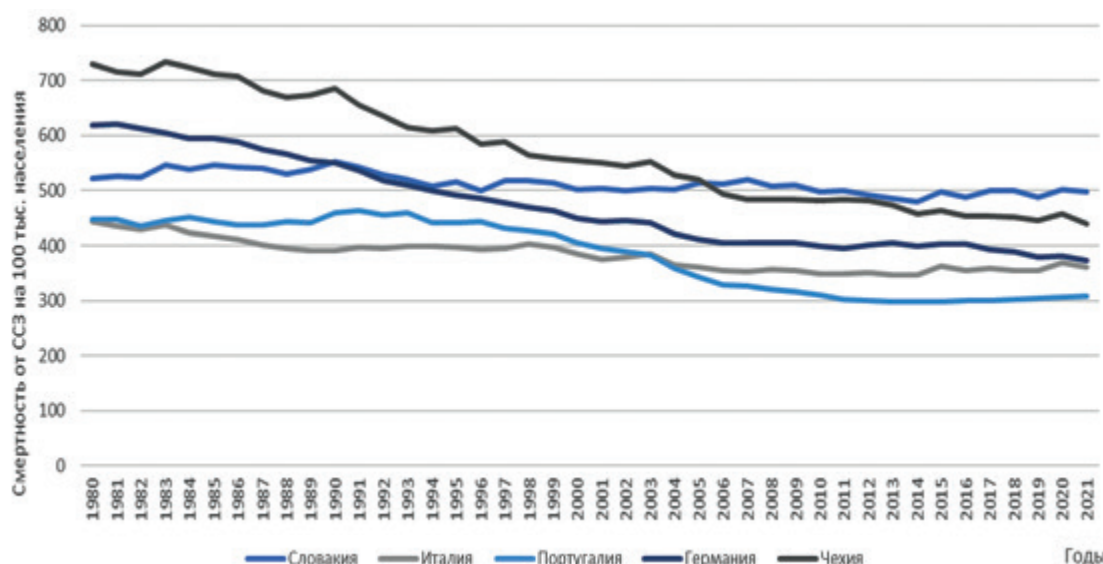


Рисунок 2. Смертность от ССЗ среди мужчин и женщин всех возрастов в странах 2-го кластера в 1980–2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 2. Cardiovascular mortality among men and women of all ages in countries within the cluster 2 in 1980–2021 (per 100,000 population)

Из 2-го кластера были выбраны следующие страны: Словакия, Италия, Португалия, Германия и Чехия. В период с 1980 по 2005 гг. наибольший уровень смертности от ССЗ наблюдался в Чехии, а наименьший отмечался в Италии, что сохранялось вплоть до 2002 года. Однако в

период с 2006 по 2021 гг. ситуация изменилась: наибольший уровень смертности от ССЗ отмечался в Словакии, которая в начале исследуемого периода занимала третье место, а наименьший уровень смертности был зарегистрирован в Португалии, начиная с 2003 года (рисунок 2).

Страна/ Country	Тенденция периода 1 / Trend of period 1		Тенденция периода 2 / Trend of period 2		Тенденция периода 3 / Trend of period 3	
	Период / Period	$T_{np}, \%$ ($\bar{T}_{np} \%$)	Период / Period	$T_{np}, \%$ ($\bar{T}_{np} \%$)	Период / Period	$T_{np}, \%$ ($\bar{T}_{np} \%$)
Словакия/Slovakia	1980–2014	-8,04 (-0,23)	2014–2021	3,73 (0,36)	-	-
Италия/Italy	1980–2010	-21,34 (-0,78)	2010–2021	3,69 (0,18)	-	-
Португалия/Portugal	1980–1993	2,60 (0,21)	1993–2013	-35,0 (-2,03)	2013–2021	3,31 (0,28)
Германия/Germany	1980–2021	-39,62 (-1,21)	-	-	-	-
Чехия/Czech Republic	1980–2021	-39,66 (-1,20)	-	-	-	-

Таблица 3. Динамика показателей смертности от ССЗ в некоторых странах 2-го кластера в 1980–2021 гг.

Table 3. Trends in cardiovascular mortality rates in selected countries within the cluster 2 in 1980–2021

Примечания: T_{np} – темп прироста, $\bar{T}_{np}$ – среднегодовой прирост. T_{np} – increment rate, $\bar{T}_{np}$ – mean annual increment.

В Чехии в период с 1980 по 2021 гг. смертность снизилась на 39,66 % – с 729,4 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 440,1 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = -1,2\%$) (таблица 3). Чешская система здравоохранения достигла значительных успехов в улучшении состояния здоровья населения. Заметно изменились такие показатели, как ожидаемая продолжительность жизни и преждевременная смертность, значения которых приближаются к средним европейским показателям. Система здравоохранения основывается на модели социального медицинского страхования с всеобщим покрытием, широкой программой льгот и сильной регулирующей ролью Министерства здравоохранения. Несмотря на высокую смертность от ССЗ, остающихся основной причиной смертности в стране как среди женщин, так и среди мужчин, большинство показателей продолжают сокращать разрыв со средними значениями Европейского союза (ЕС). Так, например, смертность от ИБС значительно снизилась с 1991 года и медленно сокращает разрыв с наиболее успешными странами ЕС. Снижение уровня смертности произошло, главным образом, благодаря внедрению более эффективных методов диагностики и лечения (43%), а также профилактической работе по снижению влияния факторов риска (52%). Однако высокая распространенность факторов риска продолжает оставаться серьезной проблемой, при этом более 35% общего бремени болезней в 2015 году (измеренного в DALY) связано с поведенческими факторами риска. К ним относятся: неправильное питание (18%), курение (13%), употребление алкоголя (4%) и низкая физическая активность (3%). Прогресс в снижении уровня курения и потребления алкоголя отмечен как незначительный. Доля курящих взрослых снизилась с 24% в 2000 году до 18% в 2015 году. Уровень потребления алкоголя среди взрослого населения составлял 11,9 литра на душу населения, что почти на 2 литра больше, чем в среднем по ЕС. Показатели ожирения также выше среднеевропейских и быстро растут, что представляет собой проблему для общественного здравоохранения. Для решения этих проблем Чехия реализует несколько национальных программ, направленных на нормализацию питания, профилактику и лечение ожирения, а также на поощрение физической активности [19]. Реализация данных программ в сочетании с использованием КР в медицинской прак-

тике содействует улучшению здоровья населения и повышению качества жизни. КР по ССЗ в Чехии начали разрабатываться сначала 2000-х годов, и первые рекомендации, адаптированные на основе международных стандартов, стали официально использоваться в этот период. Чешское общество кардиологов играет ключевую роль в создании и обновлении этих рекомендаций.

В Германии в период с 1980 по 2021 гг. смертность снизилась на 39,62% – с 618,94 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 373,69 на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = -1,21\%$). С 1998 года в Германии использовались национальные рекомендации Немецкого общества гипертонии, с 2007 года были внедрены КР по лечению АГ, разработанные ESH и ESC, а в 2015 году они были переведены на немецкий язык и хорошо приняты практикующими врачами [20, 21]. В 2023 г. Немецким обществом кардиологов были разработаны новые национальные КР по лечению АГ.

Для некоторых стран данного кластера наблюдается такое же характерное замедление темпов снижения смертности или даже смена направления тенденции, как и у ряда стран первого кластера. Например, в Италии отмечалось снижение смертности в период с 1980 по 2010 гг. на 21,34% – с 443,3 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 348,7 случаев на 100 тыс. населения в 2010 г. ($\bar{T}_{np} = -0,78\%$), которое сменилось ростом смертности в период с 2010 по 2021 гг. на 3,69% – с 348,7 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 361,5 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,18\%$). Несмотря на то, что Италия относится ко второму кластеру по уровню смертности от ССЗ, в стране сохраняется высокая заболеваемость этой патологией, которая остаётся одной из ведущих причин смерти. По данным Высшего института здравоохранения, для снижения заболеваемости ССЗ в Италии реализуются национальные программы, одной из которых является «Национальная программа по профилактике ССЗ», разработанная Министерством здравоохранения Италии. Эта программа акцентирует внимание на изменении образа жизни, включая сокращение курения, повышение физической активности и здоровое питание. Она также включает организацию образовательных кампаний для повышения осведомлённости о важности профилактики ССЗ и необходимости регулярного медицинского обследования. Дополнительно программа

направлена на обеспечение доступности диагностики ССЗ для всех слоев населения, включая проведение скрининговых программ; укрепление сотрудничества между различными секторами здравоохранения для более эффективного управления профилактикой и лечением ССЗ; а также на проведение регулярных исследований для оценки эффективности профилактических мер и адаптации программ на основе полученных данных. Программа была запущена в 2000 году и действовала до 2006 года. Впоследствии она была обновлена и адаптирована, и новые инициативы по профилактике и контролю ССЗ продолжают внедряться. В Италии подобные программы могут иметь различные фазы и продолжаться в виде новых проектов на основе предыдущих итогов и исследований, что позволяет поддерживать актуальность и эффективность профилактических мероприятий. Еще одной известной национальной программой в Италии является «Проект Сердце» (Progetto Cuore), который был запущен в 1998 году благодаря сотрудничеству четырех исследовательских групп (MONICA-Brianza, MONICA-Friuli, ATENA, MATISS) и финансированию Министерства здравоохранения. Progetto Cuore фокусируется на эпидемиологии и профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и координируется «Кафедрой сердечно-сосудистых заболеваний, эндокринных и метаболических нарушений» Национального института здравоохранения. Основная цель проекта заключается в проведении масштабного исследования для оценки факторов риска ССЗ среди населения, организации профилактических мероприятий и повышения осведомленности о ССЗ. В рамках Progetto Cuore было реализовано множество мероприятий, инициированных исследователями Национального института здравоохранения, а также с участием других итальянских и зарубежных исследовательских групп при финансировании Министерства здравоохранения и ЕС [22]. КР также играли важную роль в профилактике, диагностике и лечении ССЗ в Италии. Первая национальная КР по ССЗ была разработана Итальянским обществом кардиологов на основе стандартов ESC и была опубликована в начале 2000-х гг. С тех пор КР многократно обновлялись, чтобы учитывать новые достижения в области профилактики и лечения. Последние обновления включают направления профилактики и лечения АГ, сердечной недостаточности,

аритмии и инсультов, с акцентом на изменения, связанные с оценкой и управлением рисками для сердечно-сосудистой системы.

В Словакии снижение смертности отмечалось в период с 1980 по 2014 гг. на 8,04% – с 522,3 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 480,3 случаев на 100 тыс. населения в 2014 г. ($\bar{T}_{np} = -0,23\%$), которое сменилось ростом смертности в период с 2014 по 2021 гг. на 3,73% – с 480,37 случаев на 100 тыс. населения в 2014 г. до 498,33 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,36\%$). Заболеваемость ССЗ в Словакии остается важной проблемой общественного здравоохранения, как и во многих других странах. По данным стратегии развития на 2014–2030 гг. Министерства здравоохранения Словацкой республики, в стране реализуются Национальные программы по борьбе с ССЗ, которые охватывают различные профилактические мероприятия, направленные на уменьшение факторов риска, включая программы по отказу от курения, употребления алкоголя, пропаганду здорового питания и физической активности. КР по ССЗ, разработанные Словацким обществом кардиологов на основе рекомендаций ESC, начали внедряться в медицинскую практику с начала 2000-х годов и регулярно обновляются с учетом новых научных данных.

При оценке динамики смертности в Португалии отмечался рост смертности в период с 1980 по 1993 гг. на 2,6% – с 447,3 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 458,9 случаев на 100 тыс. населения в 1993 г. ($\bar{T}_{np} = 0,21\%$), который сменился снижением смертности в период с 1993 по 2013 гг. на 35% – с 458,9 случаев на 100 тыс. населения в 1993 г. до 298,1 случаев на 100 тыс. населения в 2013 г. ($\bar{T}_{np} = -2,03\%$), однако в период 2013–2021 гг. это снижение замедлилось, и вновь отмечался рост смертности на 3,31% – с 298,1 случаев на 100 тыс. населения в 1993 г. до 308 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,28\%$). Заболеваемость ССЗ в Португалии остается одной из основных причин смертности в стране: на их долю в 2020 году пришлось более 27% всех смертей. Основными причинами смерти среди болезней системы кровообращения (БСК) являются цереброваскулярные заболевания и ИБС. Несмотря на то, что в стране отмечается улучшение диагностики и лечения ССЗ, влияние факторов риска, таких как употребление алкоголя и ожирение, продолжает оставаться серьезной проблемой. В 2019 году почти треть смертей в Португалии была свя-

зана с поведенческими факторами риска [23]. В рамках стратегии по борьбе с хроническими заболеваниями была разработана «Национальная программа по ССЗ», включающая профилактические мероприятия и программы реабилитации. Эта программа была обновлена в 2005 и 2015 годах с акцентом на таких нозологиях, как АГ, ИБС и аритмии. КР по ССЗ играют ключевую роль в управлении, профилактике и лечении этих заболеваний. В Португалии основные КР в значительной степени опираются на рекомендации ESC и активно используются с начала 2000-х годов. Однако португальские медицинские ассоциации и эксперты также разрабатывают национальные рекомендации, которые учитывают специфические особенности страны, такие как распространенность заболеваний, доступность медицинских услуг и культурные аспекты. Национальные КР могут дополнять рекомендации ESC, адаптируя их к местным условиям и потребностям населения. Эти рекомендации оказывают значительное влияние на снижение уровня смертности от ССЗ в Португалии.

Данные мероприятия положительно сказались на снижении уровня смертности от ССЗ, способствуя увеличению ранней диагностики

и внедрению современных методов лечения, что привело к улучшению исходов для пациентов. Тем не менее, для достижения дальнейшего прогресса необходимо продолжать прилагать усилия, направленные на повышение осведомленности о факторах риска и методах их снижения среди населения.

Из 3-го кластера были выбраны следующие страны: Хорватия, Сербия, Босния и Герцеговина, Эстония, Российская Федерация. В начале исследуемого периода, с 1980 по 1994 гг., наибольший уровень смертности ССЗ наблюдался в Эстонии, тогда как наименьший показатель был зафиксирован в Боснии и Герцеговине, что сохранялось вплоть до 2015 г. В период с 1995 по 2013 гг. наибольший уровень смертности отмечался в Российской Федерации, а с 2014 по 2021 гг. – в Сербии. Наименьший показатель смертности в конце изучаемого периода был зарегистрирован в Эстонии, ранее занимавшей лидирующую позицию по уровню смертности среди стран данного кластера (рисунок 3).

В Боснии и Герцеговине смертность от ССЗ увеличилась на 86,59% – с 304,5 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 568,2 случаев на

Рисунок 3.

Смертность от ССЗ среди мужчин и женщин всех возрастов в странах 3-го кластера в 1980-2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 3.

Cardiovascular mortality among men and women of all ages in countries within the cluster 3 in 1980-2021 (per 100,000 population)

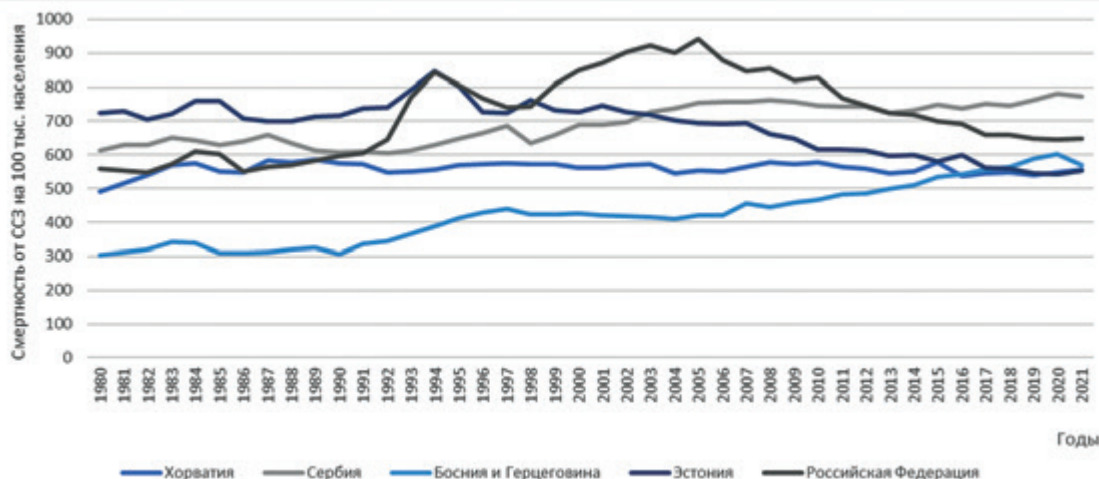


Таблица 4.

Динамика показателей смертности от ССЗ в некоторых странах 3-го кластера в 1980-2021 гг.

Table 4.

Trends in cardiovascular mortality rates in selected countries within the cluster 3 in 1980-2021

Страна/ Country	Тенденция периода 1 / Trend of period 1		Тенденция периода 2 / Trend of period 2	
	Период / Period	T_{np} , % ($\bar{T}_{np}$ %)	Период / Period	T_{np} , % ($\bar{T}_{np}$ %)
Хорватия/Croatia	1980-2021	12,98 (0,33)	-	-
Сербия/Serbia	1980-2021	26,18 (0,59)	-	-
Босния и Герцеговина/ Bosnia and Herzegovina	1980-2021	86,59 (1,59)	-	-
Эстония/Estonia	1980-1994	16,75 (1,17)	1994-2021	-34,58 (-1,21)
Российская Федерация/ Russian Federation	1980-2005	69,05 (2,26)	2005-2021	-31,19 (-1,87)

Примечания: T_{np} – темп прироста, $\bar{T}_{np}$ – среднегодовой прирост. T_{np} – increment rate, $\bar{T}_{np}$ – mean annual increment.

100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 1,59\%$), в Сербии – на 26,18% – с 611,8 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 772,1 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,59\%$), в Хорватии – на 12,98% с 491,9 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 555,8 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,33\%$) (таблица 4). Рост смертности в данных странах на протяжении всего периода с 1980 по 2021 гг. в значительной степени связан с экономическим кризисом данных стран. Экономическая нестабильность и сокращение финансовых ресурсов для системы здравоохранения негативно сказались на профилактике и лечении ССЗ [24]. Ограниченный доступ к современным медицинским технологиям, а также нехватка специалистов в области кардиологии, ухудшили качество диагностики и лечения [25]. Кроме того, распространенность ожирения среди населения, увеличение потребления алкоголя и табака, в сочетании со снижением уровня физической активности, усугубили факторы риска ССЗ [26–28]. Недостаточное финансирование государственных программ по борьбе с ССЗ привело к невозможности их полноценной реализации, что ограничивает профилактические и лечебные меры в отношении сердечно-сосудистых патологий [24]. С начала 2000-х годов в клинической практике этих стран используются адаптированные версии рекомендаций ESC, которые служат основой и источником актуальной информации, так как отражают последние достижения в области кардиологии на международном уровне. Хотя внедрение и соблюдение рекомендаций ESC по профилактике ССЗ в клинической практике содействует снижению смертности, только лишь приверженности этим рекомендациям недостаточно. Основной

проблемой высокой смертности в данных странах остается низкий уровень социально-экономического развития и отсутствие должного финансирования системы здравоохранения.

Неравномерность распределения и смена направления тенденции отмечались в Эстонии и Российской Федерации. В Эстонии после периода роста в 1980–1994 гг. и увеличения смертности на 16,75% – с 724,2 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 845,6 случаев на 100 тыс. населения в 1994 г. ($\bar{T}_{np} = 1,17\%$), отмечалось снижение смертности в период с 1994 по 2021 гг. на 34,58% – с 845,6 случаев на 100 тыс. населения в 1994 г. до 553,2 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = -1,21\%$). Одной из возможных причин изменения тенденции могло стать внедрение в медицинскую практику Эстонии КР ESC, одобренных Эстонским кардиологическим обществом с момента выхода первых рекомендаций в 1994 г. Электронные версии рекомендаций ESC были переведены, внедрены и распространены по всей стране.

В Российской Федерации отмечался рост смертности в период с 1980 г. по 2005 г. на 69,05% – с 557,4 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 942,4 случаев на 100 тыс. населения в 2005 г. ($\bar{T}_{np} = 2,26\%$) с максимальными подъемами смертности в 1994 г. до 843,03 случаев на 100 тыс. населения и в 2005 г. до 942,2 случаев на 100 тыс. населения. В период с 2005 по 2021 гг. отмечалось снижение смертности на 31,19% – с 942,4 случаев на 100 тыс. населения в 2005 г. до 648,42 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = -1,87\%$). Одной из причин такого резкого изменения направления тенденции после 2005 г. могло быть издание Российским обществом кардиологов (РОК) первых отечественных КР в области диагностики и лечения

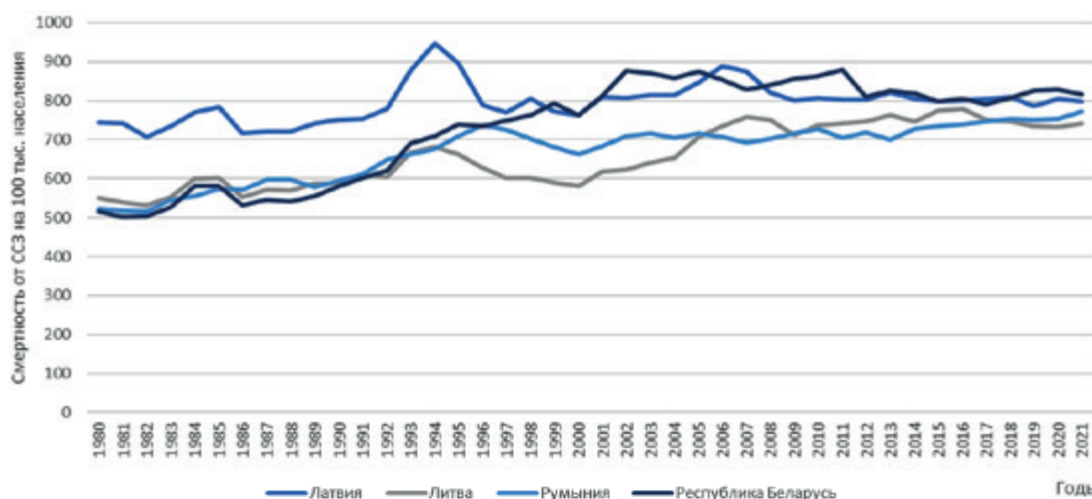


Рисунок 4. Смертность от ССЗ среди мужчин и женщин всех возрастов в странах 4 кластера в 1980–2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 4. Cardiovascular mortality among men and women of all ages in countries within the cluster 4 in 1980–2021 (per 100,000 population)

Таблица 5.
Динамика показателей смертности от ССЗ в некоторых странах 4-го кластера в 1980–2021 гг.

Table 5.
Trends in cardiovascular mortality rates in selected countries within the cluster 4 in 1980–2021

Страна/ Country	Тенденция периода 1 / Trend of period 1		Тенденция периода 2 / Trend of period 2	
	Период / Period	T_{np} , % ($\bar{T}_{np}$ %)	Период / Period	T_{np} , % ($\bar{T}_{np}$ %)
Литва/Lithuania	1980–2021	34,57 (0,79)	-	-
Латвия/Latvia	1980–2006	19,44 (0,81)	2006–2021	-10,37 (-0,34)
Румыния/Romania	1980–2021	47,56 (0,98)	-	-
Республика Беларусь/ Republic of Belarus	1980–2011	70,93 (1,81)	2011–2021	-7,35 (-0,48)

Примечания: T_{np} – темп прироста, $\bar{T}_{np}$ – среднегодовой прирост. T_{np} – increment rate, $\bar{T}_{np}$ – mean annual increment.

острой сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ в 2006 г.

Из 4-го кластера были выбраны следующие страны: Литва, Латвия, Румыния, Республика Беларусь. В начале исследуемого периода наибольший уровень смертности от ССЗ наблюдался в Латвии, тогда как наименьший показатель был зафиксирован в Республике Беларусь. Однако к 2021 г. ситуация изменилась: наибольший уровень смертности от ССЗ отмечался в Республике Беларусь, которая в начале периода демонстрировала наименьшие показатели, а наименьший уровень смертности был зарегистрирован в Литве (рисунк 4).

В Румынии смертность от ССЗ увеличилась на 47,56% с 522,48 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 771 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,98\%$) (таблица 5). Первая национальная КР по ССЗ «Национальные рекомендации по профилактике ССЗ» была разработана Румынским обществом кардиологии в начале 2000-х годов. Эта организация занималась адаптацией международных рекомендаций ESC к национальным условиям и продолжает заниматься выпуском подобных рекомендаций в сотрудничестве с ESC.

В Литве смертность от ССЗ увеличилась на 34,57% – с 550,89 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 741,39 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,79\%$). В 2006 году был введен ряд национальных программ, включая программу профилактики и контроля неинфекционных заболеваний, в рамках которой разрабатывались рекомендации по ССЗ. Первая национальная КР по ССЗ в Литве была опубликована в 2006 году в рамках программы «Lithuanian High Cardiovascular Risk Programme». Эта программа была разработана и реализована при поддержке Министерства

здравоохранения Литвы, а также различных профессиональных медицинских ассоциаций, в частности Литовским кардиологическим обществом. Программа была направлена на выявление и управление факторами риска ССЗ с целью снижения заболеваемости и смертности от ССЗ, а также на замедление прогрессирования субклинического атеросклероза в сердечно-сосудистую патологию. Программа способствовала увеличению числа выявленных случаев диабета, метаболического синдрома и латентного течения заболеваний, связанных с атеросклерозом. Она также помогла снизить количество госпитализаций, связанных с лечением АГ и ИБС [29]. В результате внедрения данной программы наблюдались изменения в динамике смертности, если в 1980–2005 гг. отмечался умеренный темп роста ($\bar{T}_{np} = 1,08\%$), то в 2006–2021 гг. изменение динамики смертности отсутствовало ($\bar{T}_{np} = 0,33\%$).

Увеличение смертности от ССЗ в данных странах обусловлено ограниченными экономическими возможностями, которые препятствуют полноценной реализации превентивных и лечебных программ. Дефицит финансовых ресурсов ведет к проблемам кадрового обеспечения медицинских организаций врачами-кардиологами, а также врачами первичного звена, неравномерному распределению специалистов по регионам и препятствует равному доступу пациентов с разным уровнем дохода к программам профилактики, диагностики и лечения ССЗ [30, 31]. Для эффективного управления ССЗ и снижения уровня смертности требуется внедрение комплексных мероприятий и новых стратегических подходов в систему здравоохранения. Это предполагает не только обеспечение необходимыми ресурсами, такими как медикаменты и медицинское оборудование, но и решение кадровых проблем, связанных с нехваткой

квалифицированного медицинского персонала. Важно также увеличить доступность медицинских услуг для населения и повысить информированность о факторах риска ССЗ. Следовательно, для достижения значительных улучшений в состоянии здоровья населения необходимо применять комплексный и системный подход к решению проблем, связанных с ССЗ, учитывающий как экономические, так и социальные аспекты.

Неравномерность распределения и смена направления тенденции отмечались в Латвии и Республике Беларусь. В Латвии после периода роста в 1980–2006 гг. и увеличения смертности на 19,44% – с 744,7 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 889,52 случаев на 100 тыс. населения в 2006 г. ($\bar{T}_{np} = 0,81\%$), отмечалось снижение смертности в период с 2006 по 2021 гг. на 10,37% – с 889,52 случаев на 100 тыс. населения в 2006 г. до 797,25 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = -0,3\%$), которое могло быть связано с изданием первой КР Латвийским обществом кардиологов в 2005 г. по использованию высококонцентрированных очищенных полиненасыщенных жирных кислот омега-3 во вторичной профилактике инфаркта миокарда.

В Республике Беларусь отмечалось увеличение смертности в период с 1980 г. по 2011 г. на 70,93% – с 514,7 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 879,9 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г. ($\bar{T}_{np} = 1,81\%$) с максимальными подъемами смертности в 2002 г. до 877,22 случаев на 100 тыс. населения и в 2011 г. до 879,95 случаев на 100 тыс. населения. В период с 2011 по 2021 гг. отмечалось снижение смертности на 7,35% – с 879,95 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г. до 815,24 случаев на 100 тыс. насе-

ния в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = -0,48\%$). Одной из причин такого снижения смертности могло быть издание в 2010 г. в Республике Беларусь первых КР по ССЗ, разработанных Белорусским научным обществом кардиологов на основании рекомендаций ESC, ESH и РОК, охватывающих диагностику, лечение и профилактику АГ, инфекционного эндокардита, ОКС, острой тромбоэмболии легочной артерии, первичной гипертрофической кардиомиопатии, стабильной стенокардии, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, реабилитации кардиологических пациентов и профилактики ССЗ в клинической практике.

Наиболее высокие уровни смертности в Европейском регионе за период 1980–2021 гг. были установлены в Болгарии и Украине, отнесенных к 5-му кластеру. На протяжении всего исследуемого периода уровень смертности от ССЗ в Болгарии превышал показатели Украины (рисунок 5).

В Украине в период с 1980 по 2008 гг. отмечалось увеличение смертности на 67,99 % – с 634,3 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 1065,7 случаев на 100 тыс. населения в 2008 г. ($\bar{T}_{np} = 1,93\%$), которое сменилось снижением смертности в период с 2008 по 2016 гг. на 12,31% – с 1065,7 случаев на 100 тыс. населения в 2008 г. до 934,4 случаев на 100 тыс. населения в 2016 г. ($\bar{T}_{np} = -1,29\%$), однако в период 2016–2021 гг. вновь отмечалось увеличение смертности на 2,1% – с 934,4 случаев на 100 тыс. населения в 2016 г. до 954,1 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,37\%$) (таблица 6). Одной из причин снижения смертности после 2008 г. могло быть издание в Украине в 2007 г. первых КР, разработанных Украинским

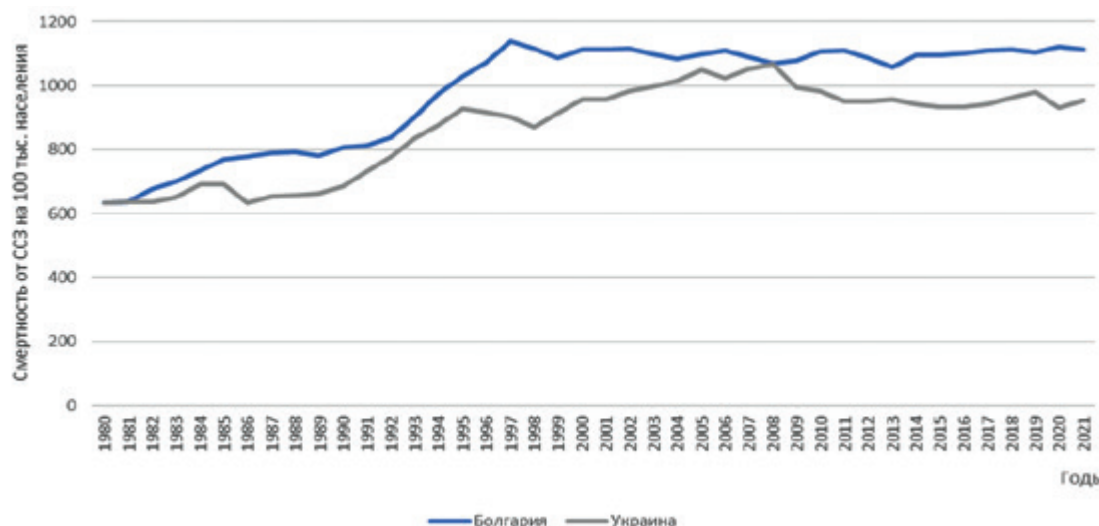


Рисунок 5. Смертность от ССЗ среди мужчин и женщин всех возрастов в странах 5-го кластера в 1980–2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 5. Cardiovascular mortality among men and women of all ages in countries within the cluster 5 in 1980–2021 (per 100,000 population)

Таблица 6.
Динамика показателей смертности от ССЗ в некоторых странах 5-го кластера в 1980–2021 гг.

Table 6.
Trends in cardiovascular mortality rates in selected countries within the cluster 5 in 1980–2021

Страна/ Country	Тенденция периода 1 / Trend of period 1		Тенденция периода 2 / Trend of period 2		Тенденция периода 3 / Trend of period 3	
	Период / Period	T_{np} , % ($\bar{T}_{np}$ %)	Период / Period	T_{np} , % ($\bar{T}_{np}$ %)	Период / Period	T_{np} , % ($\bar{T}_{np}$ %)
Болгария/Bulgaria	1980–1997	79,46 (3,53)	1997–2013	-6,98 (-0,04)	2013–2021	5,15 (0,28)
Украина/Ukraine	1980–2008	67,99 (1,93)	2008–2016	-12,31 (-1,29)	2016–2021	2,10 (0,37)

Примечания: T_{np} – темп прироста, $\bar{T}_{np}$ – среднегодовой прирост. T_{np} – increment rate, $\bar{T}_{np}$ – mean annual increment.

кардиологическим обществом, – «Сердечно-сосудистые заболевания. Классификация, стандарты диагностики и лечения».

В Болгарии отмечался рост смертности в период с 1980 по 1997 гг. на 79,46% – с 634,7 случаев на 100 тыс. населения в 1980 г. до 1139,1 случаев на 100 тыс. населения в 1997 г. ($\bar{T}_{np} = 3,53\%$), который сменился снижением смертности в период с 1997 по 2013 гг. на 6,98% – с 1139,1 случаев на 100 тыс. населения в 1997 г. до 1059,5 случаев на 100 тыс. населения в 2013 г. ($\bar{T}_{np} = -0,04\%$), однако в период 2013–2021 гг. вновь отмечалось увеличение смертности на 5,15% – с 1059,5 случаев на 100 тыс. населения в 2013 г. до 1114,1 случаев на 100 тыс. населения в 2021 г. ($\bar{T}_{np} = 0,28\%$). С конца 1990-х годов в клинической практике Болгарии начали использоваться адаптированные версии КР, разработанных ESC, что могло способствовать снижению смертности в 1997–2013 гг. По данным Болгарского общества кардиологов, на БСК приходится наибольшее количество смертей. Связано это с тем, что в стране наблюдаются тяжелый демографический кризис, значительно более низкая продолжительность жизни, по сравнению со среднеевропейским уровнем, а также существуют значительные неравенства в доступе к современной медицинской помощи, что подтверждается различиями демографических показателей в разных регионах страны. Для решения этих проблем Министерство здравоохранения запустило проект «Национальный план сердечно-сосудистых заболеваний», целями которого являются: снижение к 2030 году преждевременной и предотвратимой смертности от ССЗ на 30%, возможность доступа каждого гражданина Болгарии к высококачественной оценке своего сердечно-сосудистого риска на протяжении всей своей жизни и возможность доступа всех пациентов с ССЗ к адекватному, своевременному и комплексному лечению и уходу. Национальный план ССЗ Республики Болгария акцентирует внимание на

следующих приоритетах: профилактика ССЗ как ключевое направление Национального плана здравоохранения; использование цифровых технологий и инноваций для борьбы с ССЗ; обеспечение ранней терапии в контексте персонализированной и качественной медицинской помощи; ранняя реабилитация с целью достижения максимальной социализации больных с ССЗ; внедрение и стандартизация оценки качества жизни и других показателей, сообщаемых пациентами.

Заключение

Применение основанных на доказательствах методов диагностики, лечения и профилактики не только способствует улучшению качества жизни пациентов, но и позволяет сократить затраты на здравоохранение. Внедрение КР по ССЗ в систему здравоохранения сыграло важную роль в снижении смертности, в том числе за счет стандартизации процессов клинической деятельности. КР основываются на доказательном подходе к профилактике, диагностике и лечению, что позволяет улучшать качество медицинской помощи и эффективнее управлять факторами риска, ассоциированными с ССЗ. Однако важно отметить, что для достижения максимального эффекта от внедрения КР во врачебную практику необходима комплексная стратегия, включающая обеспечение доступности качественной медицинской помощи для всего населения, в том числе программ профилактики и реабилитации, достаточный объем финансирования, включая современное оснащение медицинских организаций, а также подготовку и повышение уровня квалификации медицинских кадров. Лишь при условии интеграции клинических рекомендаций в систему здравоохранения с обеспечением реализации изложенных в них направлений профилактики, диагностики и лечения можно достичь значительного снижения заболеваемости и смертности от ССЗ в популяции.

Вклад авторов

Р.В. Полибин: разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, полная ответственность за содержание.

И.В. Петухова: сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи, полная ответственность за содержание.

Авторы внесли равный вклад в публикацию. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Roman V. Polibin: conceived and designed the study; wrote the manuscript, fully responsible for the content.

Irina V. Petukhova: acquisition and analysis of data; wrote the manuscript, fully responsible for the content.

The authors contributed equally to the publication. All authors approved the final version of the article.

Литература:

1. Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения. *Уральский Медицинский Журнал*. 2021;20(1):58–64. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>
2. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Col. Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
3. Pyörälä K., De Backer G., Graham I., Poole-Wilson P., Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the task force of the European Society of cardiology, European atherosclerosis Society and European society of Hypertension. *Atherosclerosis*. 1994;110(2):121–161. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(94\)90200-3](https://doi.org/10.1016/0021-9150(94)90200-3)
4. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur. Heart J.* 1998;19(10):1434–1503. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1243>
5. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2003;10(4):S1–S10. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000087913.96265.e2>
6. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., Boysen G., Burell G., Cifkova R. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2007;28(19):2375–2414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm316>
7. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2012;33(13):1635–1701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>
8. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., et al. Linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Sesta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre Società sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica (costituita da rappresentanti di 10 società e da esperti invitati). Redatte con il contributo straordinario dell'Associazione Europea per la Prevenzione e Riabilitazione Cardiovascolare (EACPR). *G. Ital. Cardiol.* 2017;18(7):547–612. <https://doi.org/10.1714/2729.27821>
9. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
10. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003;21(6):1011–1053. <https://doi.org/10.1097/00004872-200306000-00001>
11. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2007;28(12):1462–1536. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm236>
12. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013;34(28):2159–219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
13. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
14. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
15. Treating mild hypertension. Report of the British Hypertension Society working party. *BMJ.* 1989;298(6675):694–698. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6675.694>
16. Sever P., Beevers G., Bulpitt C., Lever A., Ramsay L., Reid J. et al. Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. *BMJ.* 1993;306(6883):9837. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6883.9837>
17. Ramsay L., Williams B., Johnston G., MacGregor G., Poston L., Potter J. et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J. Hum. Hypertens.* 1999;13(9):569–592. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000917>
18. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J., Davis M., McInnes G.T., Potter J.F. et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J. Hum. Hypertens.* 2004;18(3):139–185. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001683>
19. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. *Czech Republic: Country Health Profile 2017, State of Health in the EU*. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels; 2017. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264283336-en>
20. Hagemeister J., Schneider C.A., Barabas S., Schadt R., Wassmer G., Mager G. et al. Hypertension guidelines and their limitations—the impact of physicians' compliance as evaluated by guideline awareness. *J. Hypertens.* 2001;19(11):2079–2086. <https://doi.org/10.1097/00004872-200111000-00020>
21. Predel H.G., Graas F., Rudinger G., Randerath O. Management of arterial hypertension: Transfer from clinical guidelines into daily practice – Results of a survey in German practitioners offices. *J. Educ. Health Promot.* 2020;9:34. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_426_19
22. Donfrancesco C., Noce C.L., Lonardo A.D., Vannucchi S., Palmieri

- L. Progetto CUORE: health examination survey e studi longitudinali a supporto della prevenzione cardiovascolare. *Boll. Epidemiol. Naz.* 2021;2(4):12-21. https://doi.org/10.53225/BEN_032
23. OECD, European Observatory on Health Systems and Policies. *Portugal: Country Health Profile 2023. State of Health in the EU*. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels; 2023. <https://doi.org/10.1787/069af7b1-en>
 24. Pilav A., Brankovic S., Doder V. Ten Year Trends in Cardiovascular Risk Factors in the Federation of Bosnia and Herzegovina. *Med. Arch.* 2014;68(6):394-398. <https://doi.org/10.5455/medarh.2014.68.394-398>
 25. Fazlibegović E., Terzić I., Hadziomerovic M. Current uses of ISACS-TC registry in Mostar. *Int. J. Cardiol.* 2016;217:S44-S46. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.224>
 26. Ramic-Catak A., Mesihovic-Dinarevic S., Prnjavorac B., Naser N., Masic I. Public Health Dimensions of Cardiovascular Diseases (CVD) Prevention and Control – Global Perspectives and Current Situation in the Federation of Bosnia and Herzegovina. *Mater. Socio-Medica.* 2023;35(2):88-93. <https://doi.org/10.5455/msm.2023.35.88-93>
 27. Pilav A., Nissinen A., Haukka A., Nikšić D., Laatikainen T. Cardiovascular Risk Factors in the Federation of Bosnia and Herzegovina. *Eur. J. Public Health.* 2007;17(1):75-79. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckl066>
 28. Vlainac H., Sipetic S., Saulic A., Atanackovic Z., Marinković J., Bjegovic V. Burden of ischaemic heart disease and cerebrovascular diseases in Serbia without Kosovo and Metohia, 2000. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2006;13(5):753-759. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000238395.04600.b5>
 29. Laucevičius A., Kasiulevičius V., Jatužis D., Petrušionienė Z. Lithuanian High Cardiovascular Risk (LiHiR) primary prevention programme - rationale and design. *Semin. Cardiovasc. Med.* 2012;18(1):1-6. <https://doi.org/10.2478/v10287-012-0003-3>
 30. Simionescu M., Bilan S., Gavurova B., Bordea E.N. Health Policies in Romania to Reduce the Mortality Caused by Cardiovascular Diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16(17):3080. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173080>
 31. OECD, European Observatory on Health Systems and Policies. *Lietuva: 2023 m. Sveikatos Būklės Šalysje Apžvalga, State of Health in the EU*. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels; 2023. <https://doi.org/10.1787/5ed683c8-en>

References:

1. Kosolapov VP, Yarmonova MV. The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it. *Ural Medical Journal.* 2021;20(1):58-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
3. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the task force of the European Society of cardiology, European atherosclerosis Society and European society of Hypertension. *Atherosclerosis.* 1994;110(2):121-161. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(94\)90200-3](https://doi.org/10.1016/0021-9150(94)90200-3)
4. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J.* 1998;19(10):1434-1503. <https://doi.org/10.1053/ehhj.1998.1243>
5. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10(4):S1-S10. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000087913.96265.e2>
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2007;28(19):2375-2414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm316>
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-1701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Sesta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre Società sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica (costituita da rappresentanti di 10 società e da esperti invitati). Redatte con il contributo straordinario dell'Associazione Europea per la Prevenzione e Riabilitazione Cardiovascolare (EACPR). *G Ital Cardiol.* 2017;18(7):547-612. <https://doi.org/10.1714/2729.27821>
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
10. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21(6):1011-1053. <https://doi.org/10.1097/00004872-200306000-00001>
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462-1536. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm236>
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
14. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
15. Treating mild hypertension. Report of the British Hypertension Society working party. *BMJ.* 1989;298(6675):694-698. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6675.694>
16. Sever P, Beevers G, Bulpitt C, Lever A, Ramsay L, Reid J, et al. Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. *BMJ.* 1993;306(6883):983-987. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6883.983>
17. Ramsay L, Williams B, Johnston G, MacGregor G, Poston L, Potter J et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens.* 1999;13(9):569-592. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000917>
18. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens.* 2004;18(3):139-185. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001683>

19. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. *Czech Republic: Country Health Profile 2017, State of Health in the EU*. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels; 2017. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264283336-en>
20. Hagemaster J, Schneider CA, Barabas S, Schadt R, Wassmer G, Mager G et al. Hypertension guidelines and their limitations - the impact of physicians' compliance as evaluated by guideline awareness. *J Hypertens*. 2001;19(11):2079–2086. <https://doi.org/10.1097/00004872-200111000-00020>
21. Predel HG, Graas F, Rudinger G, Randerath O. Management of arterial hypertension: Transfer from clinical guidelines into daily practice – Results of a survey in German practitioners offices. *J Educ Health Promot*. 2020;9:34. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_426_19
22. Donfrancesco C, Noce CL, Lonardo AD, Vannucchi S, Palmieri L. Progetto CUORE: health examination survey e studi longitudinali a supporto della prevenzione cardiovascolare. *Boll Epidemiol Naz*. 2021;2(4):12–21. https://doi.org/10.53225/BEN_032
23. OECD, European Observatory on Health Systems and Policies. *Portugal: Country Health Profile 2023. State of Health in the EU*. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels; 2023. <https://doi.org/10.1787/069af7b1-en>
24. Pilav A, Brankovic S, Doder V. Ten Year Trends in Cardiovascular Risk Factors in the Federation of Bosnia and Herzegovina. *Med Arch*. 2014;68(6):394–398. <https://doi.org/10.5455/medarh.2014.68.394-398>
25. Fazlibegović E, Terzić I, Hadziomerovic M. Current uses of ISACS-TC registry in Mostar. *Int J Cardiol*. 2016;217:S44–S46. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.224>
26. Ramic-Catak A, Mesihovic-Dinarevic S, Prnjavorac B, Naser N, Masic I. Public Health Dimensions of Cardiovascular Diseases (CVD) Prevention and Control – Global Perspectives and Current Situation in the Federation of Bosnia and Herzegovina. *Mater Socio-Medica*. 2023;35(2):88–93. <https://doi.org/10.5455/msm.2023.35.88-93>
27. Pilav A, Nissinen A, Haukkala A, Nikšić D, Laatikainen T. Cardiovascular Risk Factors in the Federation of Bosnia and Herzegovina. *Eur J Public Health*. 2007;17(1):75–79. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckl066>
28. Vlajinac H, Sipetic S, Saulic A, Atanackovic Z, Marinković J, Bjegovic V. Burden of ischaemic heart disease and cerebrovascular diseases in Serbia without Kosovo and Metohia, 2000. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(5):753–759. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000238395.04600.b5>
29. Laucevičius A, Kasiulevičius V, Jatužis D, Petrulionienė Z. Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention programme - rationale and design. *Semin Cardiovasc Med*. 2012;18(1):1–6. <https://doi.org/10.2478/v10287-012-0003-3>
30. Simionescu M, Bilan S, Gavurova B, Bordea EN. Health Policies in Romania to Reduce the Mortality Caused by Cardiovascular Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3080. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173080>
31. OECD, European Observatory on Health Systems and Policies. *Lietuva: 2023 m. Sveikatos Būklės Šalys Apžvalga, State of Health in the EU*. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels; 2023. <https://doi.org/10.1787/5ed683c8-en>

Сведения об авторах

Полибин Роман Владимирович ✉, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0003-4146-4787

Петухова Ирина Вячеславовна, ординатор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0003-2121-4975

Authors

Dr. Roman V. Polibin ✉, MD, Cand. Sci. (Medicine), Chief Scientific Officer, Erismann Institute of Public Health; Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: 0000-0003-4146-4787

Dr. Irina V. Petukhova, MD, Clinical Resident, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: 0000-0003-2121-4975

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616-051:616-022.1

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-32-43>

РИСКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ГЕМОКОНТАКТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ

ЮЖАНИНА Т.С.¹ ✉, КУКАРКИНА В.А.¹, ГОЛУБКОВА А.А.^{2,3}, ПОДЫМОВА А.С.¹¹Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, ул. Ясная, д. 46, г. Екатеринбург, 620102, Россия²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, ул. Новогиреевская, д. 3А, г. Москва, 111123, Россия³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия

Основные положения

В настоящем исследовании проведен анализ данных о регистрации аварий с экспозицией крови у медицинских работников. Установленные в процессе исследования факторы риска профессионального заражения гемоконтактными инфекциями медицинских работников вследствие аварийных ситуаций были положены в основу стратегии их минимизации, включающую комплекс организационных, административных и образовательных мероприятий.

Резюме

Работники здравоохранения в силу особенностей лечебно-диагностического процесса подвержены высокому риску заражения гемоконтактными инфекциями. Их инфицирование может произойти при любой аварийной ситуации, связанной с экспозицией крови. **Цель.** Установить риски профессионального заражения гемоконтактными инфекциями медицинских работников для управления рисками. **Материалы и методы.** Акты расследования и оперативные донесения на 3256 случаев аварийных ситуаций у медицинских работников Свердловской области за 2013–2023 гг. **Результаты.** В период с 2013 по 2023 гг. частота аварийных ситуаций, связанных с экспозицией крови, у медицинских работников составляла 6,6% (95% ДИ: 6,1–7,1) и зависела от профиля отделения, характера оказываемой медицинской помощи, профессии, стажа работы сотрудника, дня недели и времени суток. Наибольшему риску заражения гемоконтактными инфекциями были подвержены врачи-хирурги и травматологи, акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи, медицинские

сестры, выполнявшие инвазивные манипуляции, а также сотрудники, занимавшиеся сбором и транспортировкой медицинских отходов. Аварийные ситуации чаще возникали во время оперативных вмешательств, постановки инъекций, а также при работе с медицинскими отходами. По характеру травмирующего фактора преобладали уколы кистей рук (81,6%), в том числе в 72,3% инъекционными иглами. В среднем 44,1% аварийных ситуаций были сопряжены с умеренным риском инфицирования ВИЧ и вирусными гепатитами и 9,2% – с высоким. Охват постконтактной антиретровирусной терапией от ВИЧ-инфекции всех нуждавшихся в ней сотрудников составлял 91,0%. **Заключение.** Анализ аварийных ситуаций у медицинских работников является одним из важнейших инструментов контроля за рисками профессионального инфицирования гемоконтактными инфекциями. Необходим комплексный и разнонаправленный подход в стратегии минимизации рисков травм и инфицирования.

Ключевые слова: медицинские работники, аварийные ситуации, гемоконтактные инфекции, факторы риска, стратегия управления рисками

Корреспонденцию адресовать:

Южанина Татьяна Сергеевна, 620102, Россия, г. Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46,

E-mail: tanya.yuzhanina@bk.ru

© Южанина Т. С. и др.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Уральского государственного медицинского университета (протокол №1 от 17 января 2025г.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Южанина Т.С., Кукаркина В.А., Голубкова А.А., Подымова А.С. Риски профессионального инфицирования медицинских работников гемоконтактными инфекциями и направления для управления рисками. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):32-43. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-32-43>

Поступила:

27.03.2025

Поступила после доработки:

19.04.2025

Принята в печать:

30.05.2025

Дата печати:

30.06.2025

Сокращения

АРТ – антиретровирусная терапия
АЭК – авария с экспозицией крови
ВГВ – вирусный гепатит В
ВГС – вирусный гепатит С
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДИ – доверительный интервал
ИМН – изделия медицинского назначения
МО – медицинская организация
МР – медицинский работник
СИЗ – средство индивидуальной защиты

СМУ – средний многолетний уровень
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ФФСН №2 – форма федерального статистического наблюдения №2

ORIGINAL RESEARCH
EPIDEMIOLOGY

OCCUPATIONAL RISK OF BLOODBORNE INFECTIONS AMONG HEALTHCARE WORKERS AND STRATEGIES FOR THEIR RISK MANAGEMENT

TATIANA S. YUZHANINA¹ ✉, VERA A. KUKARKINA¹, ALLA A. GOLUBKOVA^{2,3}, ANZHELIKA S. PODYMOVA¹¹Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Yasnaya Street, 46, Yekaterinburg, 620102, Russia²Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Novogireevskaya Street, 3A, Moscow, 111123, Russia³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya Street, 2/1, Building 1, Moscow, 125993, Russia

HIGHLIGHTS

This study presents an analysis of data on the registration of blood exposure incidents among healthcare workers. The risk factors for occupational transmission of bloodborne infections identified during the investigation formed the basis for a comprehensive risk minimization strategy, including organizational, administrative, and educational measures.

Abstract

Aim. To identify occupational risks of bloodborne infections among healthcare workers in order to develop effective risk management strategies. **Materials and methods.** Investigation reports and incident records were analyzed for 3,256 occupational exposure events involving healthcare workers in Sverdlovsk Region from 2013 to 2023. **Results.** From 2013 to 2023, the incidence rate of blood exposure incidents among healthcare workers was 6.6 per 1,000 (95% CI: 6.1–7.1). The risk varied depending on the type of medical department, the nature of medical procedures, job role, length of professional experience, day of the week, and time of day. The highest risk of occupational infection was observed among surgeons, traumatologists, obstetrician-gynecologists, anesthesiologists-resuscitators, nurses performing invasive procedures, and staff involved in medical waste collection and transportation. Incidents most commonly occurred during surgeries, injections, and waste handling. The most frequent injury type was hand needlestick injury (81.6%), with 72.3% caused by injection needles. On average, 44.1% of incidents posed a moderate risk of HIV or viral hepatitis transmission, and 9.2% carried a high risk. Post-exposure an-

tiretroviral prophylaxis for HIV was provided to 91.0% of those who required it. Of the healthcare workers, those at the highest risk of contracting blood-borne infections were surgeons and traumatologists, obstetricians and gynecologists, anesthesiologists and resuscitators, nurses performing invasive procedures, and employees involved in the collection and transportation of medical waste. Emergencies most often occurred during surgical interventions, injections, and when working with medical waste. By the nature of the traumatic factor, hand pricks were predominant (81.6%), including 72.3% with injection needles. On average, 44.1% of emergency situations were associated with a moderate risk of HIV and viral hepatitis infection, and 9.2% with a high risk. Coverage of post-exposure antiretroviral therapy for HIV infection among all employees who needed it was 91.0%. **Conclusion.** The analysis of blood exposure incidents is a critical tool for monitoring and managing occupational risks of bloodborne infections among healthcare workers. A comprehensive, multifaceted strategy is required to reduce the risk of injuries and infections.

Keywords: healthcare workers, occupational exposure, bloodborne infections, risk factors, risk management strategy

Corresponding author:

Dr. Tatiana S. Yuzhanina, Yasnaya Street, 46, Yekaterinburg, 620102, Russia,
E-mail: tanya.yuzhanina@bk.ru
© Tatiana S. Yuzhanina, et al.

Ethics Statement. The study was conducted in accordance with the permission of the Local Ethics Committee Ural State Medical University (protocol No.1, dated January 17, 2025).

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Tatiana S. Yuzhanina, Vera A. Kukarkina, Alla A. Golubkova, Anzhelika S. Podymova. Occupational risk of bloodborne infections among healthcare workers and strategies for their risk management. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):32-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-32-43>

Received:
27.03.2024

Received in revised form:
19.04.2025

Accepted:
30.05.2025

Published:
30.06.2025

Введение

Работники здравоохранения в силу особенностей лечебно-диагностического процесса подвержены высокому риску заражения гемоконтактными инфекциями [1, 2, 3, 4]. Профессиональное инфицирование может произойти при любой аварийной ситуации, связанной с попаданием крови или других биологических жидкостей пациента на кожу, слизистые оболочки сотрудника, а также при нарушении целостности покровных тканей во время проведения медицинских манипуляций пациенту (укол, порез). Наиболее распространенной формой профессионального контакта с кровью, который с наибольшей вероятностью может привести к инфицированию, считается укол инъекционной иглой [5, 6]. Риск инфицирования медицинских работников (МР) зависит от распространенности среди пациентов гемоконтактных инфекций, частоты и характера аварийных ситуаций и количества возбудителя, попавшего в рану [5, 7, 8].

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 3 млн из 35 млн МР ежегодно подвергаются риску заражения гемоконтактными инфекциями при травмах острым инструментом. Из их числа 2 млн приходится на оказание помощи пациентам с вирусным гепатитом В (ВГВ), 0,9 млн – с вирусным гепатитом С (ВГС) и 170 тыс. – с ВИЧ-инфекцией [9, 10]. Считается, что травмоопасные ситуации могут привести к 70 тыс. случаев профессионального заражения ВГВ, 15 тыс. случаев ВГС и 500 случаям ВИЧ-инфекции [9]. Помимо опасных для здоровья последствий, высокий риск профессиональных травм является стрессовым фактором и может привести к депрессивным состояниям, связанным с пониманием опасности профессии [11].

В настоящее время в мире официально зарегистрировано 10 тыс. случаев профессионального заражения МР вирусными гепатитами В и С и более 350 – ВИЧ-инфекцией [8]. По данным мета-анализа, более чем в 200 исследованиях было показано, что фактическая распространенность острого гепатита В среди работников здравоохранения составляет 5,3% и в 7–10 раз превышает таковую среди населения [12, 13]. В России в 2022–2023 гг. в структуре профессиональной заболеваемости МР гемоконтактные инфекции находились на третьем месте после COVID-19 и туберкулеза, что преимущественно обуслов-

лено плановой многолетней вакцинопрофилактикой ВГВ у МР^{1,2}. Несмотря на высокий уровень травм у сотрудников медицинских организаций (МО), связанных с их профессиональной деятельностью, и высокие риски заражения гемоконтактными инфекциями, в форме федерального статистического наблюдения №2 (ФФСН №2) с 2020 по 2024 гг. были учтены всего 6 случаев профессионального инфицирования МР вирусом гепатита С. По данным Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИД, за период наблюдения с 1987 по 2023 гг. в России было зарегистрировано 9 доказанных случаев инфицирования ВИЧ МР при исполнении профессиональных обязанностей, в том числе 1 случай в Свердловской области в 2004 году.

Несмотря на социальную значимость гемоконтактных инфекций для МР и постоянно высокие риски профессионального инфицирования, в практическом здравоохранении не уделяют должного внимания анализу обстоятельств возникновения аварийных ситуаций, связанных с экспозицией крови (АЭК). При этом данные официальной регистрации АЭК зачастую не соответствуют их фактической распространенности. Так, в одном из исследований, проведенном в Великобритании, у МР была показана 10-кратная разница между официальной отчетностью по авариям, связанным с травматизацией острыми инструментами, загрязненными биологическими жидкостями пациентов, и их фактическим количеством [14]. Мета-анализ, проведенный Behzadmehr R et al., также показал высокую долю (59,9%) незарегистрированных травм от уколов иглой в МО [15]. Согласно данным отечественных авторов, в России также официально регистрируется только треть аварийных ситуаций от их фактического количества [16].

Цель исследования

Установить риски профессионального заражения гемоконтактными инфекциями медицинских работников для управления рисками.

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.

Материалы и методы

За период с 2013 по 2023 гг. проанализированы акты расследования и оперативные донесения на 3256 случаев АЭК у МР Свердловской области. В работе использовали эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический) и статистический методы исследования. Проведено сплошное ретроспективное исследование: проанализированы все случаи АЭК, официально зарегистрированные у сотрудников МО Свердловской области в указанный период. Для анализа полученных данных рассчитывали среднюю арифметическую (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартную ошибку показателя (m), доверительный интервал значений (ДИ). Уровень статистической значимости для ошибки первого рода рассматривался как $p < 0,05$.

Результаты

Ежегодно в МО Свердловской области регистрируется до 36 тыс. заносов возбудителей инфекционных заболеваний, из числа которых две трети приходится на возбудителей гемоконтактных инфекций, в том числе ВГС – 46,6%, ВИЧ-инфекцию – 40,2%, ВГВ – 12,4%, что определяет высокие риски инфицирования МР при любых травмах с экспозицией крови пациента. Наибольшее количество заносов возбудителей гемоконтактных инфекций приходилось на отделения хирургического, реанимационного и акушерско-гинекологического профиля. В период с 2013 по 2023 гг. количество АЭК у МР в среднем составляло 360 случаев с колебаниями от 259 до 476, что соответствовало частоте 6,6‰ (95% ДИ [6,1–7,1]). В группе высокого риска были врачи (средний многолетний уровень (СМУ) 9,0‰; 95% ДИ [7,8–10,2], $p < 0,05$) и

младший медицинский персонал (СМУ 8,3‰; 95% ДИ [5,9–10,7], $p > 0,05$), в то время как у среднего медицинского персонала частота АЭК не превышала 5,8‰ (95% ДИ [5,4–6,2]). При этом у врачей в анализируемый период имела место выраженная тенденция к снижению частоты АЭК, со средним темпом 6,3%, у младшего медицинского персонала, напротив, отмечено увеличение частоты АЭК с темпом прироста 9,1%, а у среднего медицинского персонала частота АЭК в эти годы практически не менялась. Изменение частоты регистрации АЭК во время пандемии COVID-19 могло быть обусловлено снижением объемов оказания плановой медицинской помощи, в том числе хирургической, перепрофилированием отделений, а также ужесточением требований к использованию средств индивидуальной защиты (СИЗ) и обращению с медицинскими отходами (рисунок 1).

Среди врачей АЭК чаще возникали у хирургов и травматологов (СМУ 99,9‰; 95% ДИ [86,3–113,5]), в связи с выполнением большого количества травмоопасных манипуляций в условиях высокой физической и психоэмоциональной нагрузки. Далее следовали акушеры-гинекологи, у которых частота АЭК составляла 22,7‰ (95% ДИ [19,5–25,9]), анестезиологи-реаниматологи, с частотой АЭК 14,7‰ (95% ДИ [11,4–18,0]), и стоматологи, частота АЭК у которых составляла 13,3‰ (95% ДИ [10,3–16,3]).

Среди среднего медицинского персонала нештатные травмоопасные ситуации чаще возникали у медицинских сестер, работающих в процедурных кабинетах, на посту и в операционных (СМУ 27,1‰; 95% ДИ [23,6–30,6]; 8,6 ‰; 95% ДИ [7,7–9,5]; 3,7 ‰; 95% ДИ [3,3–4,1]). Далее следовали акушерки (5,8‰; 95%

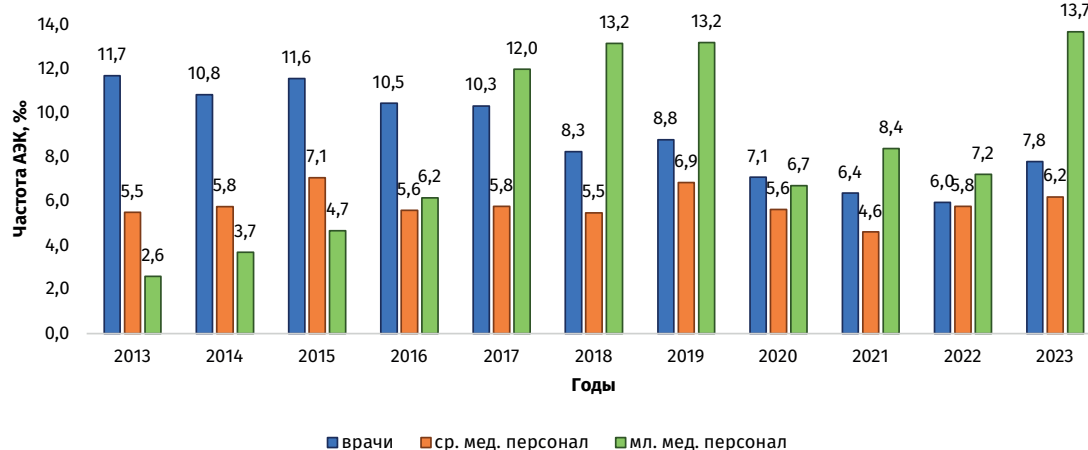


Рисунок 1. Частота регистрации АЭК у сотрудников медицинских организаций Свердловской области в период с 2013 по 2023 годы (на 1000 работающих соответствующей группы)

Figure 1. Frequency of blood exposure incidents among employees of healthcare organizations of the Sverdlovsk region from 2013 to 2023 (per 1,000 corresponding employees)

ДИ [3,8-7,8]) и фельдшера (5,5%; 95% ДИ [4,6-6,4]). Среди лаборантов клиничко-диагностических лабораторий частота аварийных ситуаций составляла 2,5 % (95% ДИ [1,6-3,4]).

Среди младшего медицинского персонала чаще травмировались сотрудники, занимавшиеся сбором и транспортировкой медицинских отходов (СМУ 18,8%; 95% ДИ [12,7-24,9]). У санитаров частота травм соответствовала 5,4% (95% ДИ [3,5-7,3]).

В процессе исследования была установлена зависимость частоты АЭК от профиля отделения и его структурного подразделения. Наибольшая доля всех АЭК приходилась на хирургические отделения (26,9%, 95% ДИ [24,4-29,3]), далее амбулаторно-поликлинические (18,7%; 95% ДИ [17,7-19,7]) и терапевтические отделения (13,0%; 95% ДИ [11,5-14,6]). По отдельным структурным подразделениям наибольшее количество травм возникало в палатах во время проведения манипуляций (25,1%; 95% ДИ [21,0-29,3]), что могло быть обусловлено отсутствием в палатах необходимого оснащения для их проведения. На втором месте по количеству аварийных ситуаций были операционные (23,6%; 95% ДИ [22,4-26,2]), и 20,9% травм (95% ДИ [17,9-23,9]) приходилось на процедурные кабинеты, что, возможно, было связано с высокой манипуляционной нагрузкой в ограниченном временном интервале.

Наибольшее количество аварийных ситуаций возникало во время операций (28,0%, 95% ДИ [25,4-30,6]), при проведении инъекций (22,4%, 95% ДИ [20,3-24,4]) и работе с медицинскими отходами (16,9%; 95% ДИ [14,3-19,5]), в том числе в процессе сбора, транспортировки отходов – 70,9% (95% ДИ [64,7-77,0]) и заполнения одноразовых контейнеров –

29,1%. (95% ДИ [23,0-35,3]).

По характеру травмирующего фактора преобладали уколы кистей рук (81,6%, 95% ДИ [79,3-83,8]), в том числе в 72,3% (95% ДИ [69,6-75,0]) инъекционными иглами, что было сопряжено с более высоким риском инфицирования. Порезы острым инструментом и стеклом составляли 5,7% (95% ДИ [4,3-7,1]). В 8,9% (95% ДИ [8,0-9,8]) и 3,9% (95% ДИ [3,1-4,6]) АЭК были связаны с контаминацией слизистых оболочек глаз и кожного покрова сотрудника кровью пациента, что имело место в случаях неиспользования СИЗ или их несоответствующего качества.

Вид травмы и травмирующего фактора зависел от характера выполняемой работы и квалификации сотрудника. Следует отметить, что уколы инъекционными иглами были более характерны для среднего и младшего медицинского персонала – 75% (95% ДИ [72,8-77,3]) и 70,5% (95% ДИ [65,7-75,3]), тогда как шовными иглами и другими острыми предметами – для врачей (40,5%; 95% ДИ [35,4-45,6]), **рисунок 2**.

По стажу работы основная доля пострадавших приходилась на сотрудников со стажем работы более 6 лет (49,1%; 95% ДИ [45,3-52,9]), либо до 1 года (21,8%, 95% ДИ [18,7-24,8]), что, вероятно, было обусловлено пренебрежением правилами техники безопасности у одних и отсутствием должного опыта работы у других.

Анализ влияния почасовой нагрузки на частоту АЭК показал, что наиболее травмоопасным был период с 9 до 12 часов, с понедельника по четверг рабочей недели, что обусловлено спецификой организации лечебно-диагностического процесса в большинстве МО и наибольшей манипуляционной нагрузкой, которая приходится именно на эти дни недели и часы в течение рабочего дня (**рисунки 3, 4**).

Рисунок 2.
Структура травм у различных профессиональных групп МР, пострадавших при АЭК в МО Свердловской области в период с 2013 по 2023 гг. (%)

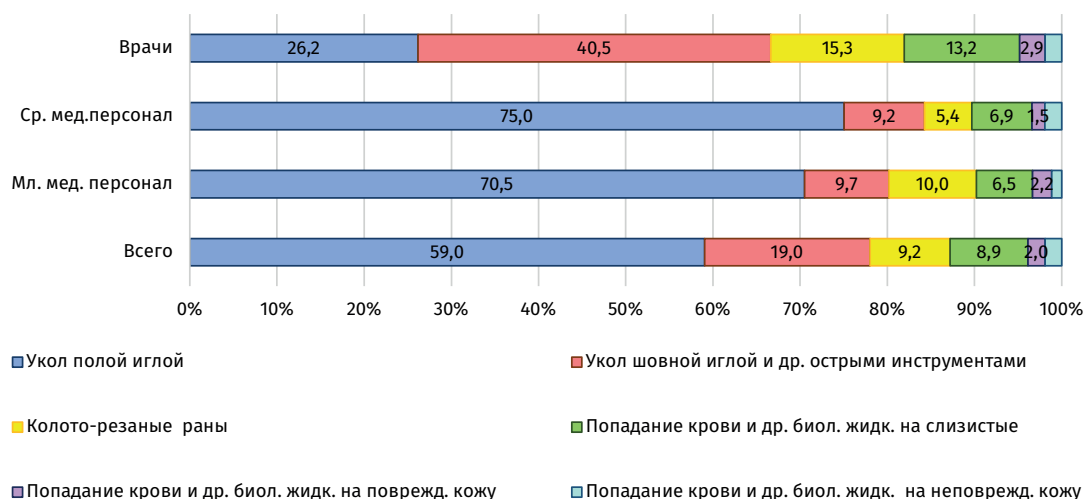


Figure 2.
Structure of injuries during the blood exposure incidents in different categories of medical personnel in healthcare organizations of the Sverdlovsk region from 2013 to 2023 (%)

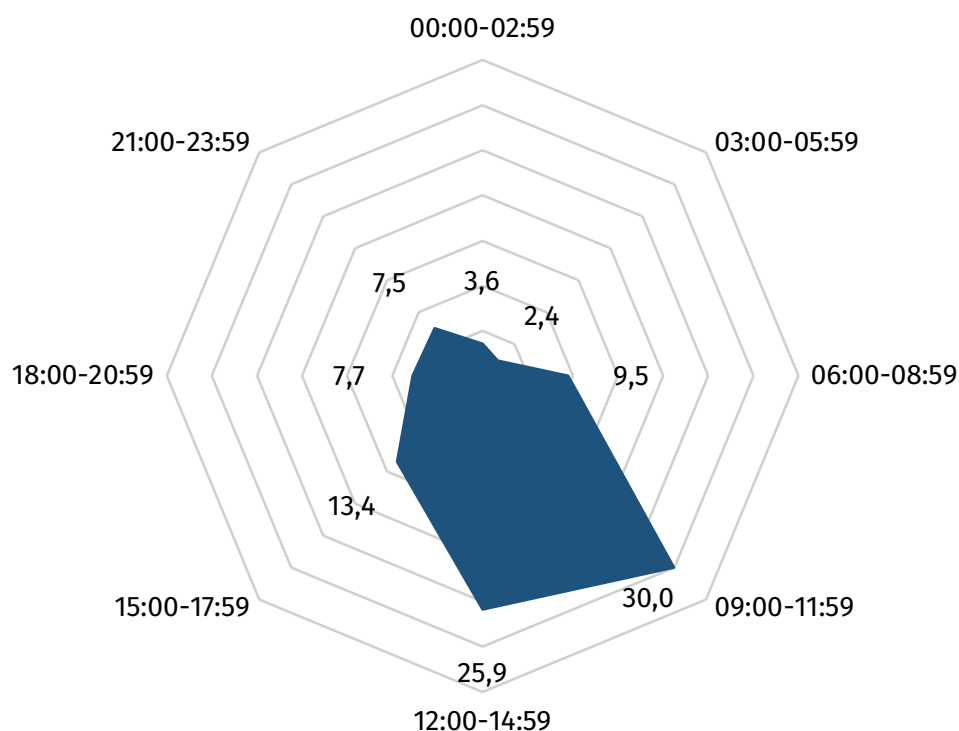


Рисунок 3.
Среднемноголетний
уровень регистрации
АЭК в зависимости от
времени суток за пе-
риод 2013-2023 гг. (%)

Figure 3.
Average long-term
level of blood
exposure incidents in
2013-2023 depending
on the time of day (%)

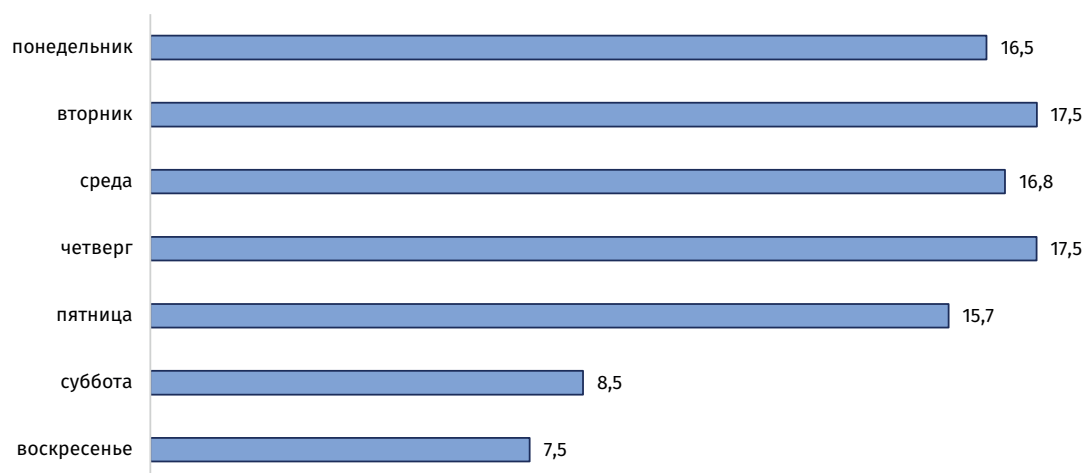


Рисунок 4.
Среднемноголетний
уровень частоты
регистрации АЭК
по дням недели
за период с 2013
по 2023 гг. (%)

Figure 4.
Average long-term
level of blood
exposure incidents in
2013-2023 depending
on the day of the
week (%)

Неосторожность в процессе работы стала причиной 45,3% (95% ДИ [42,1-48,4]) медицинских аварий. В каждом четвертом случае (25%; 95% ДИ [22,9-27,1]) имело место нарушение правил сбора и утилизации острых инструментов. Значительно реже – нарушение стандарта проведения процедуры (8,0%; 95% ДИ [7,0-9,0]), при этом наиболее травмоопасными были надевание колпачка на иглу – 52,3% (95% ДИ [46,3-58,4]) и снятие иглы со шприца – 20,7% (95% ДИ [15,1-26,4]). Несоблюдение универсальных мер безопасности послужило причиной 6,6% АЭК (95% ДИ [4,3-8,9]).

Комплексный подход к оценке риска инфицирования сотрудника при АЭК имел значе-

ние при определении показаний для назначения специфической профилактики. При определении степени риска заражения ВИЧ по результатам обследования учитывали ВИЧ-статус пациента, а при уже установленном диагнозе ВИЧ-инфекция – стадию болезни, вирусную нагрузку, наличие антиретровирусной терапии (АРТ). У МР, пострадавшего при АЭК, оценивали также характер травмы, своевременность и правильность обработки раны. По совокупности факторов большая часть медицинских аварий – 46,7% (95% ДИ [40,2-53,2]), зарегистрированных в период с 2013 по 2023 гг., по данным экспертной оценки наших специалистов, имела незначительную степень риска. У 44,1%

сотрудников (95% ДИ [37,1-51,2]) ее считали умеренной и только у 9,2% (95% ДИ [7,9-10,5]) риск заражения гемоконтактными инфекциями оценивали высоким.

В процессе изучения актов расследования АЭК было установлено, что в период с 2013 по 2023 гг. охват постконтактной АРТ при наличии прямых показаний составлял 91,0% (95% ДИ [89,6-92,4]). Непроведение специфической профилактики в 16,1% (95% ДИ [7,5-24,6]) было связано с отказами от АРТ сотрудников, и в 15,9% (95% ДИ [8,8-23,1]) – с их поздним обращением (более 72 часов с момента аварийной ситуации).

В соответствии с Формой федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в период с 2017 по 2023 гг. у медицинских работников Свердловской области не было зарегистрировано подтвержденных случаев профессионального заражения вирусными гепатитами. За весь период наблюдения, с 1987 по 2023 гг., в Свердловской области был зарегистрирован 1 случай профессионального заражения ВИЧ-инфекцией в 2004 году. Однако отсутствие настороженности в отношении гемоконтактных инфекций у медицинского персонала, проявляющееся высокой долей отказов от постконтактной химиопрофилактики и поздним обращением за медицинской помощью, делает их уязвимыми по отношению к действующему фактору.

Обсуждение

Проблема профессионального заражения МР гемоконтактными инфекциями на территории наблюдения не теряет своей актуальности, что во многом обусловлено высоким уровнем пораженности данными инфекциями населения субъекта и, соответственно, частотой заноса их возбудителей в МО. Свердловская область входит в число субъектов Российской Федерации, лидирующих по показателю пораженности ВИЧ-инфекцией населения (1587,4 на 100 тыс.), которая зачастую коморбидна с вирусными гепатитами В и С. По данным официальной статистики, основной вклад в общую структуру заболеваемости вирусными гепатитами вносят их хронические формы, на долю которых приходится до 80%.

В настоящем исследовании проведен анализ данных многолетней регистрации АЭК у МР Свердловской области, определены факторы

риска их профессионального заражения гемоконтактными инфекциями с целью разработки стратегии управления рисками.

В процессе анализа было установлено, что МР вовлекались в аварийные ситуации с частотой 6,6%. В аналогичных исследованиях, проведенных в Южной Корее [17] и Турции [18], средняя частота АЭК среди МР в несколько раз превышала полученные нами данные (30 % и 34 %), что может свидетельствовать о не полном учете случаев АЭК у медицинского персонала территории наблюдения и требует прицельного изучения вопроса в МО субъекта.

В многолетнем ретроспективном исследовании частоту АЭК у МР определяли профессия, стаж работы, профиль отделения, характер оказываемой медицинской помощи, день недели и даже время суток.

Наиболее подверженными риску заражения гемоконтактными инфекциями были врачи хирурги и травматологи, акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи, медицинские сестры, выполнявшие инвазивные манипуляции, а также сотрудники, занимавшиеся сбором и транспортировкой медицинских отходов. Из их числа значительно чаще вовлеклись в ситуации риска «стажированные» специалисты, либо сотрудники, только начинающие свою профессиональную деятельность. По результатам исследования Mubarak S. et al. [19], самую многочисленную группу риска по АЭК представляли медицинские сестры с опытом работы менее 2 лет. В исследовании, проведенном в США [20], также было отмечено, что врачи хирурги, особенно ординаторы первых трех лет обучения, были наиболее подвержены АЭК, при этом они значительно реже, чем медицинские сестры, сообщали о возникшей нештатной ситуации. В мета-анализе S. Bouya et al. [21], включающем в общей сложности 87 исследований из 31 страны мира, было показано, что среди МР травмы острыми инструментами были более распространены среди стоматологов. По нашим данным частота АЭК у стоматологов была в 7,5 раза ниже, чем у хирургов. Различия в данных могут быть обусловлены разной системой учета АЭК и их оценки у отдельных категорий МР. В нашем исследовании расчет частоты АЭК проводился на 1000 сотрудников соответствующей профессиональной группы, в мета-анализе у S. Bouya et al. использовали экстенсивные показатели.

По материалам нашего исследования, наи-

большая доля всех АЭК приходилась на хирургические, амбулаторно-поликлинические и терапевтические отделения. Наиболее травмоопасными подразделениями были палаты, операционные, процедурные кабинеты. По данным Erturk et al. [18], Liu Y et al. [22], Pineda-Ramirez JL et al. [23], как и в нашем исследовании, операционные, палаты и процедурные кабинеты также были наиболее типичными местами аварий. Проанализировав данные исследований других авторов по АЭК, мы пришли к выводу, что, аналогично нашим результатам, наибольший риск получить травму приходился на хирургические отделения с операционными блоками, где осуществлялось большое количество инвазивных манипуляций с передачей острых хирургических инструментов и зачастую требовалась экстренность их проведения [19, 24, 25].

По данным выполненного нами исследования, аварийные ситуации чаще возникали во время оперативных вмешательств (28%), при проведении инъекций (22,4%) а также при работе с медицинскими отходами (16,9%). Аналогичные данные были представлены в мета-анализе, проведенном Hosseinipalang Z. et al. [26], по результатам которого утилизация медицинских отходов, выполнение инъекций и наложение швов были тремя основными обстоятельствами, приводящими к АЭК у МР.

По характеру травмирующего фактора преобладали уколы кистей рук (81,6%), что соответствует мнению многих авторов, так как большинство инвазивных манипуляций в МО выполняется вручную. В подавляющем большинстве случаев (72,3%) травмы были нанесены инъекционными иглами, что сопряжено с более высокими рисками инфицирования. По имеющимся в открытых источниках данным, большинство АЭК (от 56% до 67%) составляли уколы кистей рук инъекционными иглами [23, 24, 27], что соответствовало и нашим многолетним наблюдениям. При этом в нашем исследовании была установлена зависимость характера травмирующего фактора от вида профессиональной деятельности. Так, уколы полыми иглами были более характерны для среднего и младшего медицинского персонала (75% и 70,5% соответственно), а шовными иглами и другими острыми предметами – для врачей (40,5%).

Основными причинами АЭК были неосторожность и торопливость при работе, нарушение

правил утилизации острых инструментов, нарушение стандарта проведения процедуры и несоблюдение универсальных мер безопасности, например, неиспользование средств индивидуальной защиты. В мета-анализе, включившем 113 исследований за период с 2000 по 2020 гг. [26], также обратили внимание на нарушение стандарта проведения процедуры, такое как надевание колпачка на иглу после использования шприца (30,5%), а также неосторожность при работе с острыми инструментами (18%). Ряд авторов, также, как и мы, подтвердили факт значительного количества АЭК, связанных с нарушением правил утилизации острых инструментов [18, 24]. Мы разделяем их точку зрения о том, что уровень профессиональной грамотности в отношении правил использования и утилизации изделий медицинского назначения играет немаловажную роль в предупреждении АЭК.

По результатам анализа, в среднем 44,1% АЭК были сопряжены с умеренным риском инфицирования ВИЧ и 9,2% – с высоким риском. По нашим данным, более чем половина АЭК у МР, при отсутствии своевременной профилактики, могли привести к профессиональному заражению гемоконтактными инфекциями.

Полнота и своевременность постконтактной химиопрофилактики определяли уровни безопасности для МР при АЭК. Такие же данные приводят в своей работе Pineda-Ramirez JL et al. [23], в которой показано, что если постконтактная профилактика проведена незамедлительно и в соответствии с международными рекомендациями, то доля сероконверсии у МР после аварийной ситуации с ВИЧ-инфицированным пациентом равна нулю. В МО Свердловской области охват постконтактной АРТ нуждавшихся в ней МР находился на уровне 91,0%. Препятствием к своевременной химиопрофилактике по-прежнему остаются позднее обращение за медицинской помощью и отказ от АРТ.

Полученные нами данные во многом согласуются с результатами исследований других авторов, что позволяет сделать предположение об общности групп риска и манипуляций повышенного риска заражения гемоконтактными инфекциями среди работников здравоохранения, а также факторах, способствующих инфицированию, на которые следует в первую очередь обратить внимание при планировании профилактических мероприятий.

Таким образом, установленные в процессе исследования факторы риска профессионального заражения гемоконтактными инфекциями МР, требуют постоянного их изучения для проведения коррекционных мероприятий и минимизации рисков по трем ключевым направлениям: организационным, образовательным и административным.

Организационные мероприятия могут быть реализованы как на местном, так и на региональном уровне. Например, создание медицинской информационной системы о всех медицинских работниках, включающей данные об уровне их профессиональной подготовки, стаже работы, обучении по безопасности выполнения травмоопасных манипуляций и процедур, количестве аварийных ситуаций у МР в течение календарного года с указанием степени риска инфицирования, полноты и своевременности профилактических мероприятий, результатах обследования на гемоконтактные инфекции, прививочном анамнезе, сроках диспансерного наблюдения после АЭК и его результате.

В каждой МО, в связи со спецификой оказываемой помощи, необходимо проводить постоянный анализ причин возникновения АЭК с выделением групп и контингентов риска. При этом комплекс профилактических мероприятий в первую очередь должен быть ориентирован на обеспечение безопасности сотрудников, выполняющих наибольшее количество инвазивных манипуляций, а также задействованных в сборе и транспортировке медицинских отходов.

По наиболее травмоопасным манипуляциям, таким как: передача хирургического инструмента, наложение швов, забор крови, постановка инъекций и катетеризация вен, должны быть разработаны стандартные операционные процедуры (СОП) и проведена их экспертная оценка на предмет минимизации риска АЭК.

Из организационных мероприятий приоритетным является применение более безопасных изделий медицинского назначения, таких как, периферические венозные катетеры с устройством защиты от укола, тупоконечные шовные хирургические иглы, скальпели с защитными колпачками и др., а также специальных контейнеров для сбора игл с иглосъемными устройствами, отсекателями игл. В группах высокого риска (хирурги, травматологи, акушеры-гинекологи, операционные и процедурные медицинские сестры) рекомендовать специальные СИЗ: перчатки повышенной прочности, двой-

ные перчатки с индикацией прокола.

В МО необходим постоянный контроль за соблюдением универсальных мер безопасности и применением СИЗ с использованием систем видеонаблюдения и иных технических средств слежения.

В отношении вновь принимаемых на работу специалистов необходимо, помимо инструктажа по технике безопасности, использовать систему наставничества с привлечением более опытных сотрудников медицинской организации и возможность получить консультацию психолога в случаях возникновения нештатных ситуаций с АЭК для снижения психоэмоционального напряжения.

Образовательные мероприятия включают проведение тренировочных занятий по технике выполнения наиболее травмоопасных медицинских манипуляций и правилам обращения с медицинскими отходами. Обязательно проведение тренингов с установкой на безопасный вектор поведения: формирование у каждого сотрудника представления о пациенте как потенциальном источнике возбудителя инфекции; мотивирование МР, пострадавших в АЭК, на своевременное обращение за профессиональной медицинской помощью и проведение специфической терапии.

В качестве административных мероприятий рекомендовать внедрение трехуровневой системы контроля, включающей оценку исходного положения дел, анализ эффективности проделанной работы и планирование мероприятий на перспективу. С целью активного функционирования системы контроля за рисками профессионального заражения гемоконтактными инфекциями необходима обратная связь с сотрудниками с предоставлением информации руководителю (устно или письменно) с предложением конкретного плана действий. По результатам анализа информации руководителям структурных подразделений совместно со службой охраны труда необходимо скорректировать мероприятия по созданию безопасной производственной среды с исключением или минимизацией установленных факторов риска.

В качестве перспективных мероприятий, снижающих риск профессионального заражения гемоконтактными инфекциями, предлагаем проводить:

- контроль вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами и ее снижение перед плановыми оперативными вмешательствами;

- разработку схем экстренной противовирусной профилактики при АЭК с высоким риском инфицирования.

Заключение

Анализ АЭК у медицинских работников является одним из важнейших инструментов контроля, проводимым для обоснования мероприятий

по снижению рисков профессионального инфицирования гемоконтактными инфекциями.

Учитывая то, что АЭК по сути являются неустраняемым фактором риска инфицирования МР в процессе их профессиональной деятельности, необходим комплексный и разнонаправленный подход в стратегии минимизации рисков травм и инфицирования.

Вклад авторов

Т.С. Южанина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи.

В.А. Кукаркина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи.

А.А. Голубкова: разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

А.С. Подымова: утверждение окончательной версии для публикации

Author contributions

Tatiana S. Yuzhanina: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

Vera A. Kukarkina: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

Alla A. Golubkova: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Anzhelika S. Podymova: wrote the manuscript.

Литература :

1. Auta A., Adewuyi E.O., Tor-Anyiin A., Edor J.P., Kureh G.T., Khanal V. et al. Global prevalence of percutaneous injuries among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2018;47(6):1972–1980. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy208>
2. Новоселова А.А., Полянина А.В. *Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в лечебно-профилактических/медицинских организациях*. Аналитический обзор. Нижний Новгород: ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, 2024. 59 с.
3. Lee J.B., Choi J.S. Epidemiology of occupational exposure to blood-borne viruses, postexposure prophylaxis and seroconversion over 10 years among healthcare workers. *J. Hosp. Infect.* 2023;135:18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.02.003>
4. Головерова Ю.А., Марьин Г.Г., Голубкова А.А., Шабалина С.В., Романова К.Г. Актуальность риска распространенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди медицинских работников на современном этапе. *Инфекционные болезни*. 2020;18(1):60–66. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-1-60-66>
5. Gerberding J.L. Management of Occupational Exposure to Blood-Borne Viruses. *N. Engl. J. Med.* 1995;332(7):444–451. <https://doi.org/10.1056/NEJM199502163320707>
6. Patsopoulou A., Anyfantis I., Papathanasiou I.V., Fradelos E.C., Malliarou M., Tsaras K. et al. Reported Injuries from Sharp Objects among Healthcare Workers in Central Greece. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(7):1249. <https://doi.org/10.3390/healthcare10071249>
7. Asanati K., Majeed A., Shemtob L., Cresswell F. Healthcare workers potentially exposed to HIV: an update. *J. R. Soc. Med.* 2022;115(8):286–288. <https://doi.org/10.1177/01410768221107122>
8. Мухаметзянов А.М., Кайданек Т.В., Асылгареева Г.М., Халиуллина З.З. Риск профессионального заражения вич-инфекцией медицинских работников и влияющие факторы. *Медицина труда и экология человека*. 2024;1(37):119–133. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10107>
9. WHO. *Aide-memoire for a strategy to protect health workers from infection with bloodborne viruses*. Geneva: World Health Organization; 2011. Ссылка активна на 20.04.2025. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/68354/WHO_BCT_03.11.pdf?sequence=1
10. Anwar W.A., El Gaafary M., Girgis S.A., Rafik M., Hussein W.M., Sos D. et al. Hepatitis C virus infection and risk factors among patients and health-care workers of Ain Shams University hospitals, Cairo, Egypt. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246836>
11. Hancock J., edit. *Preventing Needle Stick Injuries and the Role of Safety Devices*. Special Report. Global Business Media: Surrey, UK, 2020. Ссылка активна на 20.04.2025. <https://unifinesafecontrol.com/app/uploads/2020/12/Preventing-Needle-Stick-Injuries.pdf>
12. Mahamat G., Kenmoe S., Akazong E.W., Ebogo-Belobo J.T., Mbagha D.S., Bowo-Ngandji A. et al. Global prevalence of hepatitis B virus serological markers among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *World J. Hepatol.* 2021;13(9):1190–1202. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i9.1190>
13. Ануфриева Е.В., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Давыденко В.С., Рейнгардт Д.Э. и др. Распространенность серологических и молекулярно-биологических маркеров ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С среди медицинских работников. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024;(4):54–62. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-4-54-62>
14. Elder A., Paterson C. Sharps injuries in UK health care: a review of injury rates, viral transmission and potential efficacy of safety devices. *Occup. Med. (Lond)*. 2006;56(8):566–574. <https://doi.org/10.1093/occmed/kql122>
15. Behzadmehr R., Balouchi A., Hesarakhi M., Alazmani Noodeh F., Rafiemanesh H.J., Nashwan A. et al. Prevalence and causes of unreported needle stick injuries among health care workers: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Environ. Health*. 2021;38(1):111–123. <https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0148>
16. Подымова А.С., Голубкова А.А., Кукаркина В.А., Сисин Е.И. Риски профессионального заражения ВИЧ. Постконтактная профилактика (на примере Свердловской области). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18 (3):54–59. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-54-59>
17. Lee J.B., Choi J.S. Epidemiology of occupational exposure to blood-borne viruses, postexposure prophylaxis and seroconversion over 10 years among healthcare workers. *J. Hosp. Infect.* 2023;135:18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.02.003>
18. Erturk Sengel B., Tukenmez Tigen E., Bilgin H., Dogru A., Korten V. Occupation-Related Injuries Among Healthcare Workers: Incidence, Risk Groups, and the Effect of Training. *Cureus*. 2021;13(4):e14318. <https://doi.org/10.7759/cureus.14318>
19. Mubarak S., Al Ghawrie H., Ammar K., Abuwardeh R. Needlestick and sharps injuries among healthcare workers in an oncology setting: a retrospective 7-year cross-sectional study. *J. Int. Med. Res.* 2023;51(10):3000605231206304. <https://doi.org/10.1177/03000605231206304>
20. Yun J., Umamoto K., Wang W., Vyas D. National Survey of Sharps Injuries Incidence Amongst Healthcare Workers in the United States. *Int. J. Gen. Med.* 2023;16:1193–1204. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S404418>

21. Bouya S., Balouchi A., Rafiemanesh H., Amirshahi M., Dastres M., Moghadam M.P. et al. Global Prevalence and Device Related Causes of Needle Stick Injuries among Health Care Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Glob. Health.* 2020;86(1):35. <https://doi.org/10.5334/aogh.2698>
22. Liu Y., Li Y., Yuan S., Ma W., Chen S., Wang L.Y. Risk Factors for Occupational Blood Exposure, Compliance with Policies of Infection Prevention and Control, and Costs Associated with Post Exposure Management Among Nursing Staff. *Infect. Drug. Resist.* 2024;17:1215–1228. <https://doi.org/10.2147/IDR.S451615>
23. Pineda-Ramirez J.L., Sierra-Diaz E., Zavala-Sánchez E.V., Zarate-Leal G., Cisneros-García D.L., Hernández-Muñoz E.A. et al. The Prevalence of HIV Seroconversion in Healthcare Workers Following Sharp Injuries and Exposure to Biofluids. *Cureus.* 2024;16(8):e66773. <https://doi.org/10.7759/cureus.66773>
24. Pereira R.S.F., Santos C.A.D., Pimenta A.M. Temporal trend of accidents due to percutaneous exposure in a public hospital in Brazil, 2007-2019. *Rev. Bras. Enferm.* 2022;75(6):e20220046. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0046>
25. Tejada-Pérez J.J., Herrera-Burgos M.R., Parrón-Carreño T., Alarcón-Rodríguez R. Biohazard Accidents, Harmful Elements to the Wellness of Healthcare Workers, and Their Risk Factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(20):13214. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013214>
26. Hosseinipalangi Z., Golmohammadi Z., Ghashghaee A., Ahmadi N., Hosseinfard H., Mejareh Z.N. et al. Global, regional and national incidence and causes of needlestick injuries: a systematic review and meta-analysis. *East. Mediterr. Health J.* 2022;28(3):233–241. <https://doi.org/10.26719/emhj.22.031>
27. Li X., He Q., Zhao H. Situation and associated factors of needle stick and sharps injuries among health-care workers in a tertiary hospital: a cross-sectional survey. *BMC Health Serv. Res.* 2024;24(1):1002. <https://doi.org/10.1186/s12913-024-11439-5>

References:

1. Auta A, Adewuyi EO, Tor-Anyiin A, Edor JP, Kureh GT, Khanal V et al. Global prevalence of percutaneous injuries among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2018;47(6):1972–1980. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy208>
2. Novoselova AA, Polyamina AV. *Epidemiological characteristics of parenteral viral hepatitis in medical and preventive/healthcare organizations.* Analytical review. Nizhny Novgorod: Federal Budgetary Scientific Institution SRIEM named after Academician IN Blokhina of Rospotrebnadzor, 2024. 59 p. (In Russ).
3. Lee JB, Choi JS. Epidemiology of occupational exposure to blood-borne viruses, postexposure prophylaxis and seroconversion over 10 years among healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2023;135:18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.02.003>
4. Goloverova YuA, Maryin GG, Golubkova AA, Shabalina SV, Romanova KG. The relevance of the risk of the prevalence of infections associated with the provision of medical care among medical professionals at the present stage. *Infectious diseases.* 2020;18(1):60–66. (In Russ). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-1-60-66>
5. Gerberding JL. Management of Occupational Exposure to Blood-Borne Viruses. *N Engl J Med.* 1995;332(7):444–451. <https://doi.org/10.1056/NEJM199502163320707>
6. Patsopoulou A, Anyfantis I, Papathanasiou IV, Fradelos EC, Malliarou M, Tsaras K et al. Reported Injuries from Sharp Objects among Healthcare Workers in Central Greece. *Healthcare (Basel).* 2022;10(7):1249. <https://doi.org/10.3390/healthcare10071249>
7. Asanati K, Majeed A, Shemtob L, Cresswell F. Healthcare workers potentially exposed to HIV: an update. *J R Soc Med.* 2022;115(8):286–288. <https://doi.org/10.1177/01410768221107122>
8. Mukhametzyanov AM, Kaidanek TV, Asylgareeva GM, Khaliullina ZZ. The risk of occupational hiv infection among healthcare workers and influencing factors. *Medicina truda i jekologija cheloveka.* 2024;1(37):119–133. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10107>
9. WHO. *Aide-memoire for a strategy to protect health workers from infection with bloodborne viruses.* Geneva: World Health Organization; 2011. Available on: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/68354/WHO_BCT_03.11.pdf?sequence. Accessed: 20.04.2025.
10. Anwar WA, El Gaafary M, Girgis SA, Rafik M, Hussein WM, Sos D et al. Hepatitis C virus infection and risk factors among patients and health-care workers of Ain Shams University hospitals, Cairo, Egypt. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246836>
11. Hancock J, edit. *Preventing Needle Stick Injuries and the Role of Safety Devices.* Special Report. Global Business Media: Surrey, UK, 2020. Available on: <https://unifinesafecontrol.com/app/uploads/2020/12/Preventing-Needle-Stick-Injuries.pdf>. Accessed: 20.04.2025.
12. Mahamat G, Kenmoe S, Akazong EW, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Bowo-Ngandji A et al. Global prevalence of hepatitis B virus serological markers among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol.* 2021;13(9):1190–1202. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i9.1190>
13. Anufrieva EV, Ostankova YuV, Serikova EN, Shchemelev AN, Davydenko VS, Reingardt DE, Zueva EB, Totolian AA. Prevalence of Serological and Molecular-Biological HIV-Infection, HBV and HCV Markers among Medical Workers. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2024;(4):54–62. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-4-54-62>
14. Elder A, Paterson C. Sharps injuries in UK health care: a review of injury rates, viral transmission and potential efficacy of safety devices. *Occup Med (Lond).* 2006;56(8):566–574. <https://doi.org/10.1093/occmed/kql122>
15. Behzadmehr R, Balouchi A, Hesaraki M, Alazmani Noodeh F, Rafiemanesh HJ, Nashwan A et al. Prevalence and causes of unreported needle stick injuries among health care workers: a systematic review and meta-analysis. *Rev Environ Health.* 2021;38(1):111–123. <https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0148>
16. Podymova AS, Golubkova AA, Kukarkina VA, Sisin EI. Risks of HIV Infection for Medical Staff. Postexposure Prophylaxis (by the Example of the Sverdlovsk Region). *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019;18(3):54–59. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-54-59>
17. Lee J.B., Choi J.S. Epidemiology of occupational exposure to blood-borne viruses, postexposure prophylaxis and seroconversion over 10 years among healthcare workers. *J. Hosp. Infect.* 2023;135:18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.02.003>
18. Erturk Sengel B., Tukenmez Tigen E., Bilgin H., Dogru A., Korten V. Occupation-Related Injuries Among Healthcare Workers: Incidence, Risk Groups, and the Effect of Training. *Cureus.* 2021;13(4):e14318. <https://doi.org/10.7759/cureus.14318>
19. Mubarak S., Al Ghawrie H., Ammar K., Abuwardeh R. Needlestick and sharps injuries among healthcare workers in an oncology setting: a retrospective 7-year cross-sectional study. *J. Int. Med. Res.* 2023;51(10):3000605231206304. <https://doi.org/10.1177/03000605231206304>
20. Yun J., Umamoto K., Wang W., Vyas D. National Survey of Sharps Injuries Incidence Amongst Healthcare Workers in the United States. *Int. J. Gen. Med.* 2023;16:1193–1204. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S404418>
21. Bouya S., Balouchi A., Rafiemanesh H., Amirshahi M., Dastres M., Moghadam M.P. et al. Global Prevalence and Device Related Causes of Needle Stick Injuries among Health Care Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Glob. Health.* 2020;86(1):35. <https://doi.org/10.5334/aogh.2698>
22. Liu Y., Li Y., Yuan S., Ma W., Chen S., Wang L.Y. Risk Factors for Occupational Blood Exposure, Compliance with Policies of Infection Prevention and Control, and Costs Associated with Post Exposure Management Among Nursing Staff. *Infect. Drug. Resist.* 2024;17:1215–1228. <https://doi.org/10.2147/IDR.S451615>
23. Pineda-Ramirez J.L., Sierra-Diaz E., Zavala-Sánchez E.V., Zarate-Leal G., Cisneros-García D.L., Hernández-Muñoz E.A. et al. The Prevalence of HIV Seroconversion in Healthcare Workers Following Sharp Injuries and Exposure to Biofluids. *Cureus.* 2024;16(8):e66773. <https://doi.org/10.7759/cureus.66773>

24. Pereira R.S.F., Santos C.A.D., Pimenta A.M. Temporal trend of accidents due to percutaneous exposure in a public hospital in Brazil, 2007-2019. *Rev. Bras. Enferm.* 2022;75(6):e20220046. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0046>
25. Tejada-Pérez J.J., Herrera-Burgos M.R., Parrón-Carreño T., Alarcón-Rodríguez R. Biohazard Accidents, Harmful Elements to the Wellness of Healthcare Workers, and Their Risk Factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(20):13214. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013214>
26. Hosseinipalangi Z., Golmohammadi Z., Ghashghaee A., Ahmadi N., Hosseini-fard H., Mejareh Z.N. et al. Global, regional and national incidence and causes of needlestick injuries: a systematic review and meta-analysis. *East. Mediterr. Health J.* 2022;28(3):233–241. <https://doi.org/10.26719/emhj.22.031>
27. Li X., He Q., Zhao H. Situation and associated factors of needle stick and sharps injuries among health-care workers in a tertiary hospital: a cross-sectional survey. *BMC Health Serv. Res.* 2024;24(1):1002. <https://doi.org/10.1186/s12913-024-11439-5>

Сведения об авторах

Южанина Татьяна Сергеевна ✉, врач-эпидемиолог отдела клинической эпидемиологии государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД».
ORCID: 0000-0001-7004-2204

Кукаркина Вера Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клинической эпидемиологии государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД».
ORCID: 0000-0002-9723-8116

Голубкова Алла Александровна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор кафедры госпитальной эпидемиологии, медицинской паразитологии и тропических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0003-4812-2165

Подымова Анжелика Сергеевна, доктор медицинских наук, главный врач государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД».
ORCID: 0000-0001-7345-0801

Authors

Dr. Tatiana S. Yuzhanina ✉, MD, Epidemiologist, Department of Clinical Epidemiology, Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS.
ORCID: 0000-0001-7004-2204

Dr. Vera A. Kukarkina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Clinical Epidemiology, Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS.
ORCID: 0000-0002-9723-8116

Prof. Alla A. Golubkova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Leading researcher, Laboratory of healthcare-associated infections, Central Research Institute of Epidemiology; Professor, Department of Hospital Epidemiology, Medical Parasitology and Tropical Diseases, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.
ORCID: 0000-0003-4812-2165

Dr. Anzhelika S. Podymova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Chief Physician, Regional Center for the Prevention and Control of AIDS.
ORCID: 0000-0001-7345-0801

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 616.12-005.4-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-44-55>

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С РЕФРАКТЕРНЫМИ ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

АРТЫМУК Д.А.¹, АРТЫМУК Н.В.²✉, МАРОЧКО Т.Ю.², АТАЛЯН А.В.³, ШИБЕЛЬГУТ Н.М.⁴, БАТИНА Н.А.⁴, ПАЛИЧЕВ В.Н.⁴, АПРЕСЯН С.В.⁵¹Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы
ул. Бакинская, 26, г. Москва, 115516, Россия²Кемеровский государственный медицинский университет, ул. Ворошилова, 22а г. Кемерово, 650056, Россия³Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, ул. Тимирязева, д. 16, г. Иркутск, 664003, Россия⁴Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, пр. Октябрьский, д. 22, г. Кемерово, 650066, Россия⁵Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, 117198, Россия

Основные положения

Доминирующим типом среди микробных сообществ влагалища у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека, с наличием цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности и их отсутствием является CST IV. Бактерии рода *Streptococcus spp.* значимо чаще обнаруживаются у пациенток с HSIL.

Резюме

Рефрактерные послеродовые кровотечения (ПРК) являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире. Рефрактерными следует считать ПРК, которое требует использования вмешательств второй линии, включая назначение трех утеротоников и более, дополнительных препаратов, гемотрансфузию, хирургические методы гемостаза. **Цель.** Оценить состояние системы гемостаза у пациенток с рефрактерными ПРК при беременности, в родах и послеродовом периоде. **Материалы и методы.** В исследование включено 55 пациенток с рефрактерными ПРК и 165 пациенток без ПРК. Уровень гемоглобина, тромбоцитов и гематокрит определяли на гематологическом анализаторе Mindray BC-6800 Plus на основе технологии SF Cube, уровень фибриногена, АЧТВ, ПТИ, МНО – на автоматическом анализаторе гемостаза SYSMEX CS-1600 на основе технологии мультиволнового анализа. Тромбоэластография проводилась на тромбоэластографе «TEG 5000» (Италия) с оценкой стандартных параметров ТЭГ, тестов EXTEM и FIBTEM. Объем кровопотери оценивали гравиметрическим методом. Анализ полученных данных и их визуализация проводились с применением языка программирования Python версии 3 и библиотек pandas, scipy.stats, matplotlib.pyplot.

Результаты. У пациенток с ПРК при беременности перед родоразрешением регистрируется статистически значимо более низкий показатель фибриногена по сравнению с группой II – 3,9 (3,3; 4,5) и 4,4 (3,9; 4,96) соответственно ($p = 0,002$); в родах, несмотря на проводимую терапию, более низкие показатели – Hb ($p = 0,010$); Эр ($p = 0,043$) и фибриногена ($p = 0,003$); в послеродовом периоде – более низкие показатели Hb ($p < 0,001$), эритроцитов ($p < 0,001$), Ht ($p < 0,001$), АЧТВ ($p = 0,041$), Тр ($p < 0,001$) и фибриногена ($p = 0,002$). При оценке стандартных тестов ТЭГ у пациенток I группы относительно пациенток II группы в тесте EXTEM зарегистрированы статистически значимые отличия в тестах A5, MCF, ML; в тесте FIBTEM CT в I группе был статистически значимо выше, чем во II группе; A5 и A10, напротив, ниже относительно группы II. **Заключение.** Пациентки с рефрактерными ПРК имеют нарушения в системе гемостаза, которые при беременности характеризуются более низкими показателями фибриногена. Нарушения гемостаза усугубляются при возникновении ПРК и прогрессируют к первым суткам послеродового периода.

Ключевые слова: рефрактерное послеродовое кровотечение, тромбоэластография, гемостаз

Корреспонденцию адресовать:

Артымук Наталья Владимировна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. E-mail: artymuk@gmail.com

© Артымук Д.А. и др.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено Комитетом по этике и доказательности научных медицинских исследований Кемеровского государственного медицинского университета (протокол №309/к от 14.06.2023) с оформлением информированного добровольного согласия пациенток.

Конфликт интересов. Д.А. Артымук, Т.Ю. Марочко, А.В. Аталян, Н.М. Шибельгут, Н.А. Батина, В.Н. Паличев, А.В. Апресян С.В. заявляют об

отсутствии конфликта интересов. Н.В. Артымук – член редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятие в журнале процедуру рецензирования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Артымук Д.А., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Аталян А.В., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Паличев В.Н., Апресян С.В. Основные параметры гемостаза у пациенток с рефрактерными послеродовыми кровотечениями. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2025;10(2):44-55. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-44-55>

Поступила:	Поступила после доработки:	Принята в печать:	Дата печати:
01.05.2025	19.05.2025	30.05.2025	30.06.2025

Сокращения

APTT – (activated partial thromboplastin time), АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
CFT – (Clot Formation Time) – время образования сгустка
CT – (Clotting Time) – время коагуляции
Ht – гематокрит
INR – (International Normalized Ratio), МНО – международное нормализованное отношение

MCF – (Maximum Clot Firmness) – максимальная плотность сгустка
ML – (Maximum Lysis) – максимальный лизис
ROTEM – (rotational thromboelastometry), РОТЭМ – ротационная тромбоэластометрия
rPRH – (refractory postpartum hemorrhage), рПРК – рефрактерное послеродовое кровотечение
A5, A10, A15 – амплитуда в разные промежутки времени
ИГТ – инфузионно-трансфузионная терапия

КПК – концентрат протромбинового комплекса
КС – кесарево сечение
ПРК – послеродовое кровотечение
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦ – перинатальный центр
СЗП – свежемороженая плазма
Тр – тромбоциты
ТЭГ – тромбоэластография
Эр – эритроциты

ORIGINAL RESEARCH
OBSTETRICS AND GYNECOLOGYBASIC PARAMETERS OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH
REFRACTORY POSTPARTUM HEMORRHAGEDMITRY A. ARTYMU¹, NATALIA V. ARTYMU²✉, TATIANA YU. MAROCHKO², ALINA V. ATALYAN³,
NONNA M. SHIBELGUT⁴, NATALIA A. BATINA⁴, VASILIIY N. PALICHEV⁴, SERGEY V. APRESYAN⁵¹Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, Bakinskaya Street, 26, Moscow, 115516, Russia²Kemerovo State Medical University, Voroshilova Street, 22a, Kemerovo, 650056, Russia³Research Centre for Family Health and Human Reproduction, Timiryazeva Street, 16, Irkutsk, 664003, Russia⁴Kuzbass Regional Clinical Hospital, Oktyabrskiy Prospekt, 22, Kemerovo, 650066, Russia⁵Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Miklukho-Maklaya Street, 6, Moscow, 117198, Russia

HIGHLIGHTS

Patients with refractory postpartum hemorrhage exhibit hemostatic disorders characterized antenatally by lower fibrinogen levels. During labor, despite ongoing therapy, they show decreased levels of hemoglobin, red blood cells, and fibrinogen. In the postpartum period, these disorders progress and are manifested by further reductions in hemoglobin, red blood cells, hematocrit, activated partial thromboplastin time, platelet count, and fibrinogen. Abnormalities in standard EXTEM tests are reflected in lower A5 and maximum clot firmness values and elevated maximum lysis, while the FIBTEM test shows prolonged clotting time and reduced A5 and A10 values.

Abstract

Aim. To study the types of vaginal microbial communities in women with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and those negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM). **Materials and Methods.** Between 2021 and 2023, we conducted an analysis of vaginal microbial community types among 70 women of reproductive age infected with high-risk oncogenic HPV: those with HSIL verified by cytological examination ($n = 40$) and those without precancerous cervical lesions (i.e., NILM, $n = 30$). Identification of microorganisms in the cervical mucus was identified by mass spectrometry. **Results.** The frequency of normal microbiota detected by the microscopic examination was 5.3-fold lower, whilst *Streptococcus spp.* was detected 3-fold times higher in women with HSIL compared to the NILM group ($p = 0.023$). Among patients with HSIL, com-

munity state type (CST) IV was the most frequent (75%), and CST IV-C1 subtype (with *Streptococcus spp.* as a prevailing genus) was found in 25% of cases ($p = 0.132$). In patients with NILM, CST IV was also the predominant type (60%) but CST IV-C2 (with *Enterococcus spp.* as a prevailing genus) was most frequent subtype (23.3%, $p = 0.087$). The prevalence of HPV type 16 and grade 2 abnormal colposcopy findings were 3.9-fold ($p = 0.008$) and 3.5-fold ($p = 0.040$) higher in women with HSIL than in NILM ($p = 0.008$). **Conclusion.** The predominant type among vaginal microbial communities in women with HSIL and NILM was CST IV, with C1 and C2 subtypes prevailing respectively in HSIL and NILM.

Keywords: CST classification, microbial communities, cervicovaginal microbiota, cervical dysplasia, mass spectrometry, human papillomavirus infection

Corresponding author:

Prof. Natalia V. Artyumuk, Voroshilova Street, 22a, Kemerovo, 650056, Russia,
E-mail: artymuk@gmail.com

© Dmitry A. Artyumuk, et al.

Ethics Statement. The study was approved by the Local Committee on Ethics and Evidence for Medical Research of the Kemerovo State Medical University (№ 309/k, 2023/06/14) with the registration of informed voluntary consent of patients.

Conflict of Interest. Dmitry A. Artyumuk, Tatiana Yu. Marochko, Alina V. Atalyan, Nonna M. Shibeltgut, Natalia A. Batina, Vasiliiy N. Palichev, and Sergey V. Apresyan declare that there is no conflict of interest. Natalia V.

Artyumuk is a member of the Journal «Fundamental and Clinical Medicine» Editorial Board but had no role in the decision to publish this article. The article has undergone the journal's peer review process.

Funding. None declared.

For citation: Dmitry A. Artyumuk, Natalia V. Artyumuk, Tatiana Yu. Marochko, Alina V. Atalyan, Nonna M. Shibeltgut, Natalia A. Batina, Vasiliiy N. Palichev, Sergey V. Apresyan. Basic parameters of hemostasis in patients with refractory postpartum hemorrhage. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):44-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-44-55>

Received:

01.05.2025

Received in revised form:

19.05.2025

Accepted:

30.05.2025

Published:

30.06.2025

Введение

Рефрактерные послеродовые кровотечения (рПРК) являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. Рефрактерным следует считать ПРК, которое требует использования вмешательств второй линии, включая назначение трех утеротоников и более, дополнительных препаратов, гемотрансфузию, хирургические методы гемостаза [4].

Оценка состояния гемостаза при ПРК осуществляется как клинически, так и с помощью стандартных лабораторных тестов, тромбоэластографии (ТЭГ), ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) или их комбинации. ТЭГ и РОТЕМ предназначены для выявления нарушений в системе гемостаза в режиме реального времени [5].

С помощью РОТЭМ проводится глобальная динамическая оценка состояния системы гемостаза как результата взаимодействия клеточных белков и белков плазмы на этапах инициации, образования и лизиса кровяного сгустка. Правильная трактовка результатов этих тестов позволяет выявить нарушенные звенья системы гемостаза и выбрать оптимальный путь их коррекции [6]. Роненсоном А.М. и соавт. (2021) были определены референсные показатели ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц [7].

Несмотря на то, что методика обоих тестов основана на регистрации динамики вязкоэластических свойств формирующегося сгустка, у них есть свои отличия. Считается, что РОТЭМ более чувствительна к гипофибриногемии (РОТЭМ 100%, ТЭГ 0%) и аномальным показателям протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (РОТЭМ 40%, ТЭГ 0%), ТЭГ имеет большую чувствительность к тромбоцитопении. Тем не менее, оба теста включены во многие алгоритмы лечения кровотечений, и на их основе принимаются решения о переливании донорских препаратов крови [7].

В настоящее время доказано, что нарушения свертываемости крови могут напрямую вызывать ПРК. Результаты проведенных ранее исследований демонстрировали противоречивые результаты относительно уровней фибриногена и тромбоцитов у пациенток с ПРК. Так, в ряде работ установлено, что низкий уровень тромбоцитов [8] и фибриногена [8, 9, 10] перед родами ассоциирован с ПРК, другие авторы показа-

ли, уровень фибриногена [8] и тромбоцитов [9, 10] не влияет на риск возникновения ПРК. Кроме того, при возникновении ПРК происходит увеличение потребления факторов свертывания крови, что усугубляется дилуционной коагулопатией после объемной реанимации и может привести к прогрессированию ПРК до тяжелого рефрактерного ПРК [11].

Цель исследования

Оценить состояние системы гемостаза у пациенток с рефрактерными послеродовыми кровотечениями (рПРК) при беременности, в родах и послеродовом периоде.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное, «случай-контроль». Исследование проводилось на клинической базе ФГОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ в перинатальном центре (ПЦ) ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева. ПЦ является «якорной» медицинской организацией Кемеровской области – Кузбасса по профилю «акушерство и гинекология», в которую маршрутизируются, согласно локальному приказу, пациентки высокого риска ПРК.

В данном исследовании в качестве «случая» из сплошной госпитальной выборки была выделена группа пациенток (основная) с рефрактерными ПРК. Отбор женщин в группу «контроль» осуществлялся методом простой случайной выборки из общего числа пронумерованных карт пациенток без ПРК, соответствующих критериям включения/невключения при помощи создания таблицы случайных чисел.

Расчет размера выборки осуществлялся при помощи программы «Epi info™» версии 7.2.4.0. (<https://www.cdc.gov/epiinfo/pc.html>) при установленных следующих значениях: доверительный интервал (ДИ) – 95 %, мощность – 80 %, соотношение случаев и контролей – 1 : 3 для обнаружения значимого взаимодействия между низкими/нормальными (< 4/≥ 4 г/л) концентрациями фибриногена и вероятностью рефрактерного ПРК (уровень значимости – 0,05). Расчет показал, что необходимо 46 субъектов в основной группе и 137 – в контрольной. Эффективность расчета составила 99,98 %.

В I (основную) группу исследования включено 55 пациенток с рефрактерными ПРК, родоразрешенных в ПЦ за период 2019–2022 гг. Критерием включения в I (основную) группу

исследования было наличие ПРК, объем кровопотери 1000 мл и более, отсутствие эффекта от терапии первой линии. Критериями не включения в основную группу были: кровопотеря в родах и послеродовом периоде менее 1000 мл, полная остановка ПРК при использовании терапии первой линии, верифицированный диагноз placenta percreta. В качестве терапии первой линии применялось внутривенное введение раствора окситоцина в дозе 10 МЕ и транексамовой кислоты в дозе 1000 мг.

В контрольную группу (группа II) по принципу «копия-пара» 1:3 отобрано 165 женщин. Критерии включения во II (контрольную) группу: кровопотеря в родах и послеродовом периоде менее 800 мл, полная остановка ПРК при использовании терапии первой линии. Критерии не включения в контрольную группу: наличие ПРК с объемом кровопотери более 800 мл, отсутствие эффекта от терапии первой линии.

Уровень гемоглобина, тромбоцитов и гематокрит определяли на гематологическом анализаторе Mindray BC-6800 Plus на основе технологии SF Cube, уровень фибриногена, АЧТВ, ПТИ, МНО – на автоматическом анализаторе гемостаза SYSMEX CS-1600 на основе технологии мультиволнового анализа. Оценка лабораторных показателей проводилась трижды: в конце беременности перед родоразрешением, в родах, в послеродовом периоде (на 12–24 ч после родов). Тромбоэластометрия проводилась однократно при родоразрешении на тромбоэластографе «ROTEM Delta» (TEM Innovations) (Германия) с оценкой стандартных параметров РОТЭМ, тестов EXTEM и тест FIBTEM с оценкой показателей: coagulation time, время свертывания (СТ); clot formation time, время образования сгустка (CFT); Alpha-angle, альфа-угол (α); Amplitude 5 min after CT (A5); Amplitude 10 min after CT (A10); maximum clot firmness, максимальная плотность сгустка (MCF); maximum lysis, максимальный лизис (ML); MA maximum amplitude, максимальная амплитуда (MA).

Объем кровопотери оценивали гравиметрическим методом путем взвешивания перевязочного материала и использования градуированных емкостей.

Результаты представлены в виде: $M(SD)$, где M – это среднее, SD (от англ. Standard Deviation) – стандартное отклонение или $Me (LQ;UQ)$ – медиана и доверительный интервал. Близость распределения признаков к нормальному закону оценивали с помощью критерия согла-

сия Колмогорова-Смирнова. Анализ равенства мер центральной тенденции в двух независимых группах проводился с помощью параметрического критерия t – Стьюдента (t – test) или непараметрического критерия Манна-Уитни (Mann–Whitney U-test), для связанных выборок – критерия Вилкоксона.

Качественные данные исследования представлялись с использованием абсолютных и относительных показателей в виде $n/N(\%)$, где n – абсолютное значение частоты признака, N – число наблюдений в исследуемой группе, $\%$ – относительное значение частоты признака. Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием двустороннего точного критерия χ^2 или критерия Фишера в случае малых значений ожидаемых частот, для связанных выборок – критерия Вилкоксона.

Уровень статистической значимости для ошибки первого рода рассматривался как $p < 0,05$. Анализ полученных данных и их визуализация проводились с применением языка программирования Python версии 3 и библиотек pandas, scipy.stats, matplotlib.pyplot.

Результаты

Особенности течения родов у пациенток с рефрактерным ПРК и без рефрактерного ПРК представлены в **таблице 1**.

Большинство пациенток в I и II группах родоразрешены своевременно, преждевременные роды составили, соответственно 14,55 % и 7,88 % ($p = 0,183$). Доля вагинальных родов в I группе была закономерно меньше, чем во II группе – 23,64 % и 58,79% ($p < 0,001$).

В I группе кесарево сечение проводилось в два раза чаще в экстренном порядке, чем во II группе, – у 52,73 % и 24,85 % ($p < 0,001$) (**таблица 1**). Основными показаниями к операции были: рубец на матке – у 21/55 (38,18 %), предлежание плаценты – у 11/55 (20,0 %) и тяжелая преэклампсия – у 5/55 (9,09 %) пациенток.

Объем кровопотери при родоразрешении у пациенток с рефрактерным ПРК и без рефрактерного ПРК представлен в **таблице 2**.

Кровопотеря в группе I была значительно больше, чем во II группе ($p < 0,001$). При этом кровопотеря < 1000 мл в I группе зарегистрирована только у 12,73 % женщин, 1000–2000 мл – у 70,91 %, 2000–3000 мл – у 10,91 %, ≥ 3000 мл – у 5,45 %, во II группе у всех женщин кровопотеря была менее < 1000 мл ($p < 0,001$) (**таблица 2**).

Таблица 1.
Особенности течения родов у пациенток с рПРК и без рПРК

Table 1.
Features of labor course in patients with or without refractory postpartum hemorrhage (rPPH)

Параметры Parameters	I группа (основная) с рПРК Patients with rPPH (n = 55)	II группа (контрольная) без рПРК Patients without rPPH (n = 165)	p
Роды, абс. (%) Delivery, n (%)			
Своевременные, абс. (%) Term, n (%)	47/55 (85,45 %)	151/165 (91,52%)	0,201 ²
Преждевременные, абс. (%) Preterm, n (%)	8/55 (14,55%)	13/165 (7,88%)	0,183 ²
Способ родоразрешения (%): Mode of delivery, n (%):			
Вагинальные роды, абс. (%) Vaginal delivery, n (%)	13/55 (23,64%)	97/165 (58,79%)	<0,001 ¹
Кесарево сечение, абс. (%) Cesarean section, n (%)	42/55 (76,36%)	68/165 (41,21%)	<0,001 ¹
Экстренное, абс. (%) Emergency, n (%):	29/55 (52,73%)	41/165 (24,85%)	<0,001 ¹
Плановое, абс. (%) Elective, n (%):	13/55 (23,64%)	27/165 (16,36%)	0,226 ²

Примечание: ¹ – критерий Пирсона χ^2 ; ² – двусторонний точный критерий Фишера.

Note: ¹Pearson χ^2 test; ²two-tailed Fisher exact test.

Таблица 2.
Объем кровопотери при родоразрешении у пациенток с рПРК и без рПРК

Table 2.
Blood loss during delivery in patients with or without refractory postpartum hemorrhage (rPPH)

Параметры Parameters	I группа (основная) с рПРК Patients with rPPH (n = 55)	II группа (контрольная) без рПРК Patients without rPPH (n = 165)	p
Кровопотеря, мл Blood loss, mL M $\pm$ SD; Me (LQ; UQ); min-max	1453,6 $\pm$ 681,6; 1190,0 (1000,0; 1640,0) 900-3840	463,07 $\pm$ 209,77; 500,0 (205,0; 620,0) 150-820	< 0,001 ¹
Кровопотеря < 1000 мл, abs. (%) Blood loss < 1000, mL, n (%)	7/55 (12,73%)	165/165 (100,0%)	< 0,001 ¹
Кровопотеря 1000-2000 мл, абс. (%) Blood loss 1000-2000 mL, n (%)	39/55 (70,91%)	0/165 (0%)	< 0,001 ¹
Кровопотеря 2000-3000 мл, абс. (%) Blood loss 2000-3000 mL, n (%)	6/55 (10,91%)	0/165 (0%)	< 0,001 ²
Кровопотеря $\geq$ 3000 мл, abs. (%) Blood loss $\geq$ 3000 mL, n (%)	3/55 (5,45%)	0/165 (0%)	0,015 ²

Примечание: ¹ – критерий Пирсона χ^2 ; ² – двусторонний точный критерий Фишера.

Note: ¹Pearson χ^2 test; ²two-tailed Fisher exact test.

ПРК в I группе возникало в среднем через $1,32 \pm 1,44$ мин после рождения ребенка, от 0,03 до 5,2 мин, Me (LQ;UQ) составила 0,43 (0,06; 2,36) мин.

Медикаментозная терапия ПРК представлена в таблице 3.

Пациенткам I группы реже назначалось повторное введение окситоцина, однако в три раза чаще вводились карбетоцин ($p < 0,001$), мизопростол в дозе 600 мкг и 800 мкг ректально ($p = 0,001$, $p = 0,012$), повторная доза транек-

самовой кислоты ($p < 0,001$), в два раза чаще – терлипессин ($p = 0,119$); рекомбинантный rFYPa фактор вводился только одной пациентке I группы ($p = 0,250$).

В 83,4 % случаев пациенткам I группы проводилась управляемая баллонная тампонада (УБТ) матки, в 64,29 % – перевязка магистральных сосудов, гистерэктомия проведена 6/42 (14,29 %) пациенткам, во II группе не проводилась ($p = 0,002$).

Краткая характеристика инфузионно-транс-

Параметры Parameters	I группа (основная) с рПРК Patients with rPPH (n = 55)	II группа (контрольная) без рПРК Patients without rPPH (n = 165)	p
Окситоцин, абс. (%) Oxytocin, n (%)	36/55 (65,45%)	147/165 (89,09 %)	< 0,001 ¹
Метилэргометрин, абс. (%) Methylexergometrine, n (%)	2/55 (3,64%)	2/165 (1,21 %)	0,261 ²
Карбетоцин, абс. (%) Carbetocin, n (%)	19/55 (34,55%)	18/165 (10,91%)	< 0,001 ¹
Мизопроустол, абс. (%) Misoprostol, n (%)	33/55 (60,0%)	41/165 (24,85%)	< 0,001 ¹
600 мкг 600 µg	21/55 (38,18%)	28/165 (16,97%)	0,001 ¹
800 мкг 800 µg	12/55 (21,82%)	13/165 (7,88%)	0,012 ²
Терлипрессин, абс. (%) Terlipressin, n (%)	6/55 (10,91%)	8/165 (4,85%)	0,119 ²
Транексамовая кислота в/в, абс (%) Tranexamic acid i/v, n (%)	38/55 (69,09%)	37/165 (22,42%)	< 0,001 ¹
Доза, мг, М±SD; Ме (LQ; UQ); min-max Dose, mg, M ± SD; Me (LQ;UQ); min-max	1085,71 ± 191,19; 1000,0 (1000,0; 1000,0) 1000,0-1500,0	131,58 ± 223,13; 1000,0 (1000,0; 1375,0) 1000,0-1500,0	0,351 ³
Рекомбинантный rFVIIa фактор Recombinant rFVIIa factor	1/55 (1,82%)	0/165 (0%)	0,250 ²
Количество доз, ЕД, М±SD; Ме (LQ; UQ); min-max Number of doses, U, M±SD; Me (LQ; UQ); min-max	4,0 ± 0,00; 4,0 (4,0; 4,0) 4,0-4,0	-	-

Примечание: ¹ – критерий Пирсона χ^2 ; ² – двусторонний
точный критерий Фишера.

Note: ¹Pearson χ^2 test; ²two-tailed Fisher exact test.

фузионной терапии (ИТТ) у пациенток с рПРК
и без рПРК представлена в **таблице 4**.

У пациенток с рПРК закономерно чаще про-
водилась ИТТ с применением кристаллоид-

Параметры Parameters	I группа (основная) с рПРК Patients with rPPH (n = 55)	II группа (контрольная) без рПРК Patients without rPPH (n = 165)	p
Кристаллоидные растворы, абс. (%) Crystalloids, n (%)	55/55 (100,0%)	110/165 (66,67%)	< 0,001 ¹
Объем, мл, М ± SD; Ме (LQ; UQ); min-max V, mL, M ± SD; Me (LQ; UQ); min-max	1149,07 ± 399,35; 1000,0 (1000,0; 1500,0) 500,0-2000,0	963,64 ± 356,52; 1000,0 (500,0; 1000,0) 500,0-2000,0	0,005 ³
Коллоидные растворы, абс. (%) Colloids, n (%)	28/55 (50,91%)	6/165 (3,64%)	< 0,001 ²
Объем, мл, М ± SD; Ме (LQ;UQ); min-max V, mL, M±SD; Me (LQ; UQ); min-max	541,07 ± 169,45; 500,0 (500,0; 500,0) 250,0-1000,0	500,0 ± 0,0; 500,0 (500,0; 500,0) 500,0-500,0	0,854 ³
СЗП Fresh frozen plasma	34/55 (61,82%)	1/165 (0,61%)	< 0,001 ²
Объем, мл, М±SD; Ме (LQ; UQ); min-max V, mL, M±SD; Me (LQ; UQ); min-max	1061,03 ± 369,18; 1040,0 (975,0; 1090,0) 540,0-2480,0	780,0 ± 0,00; 780,0 (780,0; 780,0) 780,0-780,0	0,254 ³
Эритроцитарная масса Red blood cell mass	9/55 (16,36%)	1/165 (0,61%)	< 0,001 ²

Таблица 4.
Инфузионно-транс-
фузионная терапия
(ИТТ) у пациенток
с рПРК и без рПРК

Table 4.
Infusion and
transfusion therapy
(ITT) in patients
with or without
refractory postpartum
hemorrhage (rPPH)

Объем, мл, M±SD; Me (LQ; UQ); min-max V, mL, M±SD; Me (LQ; UQ); min-max	897,11 ± 281,37; 920,0 (640,0; 1142,0) 470,0-1166,0	516,0 ± 0,00; 516,0 (516,0; 516,0) 516,0-516,0	0,400
Криопреципитат Cryoprecipitate	2/55 (3,64%)	0/165 (0%)	0,062 ²
Объем, мл, M±SD; Me (LQ; UQ); min-max V, mL, M±SD; Me (LQ; UQ); min-max	300,0 ± 0,00; 300,0 (300,0; 300,0) 300,0-300,0	-	-

Примечание: ¹ – критерий Пирсона χ^2 ; ² – двусторонний точный критерий Фишера, ³ – Манна-Уитни тест.

Note: ¹Pearson χ^2 test; ²two-tailed Fisher exact test, ³Mann-Whitney test.

Таблица 5.
Базовые показатели гемостаза у пациенток с рПРК и без рПРК

Table 5.
Basic hemostasis parameters in patients with or without refractory postpartum hemorrhage (rPPH)

Параметры Parameters	Беременность Pregnancy		Роды Delivery		Послеродовый период Postpartum period	
	I группа (основная) с рПРК Patients with rPPH (n = 55)	II группа (контрольная) без рПРК Patients without rPPH (n = 165)	I группа (основная) с рПРК Patients with rPPH (n = 55)	II группа (контрольная) без рПРК Patients without rPPH (n = 165)	I группа (основная) с рПРК Patients with rPPH (n = 55)	II группа (контрольная) без рПРК Patients without rPPH (n = 165)
Hb, г/л Hb, g/L	111,15 ± 12,84; 111,0 (103,0; 119,75) 77,0-143,0	109,53 ± 13,51; 111,0 (101,0; 118,0) 42,0-140,0	93,77 ± 15,8; 95,0 (81,0; 107,5) 62,0-121,0*#	101,73 ± 13,01; 101,5 (95,0; 111,75) 69,0-121,0	91,63 ± 11,37; 89,0 (84,0; 100,5) 66,0-114,0*	101,04 ± 13,35; 101,0 (91,0; 109,0) 72,0-146,0
Эр, 10 ¹² /л Red blood cells, 10 ¹² /L	3,83 ± 0,46; 3,92 (3,52; 4,11) 2,55-4,84	3,89 ± 0,41; 3,9 (3,64; 4,17) 1,35-4,8	3,18 ± 0,53; 3,2 (2,8; 3,56) 2,13-4,12*#	3,53 ± 0,35; 3,51 (3,33; 3,77) 2,86-4,21	3,11 ± 0,38; 3,04 (2,84; 3,34) 2,29-3,97*	3,59 ± 0,46; 3,61 (3,27; 3,92) 2,63-4,96
Ht, %	33,71 ± 3,82; 34,0 (31,1; 36,4) 22,7-41,5	33,67 ± 3,77; 34,0 (31,4; 36,1) 12,6-42,6	27,7 ± 4,5; 28,65 (24,15; 31,9) 19,5-34,7#	30,35 ± 3,37; 30,15 (28,75; 32,6) 22,9-36,4	27,22 ± 3,69; 26,4 (24,65; 29,7) 19,7-36,4*	31,02 ± 4,0; 30,8 (28,0; 33,9) 22,2-41,4
Тромбоциты, тыс./мкл Platelets, 1000/ μ L	232,09 ± 52,59; 223,0 (202,0; 267,75) 96,0-353,0	242,97 ± 72,16; 239,0 (197,0; 283,5) 58,0-475,0	196,36 ± 66,21; 189,0 (146,0; 244,75) 92,0-327,0#	203,36 ± 60,51; 215,0 (175,25; 235,25) 99,0-336,0	195,29 ± 67,18; 190,0 (150,0; 229,5) 70,0-408,0*	243,2 ± 78,57; 228,0 (189,0; 295,0) 67,0-579,0
ПТИ, % Prothrombin index, %	100,42 ± 9,94; 99,5 (94,0; 107,0) 77,0-121,0	102,52 ± 9,58; 103,0 (98,0; 108,0) 73,0-130,0	91,9 ± 13,32; 89,5 (84,0; 100,0) 62,0-130,0#	97,47 ± 17,92; 94,0 (90,0; 100,0) 63,0-133,0	94,57 ± 10,27; 94,0 (87,0; 100,0) 74,0-118,0	94,35 ± 14,52; 93,0 (87,0; 100,75) 53,0-150,0
МНО International normalized ratio	6,29 ± 22,39; 1,04 (0,98; 1,08) 0,91-96,0	6,57 ± 36,13; 1,0 (1,0; 1,07) 0,84-238,0	1,07 ± 0,11; 1,08 (1,0; 1,12) 0,73-1,35	1,03 ± 0,11; 1,08 (1,0; 1,1) 0,77-1,2	1,05 ± 0,07; 1,05 (1,0; 1,1) 0,93-1,3	1,4 ± 3,07; 1,05 (1,0; 1,1) 0,66-28,0
АЧТВ, с Activated partial thromboplastin time, s	30,96 ± 4,55; 29,5 (27,75; 33,0) 26,0-43,0	30,89 ± 5,01; 30,0 (28,0; 33,0) 18,0-52,0	29,48 ± 3,67; 29,0 (27,0; 32,0) 24,0-39,0#	30,24 ± 3,8; 29,0 (28,0; 32,0) 26,0-39,0	32,31 ± 3,32; 32,0 (30,0; 34,0) 24,0-40,0*	30,92 ± 4,88; 31,0 (29,0; 33,0) 1,04-41,0
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	4,1 ± 1,16; 3,9 (3,3; 4,5) 2,2-8,0*	4,62 ± 1,17; 4,4 (3,9; 4,96) 2,0-8,1	3,11 ± 1,34; 2,87 (2,47; 3,48) 0,7-7,26*#	4,14 ± 1,31; 3,91 (3,39; 4,68) 1,9-7,0	3,63 ± 1,54; 3,29 (2,81; 3,89) 1,0-8,1*	4,54 ± 1,29; 4,5 (3,6; 5,3) 1,45-8,0

Примечание: * $p < 0,05$ между I и II группами, p – критерий Манна-Уитни
$p < 0,05$ между беременностью и родами, p – критерий Вилкоксона
$p < 0,05$ между родами и послеродовым периодом, p – критерий Вилкоксона

Note: * $p < 0.05$ between patients with and without PPH, p value according to Mann-Whitney test
$p < 0.05$ between pregnancy and childbirth, p value according to Wilcoxon test
$p < 0.05$ between childbirth and the postpartum period, p value according to Wilcoxon test

ных и коллоидных растворов, СЗП и эритроцитарной массы ($p < 0,001$). При рПРК кристаллоидные растворы вводились всем пациенткам, коллоидные – половине из них, СЗП – 61,82 %, эритроцитарная масса – 16,36 %, криопреципитат вводился только 2 пациенткам I группы ($p = 0,062$). Пациенткам с ПРК вводились статистически значимо большие объемы кристаллоидных растворов ($p = 0,005$) (таблица 4).

криопреципитат вводился только 2 пациенткам I группы ($p = 0,062$). Пациенткам с ПРК вводились статистически значимо большие объемы кристаллоидных растворов ($p = 0,005$) (таблица 4).

Основные показатели гемостаза у пациенток с рефрактерным ПРК и без рефрактерного ПРК представлены в **таблице 5**.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациенток с рПРК при беременности перед родоразрешением регистрируется статистически значимо более низкий показатель фибриногена, по сравнению с контрольной группой – 3,9 (3,3; 4,5) и 4,4 (3,9; 4,96) соответственно ($p = 0,002$); в родах, несмотря на проводимую терапию, более низкие показатели Hb ($p = 0,010$); Эп ($p = 0,043$) и фибриногена ($p = 0,003$); в послеродовом периоде – более низкие показатели Hb ($p < 0,001$), Эп ($p < 0,001$), Ht ($p < 0,001$), АЧТВ ($p = 0,041$), Тр ($p <$

0,001) и фибриногена ($p = 0,002$).

В I группе при возникновении рПРК зарегистрировано статистически значимое снижение всех показателей гемостаза, за исключением МНО, по сравнению с беременностью ($p < 0,001$), через 12–24 часа зарегистрировано статистически значимое снижение МНО ($p = 0,049$) и АЧТВ ($p < 0,001$).

Во II группе зарегистрировано статистически значимое снижение при родоразрешении Hb ($p = 0,021$), Эп ($p = 0,023$), Ht ($p = 0,042$), с дальнейшим снижением этих параметров через 12–24 часа ($p = 0,001$).

Показатели РОТЭМ у пациенток с рПРК и без рПРК представлены в **таблице 6**.

Показатель Parameter	I группа (основная) с рПРК Patients with rPPH (n = 55)	II группа (контрольная) без рПРК Patients without rPPH (n = 165)	p
M ± SD; Me (LQ; UQ); min-max			
Тест EXTEM EXTEM test			
CT, сек Clotting time, s	60,17 ± 7,78; 57,4 (54,45; 69,05) 46,3–69,7	56,45 ± 4,94; 56,4 (55,35; 57,85) 44,9–70,2	0,340
CFT, сек Clot formation time, s	57,57 ± 7,27; 55,3 (52,0; 59,25) 49,7–73,2	55,42 ± 4,65; 54,2 (53,1; 55,3) 48,6–69,4	0,624
Альфа, ° Alpha angle, °	75,88 ± 3,25; 76,4 (75,9; 77,75) 65,2–79,8	76,38 ± 3,78; 77,4 (76,05; 78,4) 62,0–80,2	0,244
A5, мм A5, mm	52,87 ± 4,88; 52,3 (49,8; 56,55) 42,2–62,4	56,31 ± 3,24; 57,3 (55,05; 58,1) 47,7–62,1	0,010
A10, мм A10, mm	61,77 ± 4,09; 62,3 (58,35; 64,8) 54,7–68,4	64,17 ± 2,86; 63,8 (62,8; 66,3) 57,2–68,3	0,062
MCF, мм MCF, mm Maximum clot firmness, mm	67,17 ± 3,36; 67,2 (64,45; 69,45) 60,9–73,2	69,91 ± 3,74; 71,0 (68,55; 72,3) 60,3–75,9	0,005
ML, % Maximum lysis, %	9,03 ± 2,13; 8,7 (6,9; 10,65) 6,3–13,2	7,85 ± 1,5; 7,4 (6,8; 8,55) 5,8–11,2	0,047
Тест FIBTEM FIBTEM test			
CT, сек CT, s	46,15 ± 7,11; 48,8 (39,7; 52,25) 35,7–57,3	41,53 ± 5,08; 40,2 (39,15; 43,25) 34,7–63,5	0,036
альфа, ° alpha, °	70,27 ± 3,88; 70,4 (67,25; 73,65) 63,6–77,3	70,5 ± 2,45; 70,7 (69,8; 72,2) 62,2–73,7	0,951

Таблица 6.
Показатели РОТЭМ у
пациенток с рПРК и
без рПРК

Table 6.
ROTEM in patients
with or without
refractory postpartum
hemorrhage (rPPH)

A5, мм A5, mm	21,46 ± 3,64; 20,8 (18,45; 23,75) 16,4-31,2	24,01 ± 2,91; 24,3 (22,35; 25,85) 18,2-30,4	0,004
A10, мм A10, mm	23,89 ± 3,93; 24,3 (20,1; 25,95) 18,9-33,7	26,01 ± 2,47; 26,3 (25,35; 26,95) 19,6-30,2	0,010
MCF, мм MCF, mm	24,46 ± 4,82; 25,4 (20,3; 27,55) 16,3-33,9	26,14 ± 3,26; 26,9 (25,35; 28,2) 14,3-31,2	0,156
ML, %	3,78 ± 1,0; 3,6 (3,1; 4,4) 2,4-6,4	3,51 ± 0,62; 3,6 (3,15; 3,9) 1,9-5,1	0,636

Примечание: p - Критерий Пирсона χ^2

Note: p - Pearson χ^2 test

В таблице 6 продемонстрировано, что при оценке стандартных тестов РОТЭМ у пациенток I группы относительно пациенток II группы, в тесте ЕХТЕМ зарегистрированы статистически значимые более низкие значения A5 – 62,3 (58,35; 64,8) и 57,3 (55,05; 58,1), $p = 0,01$ и MCF – 67,2 (64,45; 69,45) и 71,0 (68,55; 72,3), $p = 0,005$ соответственно и более высокие значения ML – $9,03 \pm 2,13$ и $7,85 \pm 1,5$ ($p = 0,047$).

Тест FIBTEM CT в I группе был статистически значимо выше, чем во II группе, – 48,8 (39,7; 52,25) и 40,2 (39,15; 43,25), $p = 0,036$; A5 и A10, напротив, ниже – 20,8 (18,45; 23,75) и 24,3 (22,35; 25,85), ($p = 0,004$), 24,3 (20,1; 25,95) и 26,3 (25,35; 26,95), ($p = 0,010$) соответственно.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что женщины с рПРК, родоразрешенные в стационаре III группы, в 85,45 % были родоразрешены своевременно, в 76,36 % случаев – путем операции кесарева сечения, более чем в половине случаев – в экстренном порядке. Основными показаниями к операции были рубец на матке и предлежание плаценты. В 70,91 % случаев объем кровопотери составил от 1000 мл до 2000 мл, наибольшая кровопотеря составила 3840 мл.

У пациенток с рПРК закономерно чаще проводилась ИТТ с применением кристаллоидных и коллоидных растворов, СЗП и эритроцитарной массы с использованием больших объемов кристаллоидных растворов, чаще назначалась утеротоническая терапия второй линии, дополнительное введение транексамовой кислоты, применялись методы хирургического гемостаза, перипартальная гистерэктомия проведена 14,29 % женщин с рПРК.

В этой группе пациенток при беременности

перед родоразрешением регистрировались более низкие показатели уровня фибриногена, по сравнению с контрольной группой – 3,9 (3,3; 4,5) и 4,4 (3,9; 4,96) соответственно ($p = 0,002$).

Ранее в ряде исследований было установлено, что низкий уровень фибриногена перед родоразрешением является фактором риска ПРК [9, 10], более того, уровень фибриногена был включен в предиктивную модель прогноза ПРК при многоплодной беременности, разработанную Qi S. и соавт (2023) [12].

При родоразрешении у этих пациенток вследствие возникшего ПРК, несмотря на проводимую терапию, зарегистрированы более низкие показатели – Hb ($p = 0,010$); Эр ($p = 0,043$) и фибриногена ($p = 0,003$); в послеродовом периоде, несмотря на проводимую терапию, у этих пациенток зарегистрированы еще более низкие показатели Hb ($p < 0,001$), ER ($p < 0,001$), Ht ($p < 0,001$), АЧТВ ($p = 0,041$), Тр ($p < 0,001$) и фибриногена ($p = 0,002$).

В I группе при возникновении рефрактерного ПРК зарегистрировано статистически значимое снижение всех показателей гемостаза, за исключением МНО, по сравнению с беременностью ($p < 0,001$), через 12–24 часа зарегистрировано статистически значимое снижение МНО ($p = 0,049$) и АЧТВ ($p < 0,001$).

Во II группе зарегистрировано статистически значимое снижение при родоразрешении Hb ($p = 0,021$), Эр ($p = 0,023$), Ht ($p = 0,042$), с дальнейшим снижением этих параметров через 12–24 часов ($p = 0,001$).

РОТЭМ графически отражает взаимодействие тромбоцитов с факторами коагуляции от связывания тромбоцитов с фибрином через агрегацию тромбоцитов, ретракцию сгустка и перекрестное связывание фибрина до возможного лизиса сгустка [7]. В метаанализе,

проведенном Khanna P и соавт. (2023) на 1914 пациентках, продемонстрировано, что оценка тестов ТЭГ у постели больного («point of care») была полезной для принятия решения о необходимости гемотрансфузии и была ассоциирована со снижением заболеваемости у пациенток с ПРК [13]. Проведение стандартных тестов ТЭГ у пациенток с рПРК продемонстрировало более низкие значения показателя А5 и MCF в тесте EXTEM. Представляют интерес данные теста FIBTEM как суррогатного показателя уровня фибриногена по Клаусу, который остается главным предиктором развития массивных послеродовых кровотечений [7]. В нашем исследовании в тесте FIBTEM у пациенток с рПРК выявлен более высокий показатель СТ и низкие А5 и А10 (плотность сгустка на 5-й и 10-й минутах). Удлинение референсного интервала СТ свидетельствует о наличии гипокоагуляции. В анализе референсных показателей теста FIBTEM А5 (плотность сгустка на 5-й минуте), проведенном Роненсоном А.М. и соавт. (2021), установлено, что его нижняя граница составляет 12 мм [7]. Именно этот уровень считается нижней границей почти во всех исследованиях, посвященных ПРК, для принятия решения о введении концентрата фибриногена или трансфузии криопреципитата [14–17], а в дальнейшем он принят за красную черту, ниже которой необходима коррекция уровня фибриногена [18, 19]. В нашем исследовании отсутство-

вали пациентки с критическим уровнем этого показателя, минимальное его значение составило 16,3. По данным Shin HJ (2023), послеоперационный FIBTEM А5 при правильном выборе порогового значения может служить биомаркером более длительного послеродового кровотечения и массивной трансфузии после кесарева сечения при предлежании плаценты [20].

Тем не менее, считается, что в акушерстве стандартные параметры ТЭГ демонстрируют значительную изменчивость, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении [21].

Заключение

Пациентки с рПРК имеют нарушения в системе гемостаза, которые антенатально характеризуется более низкими показателями фибриногена; в родах, несмотря на проводимую терапию, более низкими показателями гемоглобина, эритроцитов и фибриногена, в первые сутки послеродового периода нарушения гемостаза прогрессируют и проявляются более низкими показателями гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, АЧТВ, тромбоцитов и фибриногена. Нарушения стандартных тестов РОТЭМ EXTEM характеризуются более низкими параметрами А5, MCF и высокими ML; в тесте FIBTEM – более высокими значениями СТ и низкими А5 и А10.

Вклад авторов

Д.А. Артымук: сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; полная ответственность за содержание.

Н.В. Артымук: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, полная ответственность за содержание.

Т.Ю. Марочко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, редактирование

А.В. Аталян: разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка и анализ полученных данных, редактирование публикации

Н.М. Шибельгут: сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи, редактирование публикации

Н.А. Батина: сбор и анализ данных, редактирование публикации

В.Н. Паличев: сбор и анализ данных, редактирование публикации

С.В. Апресян: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование публикации

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Dmitry A. Artymuk: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, fully responsible for the content.

Natalia V. Artymuk: conceived and designed the study, wrote the manuscript, fully responsible for the content. .

Tatiana Yu. Marochko: conceived and designed the study, collected and processed the data; wrote the manuscript.

Alina V. Atalyan: conceived and designed the study, collected and processed the data; wrote the manuscript.

Nonna M. Shibelgut: collected and processed the data, wrote the manuscript.

Natalia A. Batina: collected and processed the data, wrote the manuscript.

Vasiliy N. Palichev: collected and processed the data; wrote the manuscript.

Sergey V. Apresyan: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

All authors approved the final version of the article.

Литература:

- Overton E., D'Alton M., Goffman D. Intrauterine devices in the management of postpartum hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2024;230(3S):S1076-S1088. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.08.015>
- Andrikopoulou M., D'Alton M.E. Postpartum hemorrhage: early identification challenges. *Semin. Perinatol.* 2019;43(1):11–17. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.11.003>
- Артымук Д.А., Апресян С.В., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Шибельгут Н.М., Батина Н.А. Комплексный подход к профилактике кровотечений у пациенток высокого риска при операции кесарево сечение. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2024;9(2):55–65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-55-65>
- Liu L.Y., Nathan L., Sheen J.J., Goffman D. Review of Current Insights and Therapeutic Approaches for the Treatment of Refractory Postpartum Hemorrhage. *Int. J. Womens Health.* 2023;15:905–926. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S366675>
- Cannata G., Mariotti Zani E., Argentiero A., Caminiti C., Perrone S., Esposito S. TEG® and ROTEM® Traces: Clinical Applications of Viscoelastic Coagulation Monitoring in Neonatal Intensive Care Unit. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1642. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091642>
- Аксельрод Б.А., Дымова О.В., Гуськов Д.А., Гончарова А.В., Гладышева В.Г., Толстова И.А. и др. Тромбоэластометрия для прогнозирования нарушений гемостаза в постперфузионном периоде во время кардиохирургических операций. *Гематология и трансфузиология.* 2023;68(1):50–61. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-50-61>
- Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В., Распопин Ю.С. Референсные показатели ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц: систематический обзор и метаанализ. *Анестезиология и реаниматология.* 2021;(3):28–40. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103128>
- de Moreuil C., Mehic D., Nopp S., Kraemmer D., Gebhart J., Schramm T. et al. Hemostatic biomarkers associated with postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2023;7(19):5954–5967. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010143>
- Yilmaz E.P.T., Celik Y., Topdagi Y.E., Guzel A.I., Al R.A. New approach to the risk variables for administration of fibrinogen in patients with postpartum hemorrhage by using cluster analysis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;152(2):256–261. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13386>
- Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Артымук Д.А., Апресян С.В., Колесникова Н.Б., Аталян А.В. и др. Состояние гемостаза как фактор риска рефрактерного послеродового кровотечения. *Доктор. Ру.* 2024;23(5):43–49. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-5-43-49>
- Salomon C., de Moreuil C., Hannigsberg J., Trémouilhac C., Drugmanne G., Gatineau F. et al. Haematological parameters associated with postpartum haemorrhage after vaginal delivery: Results from a French cohort study. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2021;50(9):102168. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010143>
- Qi S., Fu X. Establishment of a predictive model for postpartum hemorrhage in twins: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):644. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05933-7>
- Khanna P., Sinha C., Singh A.K., Kumar A., Sarkar S. The role of point of care thromboelastography (TEG) and thromboelastometry (ROTEM) in management of Primary postpartum haemorrhage: A meta-analysis and systematic review. *Saudi J. Anaesth.* 2023;17(1):23–32. https://doi.org/10.4103/sja.sja_529_22
- Deppe A.C., Weber C., Zimmermann J., Kuhn E.W., Slottosch I., Liakopoulos O.J. et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J. Surg. Res.* 2016;203(2):424–433. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.03.008>
- McNamara H., Mallaiah S. Managing coagulopathy following PPH. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019;61:106–120. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.002>
- Collins P.W., Bell S.F., de Lloyd L., Collis R.E. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2019;37:106–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.08.008>
- Agarwal S., Laycock H.C. The debate ROTEMs on - the utility of point-of-care testing and fibrinogen concentrate in postpartum haemorrhage. *Anaesthesia.* 2020;75(9):1247–1251. <https://doi.org/10.1111/anae.15193>
- Curry N.S., Davenport R., Pavord S., Mallett S.V., Kitchen D., Klein A.A. et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: A British Society for Haematology Guideline. *Br. J. Haematol.* 2018;182(6):789–806. <https://doi.org/10.1111/bjh.15524>
- Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б., Балашова Е.Н., Берковский А.Л., Быстрых О.А. и др. Клиническое использование криопреципитата. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(1):87–114. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114>
- Shin H.J., Nam S.W., Koo B.W., Hwang J.W., Do S.H. et al. Rotational thromboelastometry during Cesarean section as a predictive evaluation for the progression of persistent postpartum hemorrhage in parturients with placenta previa: A prospective observational study. *Heliyon.* 2023;9(2):e13563. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13563>
- Gruneberg D., Hofer S., Schöch H., Zipperle J., Oberladstätter D., Decker S.O. et al. Comparison of Two Viscoelastic Testing Devices in a Parturient Population. *J. Clin. Med.* 2024;13(3):692. <https://doi.org/10.3390/jcm13030692>

References:

- Overton E, D'Alton M, Goffman D. Intrauterine devices in the management of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(3S):S1076–S1088. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.08.015>
- Andrikopoulou M, D'Alton ME. Postpartum hemorrhage: early identification challenges. *Semin Perinatol.* 2019;43(1):11–17. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.11.003>
- Artyumuk DA, Apresyan SV, Artyumuk NV, Marochko TYu, Shibeltut NM, Batina NA. An Integrated Approach to the Prevention of Postpartum Bleeding in High-Risk Patients. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2024;9(2):55–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-55-65>
- Liu LY, Nathan L, Sheen JJ, Goffman D. Review of Current Insights and Therapeutic Approaches for the Treatment of Refractory Postpartum Hemorrhage. *Int J Womens Health.* 2023;15:905–926. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S366675>
- Cannata G, Mariotti Zani E, Argentiero A, Caminiti C, Perrone S, Esposito S. TEG® and ROTEM® Traces: Clinical Applications of Viscoelastic Coagulation Monitoring in Neonatal Intensive Care Unit. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1642. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091642>
- Akselrod BA, Dymova OV, Guskov DA, Goncharova AV, Gladysheva VG, Tolstova IA, et al. Thromboelastometry for predicting hemostasis disorders after cardiopulmonary bypass during cardiac surgery. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2023;68(1):50–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-50-61>
- Ronenson AM, Shifman EM, Kulikov AV, Raspopin YuS. Reference values of rotational thromboelastometry in pregnancy and parturition: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2021;(3):28–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103128>
- de Moreuil C, Mehic D, Nopp S, Kraemmer D, Gebhart J, Schramm T, et al. Hemostatic biomarkers associated with postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2023;7(19):5954–5967. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010143>
- Yilmaz EPT, Celik Y, Topdagi YE, Guzel AI, Al RA. New approach to the risk variables for administration of fibrinogen in patients with postpartum hemorrhage by using cluster analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(2):256–261. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13386>
- Artyumuk NV, Marochko TYu, Artyumuk DA, Apresyan SV, Kolesnikova NB, Atalyan AV, et al. Hemostasis as a risk factor for refractory postpartum hemorrhage. *Doctor.Ru.* 2024;23(5):43–49. (in Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-5-43-49>
- Salomon C, de Moreuil C, Hannigsberg J, Trémouilhac C, Drugmanne G, Gatineau F, et al. Haematological parameters associated with postpartum haemorrhage after vaginal delivery: Results from a French cohort study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(9):102168. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010143>
- Qi S, Fu X. Establishment of a predictive model for postpartum hemorrhage in twins: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):644. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05933-7>
- Khanna P, Sinha C, Singh AK, Kumar A, Sarkar S. The role of point of

- care thromboelastography (TEG) and thromboelastometry (ROTEM) in management of Primary postpartum haemorrhage: A meta-analysis and systematic review. *Saudi J Anaesth.* 2023;17(1):23–32. https://doi.org/10.4103/sja.sja_529_22
14. Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res.* 2016;203(2):424–433. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.03.008>
 15. McNamara H, Mallaiiah S. Managing coagulopathy following PPH. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;61:106–120. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.002>
 16. Collins PW, Bell SF, de Lloyd L, Collis RE. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth.* 2019;37:106–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.08.008>
 17. Agarwal S, Laycock HC. The debate ROTEMs on - the utility of point-of-care testing and fibrinogen concentrate in postpartum haemorrhage. *Anaesthesia.* 2020;75(9):1247–1251. <https://doi.org/10.1111/anae.15193>
 18. Curry NS, Davenport R, Pavord S, Mallett SV, Kitchen D, Klein AA, et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2018;182(6):789–806. <https://doi.org/10.1111/bjh.15524>
 19. Galstyan GM, Gaponova TV, Zhiburt EB, Balashova EN, Berkovskiy AL, Bystrykh OA, et al. Clinical guidelines for cryoprecipitate transfusions. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2020;65(1):87–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114>
 20. Shin HJ, Nam SW, Koo BW, Kim J, Hwang JW, Do SH, et al. Na HS. Rotational thromboelastometry during Cesarean section as a predictive evaluation for the progression of persistent postpartum hemorrhage in parturients with placenta previa: A prospective observational study. *Heliyon.* 2023;9(2):e13563. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13563>
 21. Gruneberg D, Hofer S, Schöchl H, Zipperle J, Oberladstätter D, Decker SO, et al. Comparison of Two Viscoelastic Testing Devices in a Parturient Population. *J Clin Med.* 2024;13(3):692. <https://doi.org/10.3390/jcm13030692>

Сведения об авторах

Артымук Дмитрий Анатольевич, врач акушер-гинеколог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы».
ORCID: 0000-0002-7099-4405

Артымук Наталья Владимировна ✉, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Марочко Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0001-5641-5246

Аталян Алина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель функциональной группы информационных систем и биостатистики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».
ORCID: 0000-0002-3407-9365

Шибельгут Нонна Марковна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по акушерской помощи государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева».
ORCID: 0000-0002-2075-5529

Батина Наталья Анатольевна, заведующая родовым отделением государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева».
ORCID: 0000-0001-7943-807X

Паличев Василий Николаевич, заведующий реанимационно-анестезиологическим отделением перинатального центра государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева».
ORCID: 0000-0002-8551-5585

Апресян Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного автономного образовательного учреждения «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».
ORCID: 0000-0002-7310-974X

Authors

Dr. Dmitry A. Artymuk, MD, Obstetrician-Gynecologist, Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Department of Health.
ORCID: 0000-0002-7099-4405

Prof. Natalia V. Artymuk ✉, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Tatiana Yu. Marochko, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0000-0001-5641-5246

Dr. Alina V. Atalyan, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Head of the Functional Group of Information Systems and Biostatistics, Research Centre for Family Health and Human Reproduction.
ORCID: 0000-0002-3407-9365

Dr. Nonna M. Shibegut, MD, Cand. Sci. (Medicine), Deputy Chief Physician for Obstetric Care, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev.
ORCID: 0000-0002-2075-5529

Dr. Natalia A. Batina, MD, Head of the Maternity Department, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev.
ORCID: 0000-0001-7943-807X

Dr. Vasily N. Palichev, MD, Head of the Resuscitation and Anesthesiology Department, Perinatal Center, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev.
ORCID: 0000-0002-8551-5585

Prof. Sergey V. Apreyan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
ORCID: 0000-0002-7310-974X

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.34-007.25

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-56-66>



СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

ВЕЙС А.О. ✉, НОВИКОВА О.Н.

Кемеровский государственный медицинский университет,
ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650056, Россия

Основные положения

Обзор современных исследований свидетельствует об отсутствии единого взгляда на проблему патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек. Для выявления маркеров, влияющих на прогноз родов при преждевременном разрыве плодных оболочек, необходимы дальнейшие исследования микроциркуляторного русла в системе мать-плацента-плод.

Резюме

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – это осложнение беременности, характеризующееся излитием околоплодных вод до начала родовой деятельности. По информации из литературных источников, примерно 8–10% беременностей сопровождаются ПРПО. Научные исследования подтверждают, что разрыв плодных оболочек как при недоношенной беременности, так и в доношенном сроке увеличивает риск материнских и перинатальных осложнений. **Цель.** С помощью анализа данных из отечественных и зарубежных источников обобщить факторы, которые могут привести к преждевременному разрыву плодных оболочек. **Материалы и методы.** Были проанализированы результаты поиска в информационной базе «PubMed». Слова для поиска: «prelabor rupture of membranes», «premature rupture of membranes». Обнаружено 1287 источников. После удаления повторяющихся отчетов (256 источников) был проведен скрининг. В результате от-

бора по заголовку и аннотации исключены 624 исследования. После анализа текста из-за несоответствия теме обзора удалены 198 исследований, еще 62 публикации удалены из обзора в связи с отсутствием полной версии в свободном доступе. Критериям поиска соответствовали 54 публикации. Глубина поиска – 5 лет (2019–2024 гг.). **Результаты.** Рассмотрены факторы риска, связанные с инфекцией, метаболическим синдромом, влиянием биологически активных веществ и дисфункцией эндотелия. **Заключение.** В настоящий момент не существует единого взгляда на проблему патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек. Наиболее перспективными являются инфекционная и эндотелиальная теории, однако ни одна из них в полной мере не объясняет процессы, приводящие к развитию и описывающие механизмы данного осложнения. Факторы риска, описанные в литературе, носят крайне гетерогенный характер и не укладываются в единую концепцию.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, факторы риска, дисфункция эндотелия

Корреспонденцию адресовать:

Вейс Алена Олеговна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: a.o.veys@yandex.ru

© Вейс А. О. и др.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований Кемеровского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

(выписка из протокола № 331 от 11.09.2024).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Вейс А.О., Новикова О.Н. Современный взгляд на факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):56-66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-56-66>

Поступила:

24.11.2024

Поступила после доработки:

14.05.2025

Принята в печать:

30.05.2025

Дата печати:

30.06.2025

Сокращения

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек, PROM – Premature rupture of membranes

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

СПКЯ – синдром поликистозных яичников
GLU – Gardnerella vaginalis, Lactobacillus iners
и Ureaplasma parvum
VEGF – Vascular endothelial growth factor
NLRP3 – NOD-like receptor protein 3

ADAMTS-9 – a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs
ASC – apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD

REVIEW ARTICLE
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

CURRENT PERSPECTIVES ON RISK FACTORS FOR PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

ALENA O. VEYS ✉, OKSANA N. NOVIKOVA

Kemerovo State Medical University, Voroshilova Street, 22a, Kemerovo, 650056, Russia

HIGHLIGHTS

A review of current research reveals the absence of a unified perspective on the pathogenesis of premature rupture of membranes. To identify markers that affect the prognosis of labor in such patients, further investigations into the microcirculatory system within the mother-placenta-fetus system are required.

Abstract

Aim. To summarize factors that may lead to premature rupture of membranes through the literature analysis. **Materials and Methods.** A search was conducted in the PubMed database using the keywords: "prelabor rupture of membranes" and "premature rupture of membranes." A total of 1,287 sources were identified. After removing 256 duplicate records, a screening process was carried out. Based on title and abstract review, 624 studies were excluded. Following full-text analysis, 198 studies were excluded due to lack of relevance to the review topic, and an additional 62 publications were excluded due to unavailability of full-text access. In total, 54 publications met the inclusion criteria. The search

covered the past 5 years (2019–2024). **Results.** The analysis addressed risk factors associated with infection, metabolic syndrome, the influence of biologically active substances, and endothelial dysfunction. **Conclusion.** At present, there is no unified understanding of the pathogenesis of premature rupture of membranes. The infectious and endothelial theories appear to be the most promising; however, neither fully explains the processes involved in the development or mechanisms underlying this complication. The risk factors described in the literature are highly heterogeneous and do not conform to a single conceptual framework.

Keywords: premature rupture of membranes, risk factors, endothelial dysfunction

Corresponding author:

Dr. Alena O. Veys, Voroshilova Street, 22a, Kemerovo, 650056, Russia
E-mail: a.o.veys@yandex.ru
© Alena O. Veys, et al.

Ethics Statement. The study was approved by the Committee on Ethics and Evidence for Medical Research of the Kemerovo State Medical University (extract from protocol No. 331 dated September 11, 2024). All patients

provided an informed consent to participate in the study.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Alena O. Veys, Oksana N. Novikova. Current perspectives on risk factors for premature rupture of membranes. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):56-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-56-66>

Received:

24.11.2025

Received in revised form:

14.05.2025

Accepted:

30.05.2025

Published:

30.06.2025

Введение

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – это распространенное осложнение беременности, заключающееся в излитии околоплодных вод до развития регулярной родовой деятельности. По данным литературы примерно 8–10% беременностей осложняется ПРПО [1]. Доказано, что разрыв плодных оболочек до родов, как преждевременный, так и в доношенном сроке беременности увеличивает риск инфекционных осложнений как для матери, так и для новорожденного [2]. Также известно, что ПРПО – фактор риска перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у новорожденных [3,4]. Кроме того, околоплодные воды играют важную роль в адаптивной деформации шейки матки во время латентной фазы первого периода родов. Таким образом, преждевременный разрыв плодных оболочек может приводить к диссинергии между продвигающейся головкой плода и раскрытием шейки матки и развитию аномалий родовой деятельности [5].

В связи с высокой распространенностью патологии существует большое количество исследований, посвященных факторам риска ПРПО, но причины развития данного осложнения к настоящему времени не выявлены. Также остается дискуссионным вопрос тактики ведения при ПРПО.

Цель исследования

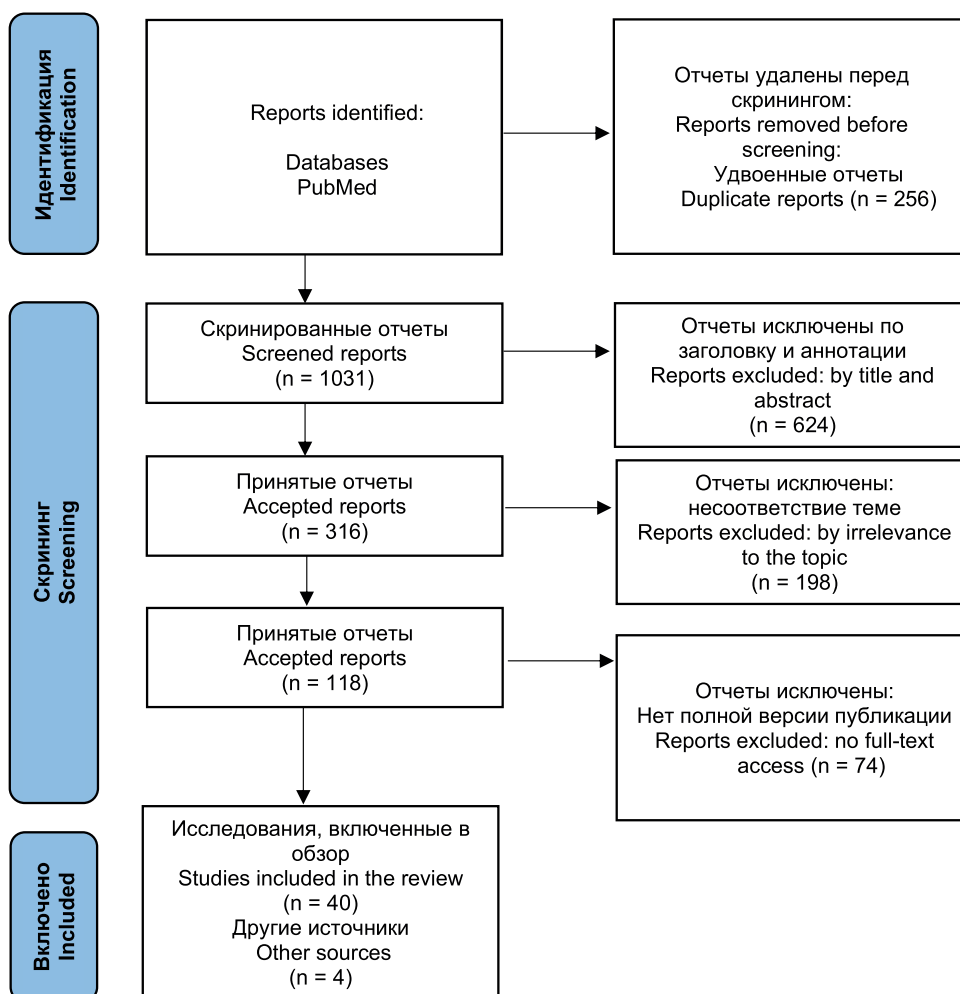
С помощью анализа данных из отечественных и зарубежных источников обобщить факторы, которые могут привести к преждевременному разрыву плодных оболочек.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты поиска в информационной базе «PubMed». Слова для поиска: «prelabor rupture of membranes», «premature rupture of membranes». В результате проведенного поиска обнаружено 1287 источников. После удаления повторяющихся отчетов (256 источников) был проведен скрининг.

Рисунок 1.
Блок-схема
исследования

Figure 1.
Flow chart of the
study



В результате отбора по заголовку и аннотации исключены 624 исследования. После анализа текста из-за несоответствия теме обзора удалены 198 исследований, еще 62 публикации удалены из обзора в связи с отсутствием полной версии в свободном доступе. Критериям поиска соответствовали 54 публикации. Глубина поиска – 5 лет (2019–2024 гг.).

Результаты

Мочеполовая инфекция

Одной из причин развития ПРПО является предшествующая или настоящая инфекция, часто субклиническая, распространяющаяся из нижних отделов половых путей. Считается, что воспалительные изменения околоплодных оболочек и латентное инфицирование околоплодных вод приводит к ПРПО посредством влияния бактериальных ферментов на коллаген в структуре околоплодных оболочек.

В ретроспективном исследовании «случай-контроль», включившем 183 беременных пациентки с урологической патологией и 183 здоровых пациентки авторы пришли к выводу, что среди пациенток с инфекцией мочевыводящих путей было достоверно больше случаев преждевременного излития плодных оболочек по сравнению со здоровыми женщинами. Основными возбудителями, определявшими неосложненную инфекцию мочевыводящих путей, были *Escherichia coli* и *Streptococcus spp.* [6].

В исследовании Assefa E.M. и соавт. (2023), включившем 316 женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в качестве факторов риска ПРПО так же выявлены инфекции мочевыводящих путей (ОШ = 2,61, 95% ДИ [1,13–6,06]). Кроме того, независимым предиктором ПРПО стали аномальные выделения из влагалища (ОШ = 2,65, 95% ДИ [1,21–5,79]). Эта связь объяснена присутствием патогенных микроорганизмов в половых путях, которые размножаются и проникают в околоплодные воды и плодные оболочки, что приводит к ПРПО. Одновременно внутриамниотическая инфекция может повышать активность утеромиоцитов, что повышает внутриматочное давление и создает большую нагрузку на плодные оболочки, что приводит к их истончению и, в конечном итоге, разрыву [7].

В своем исследовании Aduloju O.P. и соавт. (2019) оценили исходы родов у 362 пациенток с аномальными выделениями из влагалища. У женщин с бактериальным вагинозом досто-

верно чаще наблюдался преждевременный разрыв плодных оболочек, чем в контрольной группе ($p = 0,015$) [8].

Bartkeviciene D. и соавт. (2020) анализировали влияние инфицирования *Ureaplasma spp.* на исходы беременностей. В результате были получены данные о том, что уреоплазменные инфекции были связаны с преждевременным разрывом плодных оболочек ($p < 0,004$) и воспалением плаценты ($p < 0,025$) [9].

В исследовании Payne M.S. с соавт. (2021) были включены 1000 пациенток. С помощью количественной полимеразной цепной реакции была выделена ДНК для выявления 23 микробных мишеней, связанных с риском ПРПО. В результате ни одна отдельная микробная мишень не предсказывала повышенного риска ПРПО, однако ученым удалось выявить специфическую микробную ДНК-сигнатуру, состоящую из ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus iners* и *Ureaplasma parvum* (GLU). Найдена достоверно значимая корреляция между положительным тестом GLU и ПРПО ($p = 0,004$) [10].

Наиболее часто встречаемым нарушением микробиома у беременных является бактериальный вагиноз. В работе Nagdev N. и соавт. (2023) при изучении связи между инфекциями нижнего генитального тракта и неблагоприятными исходами беременности максимальное количество случаев ПРПО было отмечено в группе инфекций, вызванных бактериальным вагинозом и бета-стрептококком [11].

В проспективном обсервационном исследовании Hassan M.F. и соавт. (2020) было задействовано в общей сложности 600 беременных женщин с интактными плодными оболочками в гестационном возрасте 34–36 недель. В результате была выявлена связь между аэробным вагинитом и преждевременным разрывом плодных оболочек (ОШ 6,17, 95% ДИ [3,24–11,7]).

Аэробное культивирование показало, что наиболее часто выявляемыми патогенами среди женщин с симптомами и предполагаемым диагнозом «аэробный вагинит» были *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli*.

Восходящая инфекция, вызванная микроорганизмами влагалища, может служить обоснованием механизма неблагоприятных исходов беременности, связанных с аэробным вагинитом. Некоторые виды бактерий продуцируют сиалидазы, которые разрушают защитные молекулы организма-хозяина, такие как IgA, и могут

разрушать сиаловую кислоту в эпителиальных клетках слизистой оболочки. Элиминация сиаловой кислоты приводит к протеолизу IgA и снижению местного иммунного ответа. Кроме того, аэробный вагинит, вероятно, связан с повышенными концентрациями IL-1b, IL-6 и IL-8, которые являются известными факторами риска неблагоприятного исхода беременности [12].

В 2020 году в Китае проведено исследование, включившее 13000 беременных женщин, которые добровольно прошли скрининг на бета-гемолитический стрептококк в вагинальном и ректальном содержимом в сроке 35–37 недель. В результате получены данные о том, что колонизация бета-гемолитическим стрептококком у беременных женщин может увеличить риск неблагоприятных исходов для матери и ребенка, и в том числе приводить к ПРПО [13].

В исследовании Liu Y и соавт. (2020), включающем 155 пациенток с бессимптомным инфицированием бета-гемолитическим стрептококком, по данным скрининга в 35–37 недель, оценивали влияние коррекции микробиома с помощью перорального приема лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus Roy RC-14*) на исходы беременностей. Коррекция микробиома уменьшила частоту преждевременного разрыва плодных оболочек, и разница была статистически значимой ($p < 0,05$) [14].

Биологически активные вещества

Биологически активные вещества – это органические и неорганические вещества, которые в малых количествах оказывают воздействие на физиологические и биохимические процессы в организме. К ним относят: ферменты, витамины, микроэлементы, антибиотики, гормоноподобные вещества и т.д.

Влияние биологически активных веществ на исходы родов может быть различным. Некоторые из них могут оказывать положительный эффект на течение беременности и родов, другие — отрицательный [15].

В исследовании Liu L. и соавт. (2021) проводили анализ метаболитов в образцах вагинальных мазков и изучили их потенциальный вклад в развитие ПРПО. В общей сложности было идентифицировано и проанализировано 260 метаболитов с различной экспрессией. В основной группе, включавшей женщин с ПРПО уровень N-ацетил-D-галактозамина и сахарозы (метаболиты пути гликолиза) во влагалищном содержимом был снижен ($p = 0,0025$, $p = 0,0195$ соответственно). Кроме того, в груп-

пе ПРПО наблюдалось снижение уровня эстриол-3-сульфат-16-глюкуронида ($p = 0,0154$) и 2-метокси-17-бета-эстрадиол-3-глюкозидуроновой кислоты ($p = 0,004$) – двух конечных метаболитов в биосинтезе стероидных гормонов. Помимо этого, авторы обнаружили, что два метаболита катехина (эпигаллокатехин-7-глюкуронид, $p = 0,0009$; 4-метил-эпигаллокатехин-7-глюкуронид, $p = 0,01$), и DL-цитруллин ($p = 0,0393$) также были значительно снижены в группе ПРПО по сравнению с контролем. Эти метаболиты обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью в организме человека.

В целом, метаболические изменения в гликолизе, биосинтезе стероидных гормонов и антиоксидантных и противовоспалительных механизмах могут способствовать развитию (или быть следствием) дисбиоза влагалища. Также авторы пришли к выводу, что анализ метаболических путей — это новый и многообещающий подход к дальнейшему изучению механизма ПРПО и предотвращению неблагоприятных исходов беременности на функциональном уровне [16].

Chen J. и соавт. (2023) исследовали связь между легкими редкоземельными металлами в материнской плазме и перинатальными исходами. Всего в исследование было включено 244 женщины. Концентрации легких редкоземельных элементов в плазме крови измеряли в первом и третьем триместрах. Редкоземельные металлы включают скандий, иттрий и 15 лантаноидов: лантан (La), церий (Ce), празеодим (Pr), неодим (Nd), прометий (Pm), самарий (Sm), европий (Eu), гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий и лютеций.

В результате повышенный риск ПРПО был обнаружен только у беременных женщин с высоким уровнем воздействия празеодима (ОШ = 1,69, 95% ДИ [1,00–2,85]) [17].

Существует гипотеза, что при нарушении репродуктивной функции определяются повышенные антитела к стероидным гормонам, таким как эстрадиол, прогестерон. В свою очередь, формирование антител к эндогенным стероидам связано с иммунной реакцией на чужеродные вещества из окружающей среды — химические дизрапторы, имеющие гормоноподобное строение [18].

В исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2017) оценивалось влияние стероидных гормонов и химического дизраптора бензо(а)пире-

на на преждевременный разрыв плодных оболочек. Бензо(а)пирен – один из самых изученных экзогенных ксенобиотиков из класса полициклических ароматических углеводородов. Это основной мутаген табачного дыма и очень мощный канцероген, который может проходить через плаценту. Выявлено, что у женщин с ПРПО существует более выраженная корреляционная связь между антителами к бензо(а)пирену, эстрогенам и прогестерону, чем у женщин без этого осложнения [18,19].

Недавние исследования также показали, что загрязнение окружающей среды может увеличить риск ПРПО, в основном из-за неблагоприятного воздействия загрязнителей окружающего воздуха. Главными виновниками загрязнения воздуха признаны предприятия нефтехимической промышленности. Они могут выбрасывать в атмосферу различные токсичные вещества, такие как твёрдые частицы, оксиды азота, диоксид серы, тяжёлые металлы, полициклические ароматические углеводороды и летучие органические соединения [20].

Huang C.-C. и соавт. (2020) оценили влияние близкого проживания к нефтеперерабатывающим предприятиям на риск развития ПРПО. В общей сложности за период исследования был зарегистрирован 29371 случай ПРПО, в контрольную группу было отобрано 88113 женщин без этого осложнения. Результаты показали, что проживание в радиусе 3 км от таких предприятий во время беременности увеличивает риск развития ПРПО (ОШ = 1,76, 95% ДИ [1,66–1,87]). При анализе подгрупп неблагоприятные исходы определялись достоверно чаще как для доношенных, так и для преждевременных родов [21].

В состав табачного дыма входит более 4500 биологически активных веществ, обладающих токсическими и канцерогенными свойствами. Курение во время беременности может привести к различным негативным последствиям для здоровья матери и ребёнка. В период с 2004 по 2014 гг. было проведено ретроспективное популяционное исследование перинатальных исходов у курящих женщин. В контрольную группу вошли беременные женщины, которые не курили во время беременности, в основную группу вошли курящие женщины. С помощью многофакторного логистического анализа, с учетом статистически значимых искажающих факторов, был выявлен значительно более высокий риск развития преждевременного излития

плодных оболочек (ОШ = 1,52, ДИ [1,43–1,62]) среди курящих пациенток [22].

Акушерско-гинекологический анамнез

Наличие осложнённого акушерско-гинекологического анамнеза может влиять на течение беременности и родов, а также на здоровье матери и ребёнка. Поэтому такие женщины требуют особого внимания со стороны врачей.

Недавние исследования показали, что аденомиоз связан с увеличением частоты многих акушерских осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш во втором триместре беременности, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, неправильное расположение плаценты, гипертензивные расстройства во время беременности, кесарево сечение, послеродовые кровотечения [23–25].

В исследовании Hashimoto A. и соавт. (2023) были включены 88 беременных женщин с аденомиозом. На основании результатов магнитно-резонансной томографии или ультразвукового исследования до и/или во время беременности пациентки были классифицированы в соответствии с тремя типами характеристик изображения: степень поражения аденомиозом (очаговый тип или диффузный тип), локализация поражения, а также частота акушерских осложнений. В результате было выявлено, что у пациенток с диффузным типом аденомиоза значительно выше вероятность преждевременного излития плодных оболочек (диффузный тип по сравнению с очаговым: 19,4% против 1,9%, $p < 0,01$) [26].

Связь между пороками развития матки и неблагоприятными исходами беременности хорошо известна. Однако существует малое количество исследований неблагоприятных исходов беременности, основанных на какой-либо анатомической общности между различными аномалиями матки. Целью исследования Qian L. и соавт. (2023) было изучение исходов беременности при пороках развития матки, когда беременность протекает в рудиментарном роге матки. Модифицированный регрессионный анализ показал, что в группе с аномалиями развития матки достоверно чаще встречался преждевременный разрыв плодных оболочек (ОШ = 14,1; 95% ДИ [3,2–62,5]) [27].

В работе Daniel Z. и соавт. (2023) изучались факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек. Это исследование показало, что у беременных женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в анамнезе веро-

ятность повторного развития ПРПО в 9,96 раза выше, чем у беременных без этого осложнения в анамнезе. Это может быть связано с ранее существовавшими проблемами, такими как короткая шейка матки после хирургического лечения или хроническая инфекция мочеполовых путей [28].

Субхорионическая гематома – участок серповидной отслойки хориона, диагностируемый в виде гипозхогенной области в форме полумесяца между хорионической оболочкой и миометрием. Некоторые беременности с субхорионической гематомой сопровождаются вагинальными кровотечениями. Однако с популяризацией ультразвукового исследования на ранних сроках беременности частота бессимптомных субхорионических гематом значительно возросла. Pan S. и соавт. (2023) анализировали влияние размера и продолжительности течения бессимптомной субхорионической гематомы на исходы родов. Ретроспективное исследование «случай-контроль» включало 701 пациентку с субхорионической гематомой в первом триместре беременности и 640 пациенток с нормально протекающей беременностью. В результате многомерного регрессионного анализа авторам удалось выявить, что размер субхорионической гематомы был напрямую связан с более высоким риском преждевременного разрыва плодных оболочек (ОШ 1,044, 95% ДИ [1,005–1,085]) [29].

В исследование Xu T. (2023) были включены 104 женщины с субхориальной гематомой и 140 – со здоровой беременностью. Преждевременный разрыв плодных оболочек достоверно чаще встречался в основной группе ($p = 0,008$) [30].

Метаболический синдром

Ожирение у женщин детородного возраста широко распространено во всем мире. Беременные женщины, которые имели избыточный вес или страдали ожирением до беременности, имели более высокий риск осложнений. В исследовании Sun H. и соавт. (2023) было установлено, что избыточный вес или ожирение до беременности в значительной степени связаны с повышенным риском преждевременного излития плодных оболочек, о чем свидетельствуют скорректированные коэффициенты вероятности и 95 % доверительные интервалы, равные 1,336 (1,173–1,522) и 1,411 (1,064–1,872) соответственно. Женщины, которые имели избыточный вес или страдали ожирением до бе-

ременности, имели более высокую вероятность возникновения преждевременного разрыва плодных оболочек между 22-й и 27-й неделями беременности. Этот результат оставался неизменным даже после учета потенциальных сопутствующих факторов, таких как гестационный сахарный диабет, гестационная гипертензия, преэклампсия и роды в анамнезе [31].

Избыточный вес и ожирение перед началом беременности также связаны с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета, который в свою очередь является фактором риска преждевременного разрыва плодных оболочек [32,33]. В исследовании Jin J. и соавт. (2023) после ретроспективного анализа были отобраны клинические данные 189 женщин. Пациентки с гестационным сахарным диабетом ($n = 58$) были отнесены к основной группе, а здоровые пациентки ($n = 131$) составили контрольную группу. После расчета средних значений эластографии миометрия для передней и задней стенок матки в обеих группах авторы оценили частоту акушерских осложнений между ними. Результаты показали значительно более высокую частоту преждевременного разрыва плодных оболочек ($\chi^2 = 21.794$, $p = 0.012$) в контрольной группе, которая прямо коррелировала с показателями эластографии [34].

В исследовании Kouhkan A. и соавт. (2021) всего была включена 531 пациентка с одноплодной беременностью. В основную группу вошли пациентки, страдающие гестационным сахарным диабетом, в контрольную – здоровые пациентки. Проанализировав исходы беременностей, авторы пришли к выводу, что частота встречаемости преждевременного разрыва плодных оболочек в основной группе достоверно выше [35].

В исследовании, включавшем 3952 пациентки с одноплодной беременностью, достигнутой в результате экстракорпорального оплодотворения, оценивалось влияние синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) на материнские и перинатальные исходы. В основную группу вошли женщины с СПКЯ, в контрольную – здоровые женщины. Пациентки с избыточным весом и ожирением до беременности и СПКЯ имели повышенный риск ПРПО [36].

Дисфункция эндотелия

Работа эндотелия играет важную роль в регуляции системы мать-плацента-плод во время беременности, родов и оказывает влияние на

развитие акушерских осложнений [37]. Воспалительные процессы и ремоделирование сосудистой стенки тесно связаны с внутренней выстилкой сосудов – эндотелием. Она выполняет несколько функций, таких как барьерная, секреторная, гемостатическая и вазотоническая. Эндотелий играет важную роль в поддержании нормального состояния сосудов [38].

Существует множество биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции. В настоящее время наиболее изучены оксид азота, эндотелин-1, фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, фактор некроза опухоли, интерлейкины [39].

В норме во время беременности, существует баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в фетоплацентарном комплексе. Нарушение этого баланса может привести к развитию неблагоприятных состояний и осложнений беременности, например, к ПРПО [40,41].

Преобладание антиангиогенного состояния в крови беременной и высокий уровень эндотелина-1 свидетельствует о нарушении функционирования эндотелия, которое приводит к материнским и перинатальным осложнениям. Нарушение роста и ремоделирования спиральных артерий матки в результате дисфункции эндотелия приводит к увеличению экспрессии VEGF (Vascular endothelial growth factor) и его рецептора-2. У беременных с ПРПО во II триместре отмечалось увеличение концентрации VEGF в 2,7 раза, а в III триместре наоборот снижение в 1,9 раза. Это объясняется длительной гиперпродукцией VEGF и его рецептора [42]. В литературе описывается взаимосвязь VEGF с ростом концентрации эндотелина-1, ассоциированным с развитием эндотелиальной дисфункции. Таким образом, у беременных с ПРПО во II триместре концентрация эндотелина-1 сыворотки крови увеличивалась в 1,3 раза, а в III триместре в 1,7 раза [42].

В исследовании оценивали уровни интерлейкина-1 β (IL-1 β), IL-18 и NOD-подобной рецепторной инфламмосомы, содержащей пиринный домен 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3), у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек и без. Основываясь на результатах исследования, авторы обнаружили, что уровни экспрессии IL-1 и IL-18 в кровотоке были выше у женщин с ПРПО, по сравнению с беременными женщинами без этого осложнения. На основании этого предполагается, что

у пациенток с ПРПО может наблюдаться повышенная активация комплекса NLRP3. При сравнении трех групп – женщин с ПРПО в доношенном сроке беременности, женщин с ПРПО в недоношенном сроке беременности и здоровых беременных женщин – было отмечено, что у женщин с недоношенным сроком беременности было заметно больше макрофагов, которые дали положительный результат на NLRP3 и каспазу-1 [43].

Открытие, что у пациенток, страдающих ПРПО, обнаружено более высокое количество IL-1 и IL-18, наряду с увеличенной долей NLRP3, ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) и каспазы-1-позитивных макрофагов, по сравнению с таковыми в контрольной группе, предполагает потенциальную связь между сверхактивацией NLRP3 и началом преждевременного разрыва плодных оболочек [43].

В исследовании Li W. и соавт. (2020) выявлено, что уровни экспрессии белка и гена ADAMTS-9 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) были значительно в группе ПРПО. Это было связано с повышенной секрецией TNF- α , IL-6 макрофагами в следствие активации эндотелия сосудов. Связь секреции факторов эндотелиальной дисфункции, повышенной экспрессии ADAMTS-9, а вследствие этого – и развития ПРПО, была доказана *in vitro* и *in vivo* [44].

Заключение

В результате проведенного анализа очевидно, что в настоящий момент не существует единого взгляда на проблему патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек. Наиболее перспективными являются инфекционная и эндотелиальная теории, однако ни одна из них в полной мере не объясняет процессы, приводящие к развитию и описывающие механизмы данного осложнения. Факторы риска, описанные в литературе, носят крайне гетерогенный характер и не укладываются в единую концепцию.

Дальнейшее изучение проблемы позволит расширить представления об изменениях на уровне микроциркуляторного русла в системе мать-плацента-плод, а значит, позволит выявить маркеры, которые будут влиять на прогноз родов при ПРПО, материнские и перинатальные исходы.

Вклад авторов

А.О. Вейс: поиск и анализ литературы, написание статьи.

О.Н. Новикова: разработка дизайна исследования, итоговое редактирование.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Alena O. Veys: wrote the manuscript.

Oksana N. Novikova: conceived and designed the study, wrote the manuscript.

All authors approved the final version of the article.

Литература:

- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet. Gynecol.* 2018;131(1):e1-e14. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002455>
- Ramirez-Montesinos L., Downe S., Ramsden A. Systematic review on the management of term prelabour rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):650. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05878-x>
- Фильчакова О.Н., Кравцова Е.С., Бельницкая О.А., Кореновский Ю.В. Прогнозирование поражений центральной нервной системы у новорожденных при родоразрешении в сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска. *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2019;1(76):15–19.
- Burckova H., Stranik J., Musilova I., Matulova J., Jacobsson B., Kacerovsky M. Intra-amniotic inflammatory complications in preterm prelabour rupture of membranes and long-term neurodevelopmental outcomes of infants: a systematic review. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):5993–5998. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1903859>
- Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. *Родовая схватка человека: клинико-биомеханические аспекты.* СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2010. 240 с.
- Radu V.D., Vicoveanu P., Cărauleanu A., Adam A.M., Melinte-Popescu A.S., Adam G. et al. Pregnancy Outcomes in Patients with Urosepsis and Uncomplicated Urinary Tract Infections-A Retrospective Study. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(12):2129. <https://doi.org/10.3390/medicina59122129>
- Assefa E.M., Chane G., Teme A., Nigatu T.A. Determinants of prelabour rupture of membrane among pregnant women attending governmental hospitals in Jimma zone, Oromia region, Ethiopia: A multi-center case-control study. *PLoS One.* 2023;18(11):e0294482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294482>
- Aduloju O.P., Akintayo A.A., Aduloju T. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnancy in a tertiary health institution, south western Nigeria. *Pan Afr. Med. J.* 2019;33:9. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.9.17926>
- Bartkeviciene D., Opolskiene G., Bartkeviciute A., Arlauskienė A., Lauzikiene D., Zakareviciene J. et al. The impact of *Ureaplasma* infections on pregnancy complications. *Libyan J. Med.* 2020;15(1):1812821. <https://doi.org/10.1080/19932820.2020.1812821>
- Payne M.S., Newnham J.P., Doherty D.A., Furfaro L.L., Pendal N.L., Loh D.E. et al. A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(2):206.e1–206.e23. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.034>
- Nagdev N., Shah M.C., Dodiya D. Lower genital tract infections between 18 and 24 weeks of pregnancy and its association with adverse pregnancy outcome. *Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS.* 2023;44(2):158–160. https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_23_22
- Hassan M.F., Rund N.M.A., El-Tohamy O., Moussa M., Ali Y.Z., Mousa N. et al. Does Aerobic Vaginitis Have Adverse Pregnancy Outcomes? Prospective Observational Study. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2020;2020:5842150. <https://doi.org/10.1155/2020/5842150>
- Yang L., Bao F., Wu Y., Sun L. [Relationship of group B streptococcus colonization in late pregnancy with perinatal outcomes]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(3):389–396. Chinese. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.04.12>
- Liu Y., Huang Y., Cai W., Li D., Zheng W., Xiao Y. et al. [Effect of oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on vaginal Group B *Streptococcus* colonization and vaginal microbiome in late pregnancy]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020;40(12):1753–1759. Chinese. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.12.09>
- Калиева Ж.К., Пивина Л.М., Танышева Г.А., Юрковская О.А. О влиянии антропогенных химических факторов и курения на развитие синдрома задержки развития плода. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение.* 2018;20(2): 129–147.
- Liu L., Xu H.J., Chen J.L., Chen Z., Zhan H.Y., Xu D.X. et al. Detection of Vaginal Metabolite Changes in Premature Rupture of Membrane Patients in Third Trimester Pregnancy: a Prospective Cohort Study. *Reprod. Sci.* 2021;28(2):585–594. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00338-9>
- Chen J., Wang A., An H., Han W., Huang J., Zheng W. et al. Association between light rare earth elements in maternal plasma and the risk of spontaneous preterm birth: a nested case-control study from the Beijing birth cohort study. *Environ Health.* 2023;22(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12940-023-01027-1>
- Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Поленок Е.Г. Роль стероидных гормонов и химического канцерогена бензо(а)пирена в преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности. *Гинекология.* 2017;19(2):55–58.
- Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г. Иммунологические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22⁺⁰-36⁺⁶ недель беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017;2(3):58–62.
- Song J., Lu M., An Z., Liu Y., Zheng L., Li Y. et al. Estimating the acute effects of ambient ozone pollution on the premature rupture of membranes in Xinxiang, China. *Chemosphere.* 2019;227:191–197. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.062>
- Huang C.C., Pan S.C., Chin W.S., Chen Y.C., Hsu C.Y., Lin P. et al. Maternal proximity to petrochemical industrial parks and risk of premature rupture of membranes. *Environ. Res.* 2021;194:110688. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110688>
- Feferkorn I., Badeghiesh A., Baghlaf H., Dahan M.H. The relation between cigarette smoking with delivery outcomes. An evaluation of a database of more than nine million deliveries. *J. Perinat. Med.* 2021;50(1):56–62. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0053>
- Horton J., Sterrenburg M., Lane S., Maheshwari A., Li T.C., Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2019;25(5):592–632. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz012>
- Nirgianakis K., Kalaitzopoulos D.R., Schwartz A.S.K., Spaanderman M., Kramer B.W., Mueller M.D. et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2021;42(1):185–206. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.023>
- Shinohara S., Okuda Y., Hirata S., Suzuki K. Adenomyosis as a Potential Risk Factor for Adverse Pregnancy Outcomes: A Multicenter Case-Control Study. *Tohoku J. Exp. Med.* 2020;251(3):231–239. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.231>
- Hashimoto A., Iriyama T., Sayama S., Okamura A., Kato K., Fujii T. et al. Differences in the incidence of obstetric complications depending on the extent and location of adenomyosis lesions. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2226789. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2226789>
- Qian L., Ding J., Shi L., Yu Q., Zhu J., Huang A. Analysis of hemi-uterus pregnancy outcomes in uterine malformations: a retrospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):836. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06136-w>
- Daniel S., Tantu T., Zewdu D., Mekuria T., Yehualashet T., Gunta M. et al. Determinants of term premature rupture of membrane: case-control study in Saint Paul's Millennium Medical College Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):390. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02497-8>
- Pan S., Lan Y., Zhou Y., Chen B., Zhou F., Dai D. et al. Associations

- between the size and duration of asymptomatic subchorionic hematoma and pregnancy outcomes in women with singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):555. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05831-y>
30. Xu T., Lun W., Wang P., He Y. Analysis of risk factors and pregnancy outcomes in pregnant women with subchorionic hematoma. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(47):e35874. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035874>
 31. Sun H., Su X., Mao J., Du Q. Impact of pre-pregnancy weight on the risk of premature rupture of membranes in Chinese women. *Heliyon*. 2023;9(11):e21971. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21971>
 32. Zhuang W., Lv J., Liang Q., Chen W., Zhang S., Sun X. Adverse effects of gestational diabetes-related risk factors on pregnancy outcomes and intervention measures. *Exp. Ther. Med.* 2020;20(4):3361–3367. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9050>
 33. Jayasingh S.Sr., Nanda S., Misra S., Baliarsingha A., Das S., Patil A. Comparison of Fetomaternal Outcomes in Patients With Gestational Diabetes Mellitus Treated With Insulin Versus Acarbose: Results of a Prospective, Open Label, Controlled Study. *Cureus*. 2020;12(12):e12283. <https://doi.org/10.7759/cureus.12283>
 34. Jin J., Xia H., Su Y., Qi T., Hong X., Xie Y. et al. Correlation Between Postpartum Myometrial Elasticity and Obstetric Complications in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. *J. Multidiscip. Healthc.* 2023;16:4139–4147. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S440448> Erratum in: *J. Multidiscip. Healthc.* 2024;17:1199–1201. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S467539>
 35. Kouhkan A., Najafi L., Malek M., Baradaran H.R., Hosseini R., Khajavi A. et al. Gestational diabetes mellitus: Major risk factors and pregnancy-related outcomes: A cohort study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2021;19(9):827–836. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i9.9715>
 36. Liu L., Wang H., Zhang Y., Niu J., Li Z., Tang R. Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0227766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227766>
 37. Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Бурьяк Д.В., Пересадка О.А., Демидова Р.Н., Капора Т.Ч. и др. Роль иммунного механизма в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями. *Прикаспийский вестник медицины и фармации*. 2023;4(1):41–51. <https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-1-41-51>
 38. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(1):34–41. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-34-41>
 39. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. Современные проблемы науки и образования. 2019;1:37.
 40. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity*. 2018;49(3):397–412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
 41. Huang L., Hou Q., Huang Y., Ye J., Huang S., Tian J., et al. Serum multiple cytokines for the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women: A nested case-control study. *Cytokine*. 2019;117:91–97. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.02.007>
 42. Исмаилова С.С., Аюпова Ф.М. эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек. 2020;4(120):55. <https://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.4.00190>
 43. Xue F., Wang Y., Tao X.Q., Su W. A study on the level of NLRP3 inflammasome in patients with premature rupture of membranes. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023;11(9):e1018. <https://doi.org/10.1002/iid3.1018>
 44. Li W., Zhao X., Li S., Chen X., Cui H., Chang Y. et al. Upregulation of TNF- α and IL-6 induces preterm premature rupture of membranes by activation of ADAMTS-9 in embryonic membrane cells. *Life Sci.* 2020;260:118237. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118237>

References:

1. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e1–e14. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002455>
2. Ramirez-Montesinos L., Downe S., Ramsden A. Systematic review on the management of term prelabour rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):650. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05878-x>
3. Filchakova ON, Kravtsova ES, Belnitskaya OA, Korenovsky YuV. Prediction of formation of CNS lesions in newborns delivered at 41 and more weeks by patients with high perinatal risk. *Mother and baby in Kuzbass*. 2019;1(76):15–19. (In Russ.).
4. Burckova H, Stranik J, Musilova I, Matulova J, Jacobsson B, Kacerovsky M. Intra-amniotic inflammatory complications in preterm prelabor rupture of membranes and long-term neurodevelopmental outcomes of infants: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):5993–5998. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1903859>
5. Savickij GA, Savickij AG. *Rodovaja shvatka cheloveka: kliniko-biomechanicheskie aspekty*. Saint Petersburg, 2010. (In Russ.).
6. Radu VD, Vicoveanu P, Cărauleanu A, Adam AM, Melinte-Popescu AS, Adam G, et al. Pregnancy Outcomes in Patients with Urosepsis and Uncomplicated Urinary Tract Infections-A Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2129. <https://doi.org/10.3390/medicina59122129>
7. Assefa EM, Chane G, Teme A, Nigatu TA. Determinants of prelabor rupture of membrane among pregnant women attending governmental hospitals in Jimma zone, Oromia region, Ethiopia: A multi-center case-control study. *PLoS One*. 2023;18(11):e0294482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294482>
8. Aduloju OP, Akintayo AA, Aduloju T. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnancy in a tertiary health institution, south western Nigeria. *Pan Afr Med J.* 2019;33:9. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.9.17926>
9. Bartkeviciene D, Opolskiene G, Bartkeviciute A, Arlauskienė A, Lauzikiene D, Zakareviciene J et al. Ramasauskaite D. The impact of Ureaplasma infections on pregnancy complications. *Libyan J Med.* 2020;15(1):1812821. <https://doi.org/10.1080/19932820.2020.1812821>
10. Payne MS, Newnham JP, Doherty DA, Furfaro LL, Pendal NL, Loh DE, et al. A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study). *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):206.e1–206.e23. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.034>
11. Nagdev N, Shah MC, Dodiya D. Lower genital tract infections between 18 and 24 weeks of pregnancy and its association with adverse pregnancy outcome. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2023;44(2):158–160. https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_23_22
12. Hassan MF, Rund NMA, El-Tohamy O, Moussa M, Ali YZ, Moussa N et al. Does Aerobic Vaginitis Have Adverse Pregnancy Outcomes? Prospective Observational Study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2020;2020:5842150. <https://doi.org/10.1155/2020/5842150>
13. Yang L, Bao F, Wu Y, Sun L. [Relationship of group B streptococcus colonization in late pregnancy with perinatal outcomes]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(3):389–396. Chinese. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.04.12>
14. Liu Y, Huang Y, Cai W, Li D, Zheng W, Xiao Y et al. [Effect of oral Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 on vaginal Group B Streptococcus colonization and vaginal microbiome in late pregnancy]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020;40(12):1753–1759. Chinese. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.12.09>
15. Kaliyeva ZHK, Pivina LM, Tanysheva GA, Yurkovskaya OA. The influence of anthropogenic chemical factors on the development of fetal development retardation syndrome. a literature review. *Science Healthcare.* 2018;20(2): 129–147.
16. Liu L, Xu HJ, Chen JL, Chen Z, Zhan HY, Xu DX et al. Detection of Vaginal Metabolite Changes in Premature Rupture of Membrane Patients in Third Trimester Pregnancy: a Prospective Cohort Study. *Reprod Sci.* 2021;28(2):585–594. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00338-9>
17. Chen J, Wang A, An H, Han W, Huang J, Zheng W et al. Association between light rare earth elements in maternal plasma and the risk of spontaneous preterm birth: a nested case-control study from the Beijing birth cohort study. *Environ Health.* 2023;22(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12940-023-01027-1>
18. Artimuk NV, Elizarova NN, Polenok EG. The role of steroid hormones and chemical carcinogen benzo(a)pyrene in premature rupture of membranes in preterm pregnancy. *Gynecology.* 2017;19(2):55–58.
19. Elizarova NN, Artymuk NV, Polenok EG. Antibodies to estradiol, pro-

- gesterone, and benzo[a]pyrene determine risk of premature rupture of membranes at 22nd–36th weeks. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(3):58–62. (In Russ.).
20. Song J, Lu M, An Z, Liu Y, Zheng L, Li Y, et al. Estimating the acute effects of ambient ozone pollution on the premature rupture of membranes in Xinxiang, China. *Chemosphere*. 2019;227:191–197. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.062>
 21. Huang CC, Pan SC, Chin WS, Chen YC, Hsu CY, Lin P, et al. Maternal proximity to petrochemical industrial parks and risk of premature rupture of membranes. *Environ Res*. 2021;194:110688. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110688>
 22. Feferkorn I, Badeghiesh A, Baghlaf H, Dahan MH. The relation between cigarette smoking with delivery outcomes. An evaluation of a database of more than nine million deliveries. *J Perinat Med*. 2021;50(1):56–62. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0053>
 23. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):592–632. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz012>
 24. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz ASK, Spaanderman M, Kramer BW, Mueller MD, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):185–206. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.023>
 25. Shinohara S, Okuda Y, Hirata S, Suzuki K. Adenomyosis as a Potential Risk Factor for Adverse Pregnancy Outcomes: A Multicenter Case-Control Study. *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(3):231–239. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.231>
 26. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Okamura A, Kato K, Fujii T, et al. Differences in the incidence of obstetric complications depending on the extent and location of adenomyosis lesions. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2226789. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2226789>
 27. Qian L, Ding J, Shi L, Yu Q, Zhu J, Huang A. Analysis of hemi-uterus pregnancy outcomes in uterine malformations: a retrospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):836. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06136-w>
 28. Daniel Z, Tantu T, Zewdu D, Mekuria T, Yehualashet T, Gunta M et al. Determinants of term premature rupture of membrane: case-control study in Saint Paul's Millennium Medical College Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):390. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02497-8>
 29. Pan S, Lan Y, Zhou Y, Chen B, Zhou F, Dai D, et al. Associations between the size and duration of asymptomatic subchorionic hematoma and pregnancy outcomes in women with singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):555. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05831-y>
 30. Xu T, Lun W, Wang P, He Y. Analysis of risk factors and pregnancy outcomes in pregnant women with subchorionic hematoma. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(47):e35874. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035874>
 31. Sun H, Su X, Mao J, Du Q. Impact of pre-pregnancy weight on the risk of premature rupture of membranes in Chinese women. *Heliyon*. 2023;9(11):e21971. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21971>
 32. Zhuang W, Lv J, Liang Q, Chen W, Zhang S, Sun X. Adverse effects of gestational diabetes-related risk factors on pregnancy outcomes and intervention measures. *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3361–3367. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9050>
 33. Jayasingh SSr, Nanda S, Misra S, Baliarsinha A, Das S, Patil A. Comparison of Fetomaternal Outcomes in Patients With Gestational Diabetes Mellitus Treated With Insulin Versus Acarbose: Results of a Prospective, Open Label, Controlled Study. *Cureus*. 2020;12(12):e12283. <https://doi.org/10.7759/cureus.12283>
 34. Jin J, Xia H, Su Y, Qi T, Hong X, Xie Y, et al. Correlation Between Postpartum Myometrial Elasticity and Obstetric Complications in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. *J Multidiscip Healthc*. 2023;16:4139–4147. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S440448> Erratum in: *J Multidiscip Healthc*. 2024;17:1199–1201. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S467539>
 35. Kouhkan A, Najafi L, Malek M, Baradaran HR, Hosseini R, Khajavi A, et al. Gestational diabetes mellitus: Major risk factors and pregnancy-related outcomes: A cohort study. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(9):827–836. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i9.9715>
 36. Liu L, Wang H, Zhang Y, Niu J, Li Z, Tang R. Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0227766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227766>
 37. Kurlovich IV, Zubovskaya ET, Buryak DV, Peresada OA, Demidova RN, Kapora TCh, et al. The role of the immune mechanism in the development of endothelial dysfunction and apoptosis in pregnant women with severe complications. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023;4(1):41–51. <https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-1-41-51>. (In Russ.).
 38. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popiekhova EB, Lagutina DD. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019;64(1):34–41 (in Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-34-41>
 39. Stepanova TV, Ivanov AN, Popyhova EB, Lagutina DD. Molecular markers of the endothelial dysfunction. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;1:37.
 40. Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity*. 2018;49(3):397–412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
 41. Huang L, Hou Q, Huang Y, Ye J, Huang S, Tian J, et al. Serum multiple cytokines for the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women: A nested case-control study. *Cytokine*. 2019;117:91–97. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.02.007>
 42. Ismailova SS, Ayupova FM. Endothelial dysfunction and the balance of angiogenic factors in pregnant women with premature rupture of the membranes. *Биология в тиббиет муаммолари*. 2020;4(120):55. <https://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.4.00190>
 43. Xue F, Wang Y, Tao XQ, Su W. A study on the level of NLRP3 inflammasome in patients with premature rupture of membranes. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(9):e1018. <https://doi.org/10.1002/iid3.1018>
 44. Li W, Zhao X, Li S, Chen X, Cui H, Chang Y et al. Upregulation of TNF-α and IL-6 induces preterm premature rupture of membranes by activation of ADAMTS-9 in embryonic membrane cells. *Life Sci*. 2020;260:118237. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118237>

Сведения об авторах

Вейс Алена Олеговна ✉, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0008-5452-2388

Новикова Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0001-5570-1988

Authors

Dr. Alena O. Veys ✉, MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0009-0008-5452-2388

Prof. Oksana N. Novikova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0000-0001-5570-1988

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.2-02:616-008

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-67-81>

ПАТОГЕНЕЗ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

ГУЛЕНКОВА К.А., ОРАЗМУРАДОВ А.А., МУКОВНИКОВА Е.В. ✉, ХАМОШИНА М.Б.

*Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,
ул. Миклухо-Маклая, д.6, г. Москва, 117198, Россия*

Основные положения

Ожирение среди женщин репродуктивного возраста не только увеличивает риск неинфекционных, метаболически ассоциированных заболеваний у матери, в частности сердечно-сосудистых и сахарного диабета, но и передает этот риск потомству. Обзор посвящен механизмам взаимодействия между материнским обменом веществ, эпигенетической регуляцией жировой ткани и их трансгенерационной передачей, акушерским и перинатальным осложнениям, связанным с метаболическим синдромом.

Резюме

Цель. Описать акушерские и перинатальные осложнения при метаболическом синдроме с патогенетическим обоснованием. **Материалы и методы.** Это описательный обзор, основанный на оригинальных исследованиях и обзорных статьях, посвященных акушерским и перинатальным осложнениям при метаболическом синдроме, опубликованных в 2016–2025 гг. и представленных в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary. Были использованы следующие методы исследования: интернет-анализ, контент-анализ, исторический, описательно-аналитический. **Результаты.** Ожирение и метаболический синдром оказывают негативное влияние на исходы матери и плода. Жировая ткань является активным эндокринным органом, который оказывает регулирующее воздействие на сосудистые, метаболические и воспалительные процессы во многих органах и системах и, таким образом, может влиять на акушерские и перинатальные исходы. **Заключение.** Эпидемия ожирения

привлекла внимание к жировой ткани как к важнейшему узлу регуляции системного гомеостаза питательных веществ и энергии. При метаболическом синдроме жировой ткани необходимо адаптироваться к чрезмерной липидной нагрузке с помощью различных стратегий, включающих увеличение размера и количества адипоцитов, а также перестройку состава иммунных клеток и липидного обмена. Неспособность адаптироваться к повышенной пищевой нагрузке приводит к нарушениям функциональности жировой ткани. В результате запускается каскад липотоксических воздействий на другие органы, приводящих к резистентности к инсулину, диабету и связанным с ними метаболическим осложнениям. Эта динамика значительно ускоряется из-за дополнительной метаболической нагрузки, вызванной беременностью.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, патогенез, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, эпигенетика, перинатальная смертность

Корреспонденцию адресовать:

Муковникова Екатерина Васильевна, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, E-mail: mukovnikova97@inbox.ru
© Муковникова Е. В. и др.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (№24, от 17 декабря 2020 г.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гуленкова К.А., Оразмурадов А.А., Муковникова Е.В., Хамошина М.Б. Патогенез акушерских и перинатальных осложнений при метаболическом синдроме. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):67-81. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-67-81>

Поступила:

04.04.2024

Поступила после доработки:

20.05.2024

Принята в печать:

30.05.2025

Дата печати:

30.06.2025

Сокращения

ЖТ – жировая ткань
ГСД – гестационный сахарный диабет
ПЭ – преэклампсия
АГП – антенатальная гибель плода

ИМТ – индекс массы тела
ПЖК – подкожная жировая клетчатка
ВЖТ – висцеральная жировая ткань
МС – Метаболический синдром
PPARγ – пролифератором пероксисом-гамма
ПЭ – преэклампсия

VEGF – Vascular endothelial growth factor
КС – кесарево сечение
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ГСО – гнойно-септические осложнения
ДНТ – дефекты нервной трубки

REVIEW ARTICLE
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

PATHOGENESIS OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN METABOLIC SYNDROME

KRISTINA A. GULENKOVA, AGAMURAD A. ORAZMURADOV, EKATERINA V. MUKOVNIKOVA ✉,
MARINA B. KHAMOSHINA

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Miklukho-Maklaya Street, 6, Moscow, 117198, Russia

HIGHLIGHTS

Obesity among women of reproductive age increases the risk of non-communicable diseases (in particular metabolic disorders) in the mother and also transmits this risk to the offspring. This review focuses on the mechanisms of interaction between maternal metabolism, epigenetic regulation of adipose tissue, and their transgenerational transmission, as well as obstetric and perinatal complications associated with metabolic syndrome.

Abstract

Aim. To describe a pathogenetic rationale for obstetric and perinatal complications associated with metabolic syndrome.

Materials and Methods. This is a descriptive review based on original research and review articles on obstetric and perinatal complications in the context of metabolic syndrome, published between 2016 and 2025 and indexed in PubMed, ScienceDirect, and eLibrary databases. The following research methods were employed: internet-based analysis, content analysis, historical method, and descriptive-analytical approach. **Results.** Obesity and metabolic syndrome have a negative impact on maternal and fetal outcomes. Adipose tissue functions as an active endocrine organ that regulates vascular, metabolic, and inflammatory processes across multiple organ systems, thereby affecting

obstetric and perinatal outcomes. **Conclusion.** The obesity epidemic has drawn attention to adipose tissue as a critical regulator of systemic nutrient and energy homeostasis. In metabolic syndrome, adipose tissue must adapt to excessive lipid load through a variety of strategies, including increasing adipocyte size and number, altering immune cell composition, and reshaping lipid metabolism. Failure to adequately adapt to increased nutritional load results in adipose tissue dysfunction which triggers a cascade of lipotoxic effects on other organs, leading to insulin resistance, diabetes mellitus, and related metabolic complications. Adipose tissue dysfunction is significantly accelerated by the additional metabolic load imposed by pregnancy.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, pathogenesis, pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus, epigenetics, perinatal mortality

Corresponding author:

Dr. Ekaterina V. Mukovnikova, Miklukho-Maklaya Street, 6, 117198, Moscow, Russia, E-mail: mukovnikova97@inbox.ru

© Ekaterina V. Mukovnikova, et al.

Ethics Statement. The study was conducted in accordance with the permission of the Local Bioethics Committee of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (#24 from 17.12.2020).

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Kristina A. Gulenkova, Agamurad A. Orazmuradov, Ekaterina V. Mukovnikova, Marina B. Khamoshina. Pathogenesis of obstetric and perinatal complications in metabolic syndrome. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):67-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-67-81>

Received:
04.04.2024

Received in revised form:
20.05.2024

Accepted:
30.05.2025

Published:
30.06.2025

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение является наиболее распространенным хроническим нарушением обмена веществ. В настоящее время ~43% взрослого населения мира имеет избыточный вес, а 16% страдают ожирением. Прогнозируется, что распространенность ожирения утроится к 2030 году. Кроме того, по мере увеличения распространенности данного заболевания все больше женщин детородного возраста имеют избыточный вес и ожирение¹.

Беременность — физиологическое состояние стресса, обеспечивающее адекватный набор массы тела женщиной, жировой ткани плодом, рост и развитие плаценты [1]. Во время беременности можно выделить две метаболические фазы: анаболическая и инсулинорезистентная [2]. В анаболической фазе в организме беременной накапливается жировая ткань (ЖТ), что способствует увеличению доступности липидов и подготавливает метаболизм женщины к удовлетворению потребностей плода в энергии и обеспечивает лактацию [2]. Вторая фаза требует мобилизации энергии, хранящейся в материнской ЖТ, чему способствует развитие физиологической инсулинорезистентности, наблюдаемой при нормальном течении беременности [2, 3]. Хотя развитие физиологической инсулинорезистентности во время беременности хорошо документировано, гомеостатические механизмы, регулирующие функцию и пластичность ЖТ, до сих пор неясны.

Беременность — это состояние, которое подразумевает метаболическую адаптацию, но в контексте ожирения до беременности и чрезмерного набора веса во время беременности физиологические изменения могут спровоцировать метаболические нарушения в виде гестационного сахарного диабета (ГСД), преэклампсии (ПЭ), антенатальной гибели плода (АГП), макросомии, а также предрасположенности к избыточному весу и ожирению у потомства [4–13]. Таким образом, ожирение и беременность представляют собой «метаболический шторм», вызывающий краткосрочные и долгосрочные последствия для здоровья матери и плода.

Ожирение не только увеличивает риск инфекционных заболеваний у матери, но и пе-

редает этот риск потомству через социокультурные факторы и эпигенетические механизмы [14–20]. Так, дети, рожденные от матерей с ожирением, имеют повышенный риск сниженной когнитивной деятельности и нарушений неврологического развития в детстве [14, 15]. Кроме того, риски увеличиваются прямо пропорционально степени ожирения [16–17].

Цель исследования

Дать патогенетическое обоснование акушерским и перинатальным осложнениям при ожирении и метаболическом синдроме.

Материалы и методы

Критерии приемлемости. Выполнен обзор публикаций по теме «Акушерские и перинатальные осложнения при метаболическом синдроме».

Критерии включения. Оригинальные полнотекстовые статьи, систематические обзоры, метаанализы, опубликованные с января 2016 года по март 2025 года, посвященные акушерским и перинатальным осложнениям при ожирении и метаболическом синдроме; патогенезу осложнений беременности, родов, послеродового периода у женщин с ожирением и метаболическим синдромом.

Критерии невключения. Рукописи, посвященные осложнениям беременности, родов и послеродового периода у нормовесных пациенток; работы, опубликованные до 2016 года; содержащие малодоказательные данные; отдельные клинические случаи.

Источники информации. Проанализированы статьи, представленные в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary в электронной форме.

Поиск. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: «maternal obesity», «offspring», «insulin resistance», «insulin sensitivity», «insulin secretion», «beta-cell adaptation», «placenta», «placental hormones», «obesity», «inflammation», «gestational diabetes mellitus», «epidemiology», «gestational diabetes», «hypertensive disorders», «preeclampsia», «pregnancy», «pre-pregnancy BMI», «cesarean section», «labor», «neurodevelopment», «fetus», «macrosomia», «childhood obesity», «preterm birth», «induction of labor», «postpartum hemorrhage», «postpartum complications», «venous thromboembolism», «thrombosis», «congenital malformations of the fetus», «perinatal mortality». Тек-

¹ World Health Organization [Электронный ресурс]. Obesity and overweight. 2024. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Дата обращения: 01.03.2024. Дата обращения: 07.10.2024

стовые запросы использовались отдельно или в комбинации. Источники были обработаны без использования специализированных программных средств, полнотекстовые источники, отобранные в ходе анализа рефератов, легли в основу текущего обзора.

Получение и анализ данных. Данные, полученные из каждого исследования, включали: вид осложнения, размер выборки, год публикации, клинические результаты.

Отбор и характеристика исследований. В результате поиска литературы изучена 301 статья, 63 дубликата было удалено. После анализа названий и рефератов 54 статьи были удалены из-за несоответствия. Из оставшихся 184 статей 84 были исключены по причине отсутствия собственных данных и несоответствия критериям включения. Таким образом, в итоговый анализ было включено 100 статей: 93 оригинальных исследований, 7 литературных обзоров.

Рисунок 1.
Блок-схема отбора
литературных источников

Figure 1.
Flow chart for
selecting literature
sources



Результаты

Гестационный сахарный диабет

Материнское ожирение ассоциировано с развитием ГСД [21, 22]. Так, риск ГСД в 6,5 раза выше при ожирении, чем при нормальной массе тела во время беременности [21]. Беременность является периодом физиологической инсулинорезистентности для обеспечения адекватного снабжения питательными веществами плода. Во время нормальной беременности концентрация глюкозы в крови снижается из-за повышенного ее использования на поздних сроках. Одновременно с этим чувствительность к инсулину снижается, а секреция инсулина усиливается в третьем триместре беременности [23]. Таким образом, ГСД является резуль-

татом дисбаланса, усугубленного ожирением и/или чрезмерным гестационным набором веса, опосредованно измененным уровнем адипокина в плазме и слабовыраженным хроническим воспалением [24]. Кроме того, риск ГСД увеличивается прямо пропорционально росту ИМТ [24, 25]. Так, Луи У. и соавт. продемонстрировали, что риск ГСД увеличивался на 0,92% на каждые 1 кг/м² ИМТ [25].

ЖТ — это динамический орган, основными функциями которого являются хранение, своевременное высвобождение энергии и регулирование температуры тела. Кроме того, она является эндокринным органом, синтезируя гормоны, хемокины и цитокины [26, 27]. ЖТ организована в дискретные анатомические депо,

включающие подкожную жировую клетчатку (ПЖК) и висцеральную жировую ткань (ВЖТ) [28]. Метаболический синдром (МС) характеризуется нарушением функции ЖТ, повышенным воспалением и резистентностью к инсулину, пропорциональным уменьшением ПЖК и увеличением депо висцерального жира, эктопическим накоплением липидов в печени и мышцах [28, 29]. ВЖТ ассоциирована с большим риском развития манифестного СД во время беременности и ГСД, чем ПЖК [30]. Так, распространенность ГСД значительно выше у беременных женщин с висцеральным типом ожирения по сравнению с общей акушерской популяцией (от 6 до 12%) [29–31].

МС постепенно приводит к нарушению в дифференцировке адипоцитов, о чем свидетельствуют транскрипционные дефекты в рецепторе, активируемом пролифератором пероксисом-гамма (PPAR γ) [32]. В ряде исследований сообщалось о снижении способности преадипоцитов к дифференцировке при ожирении [32, 33]. У мышей с ингибированием PPAR γ нарушается регуляция молекулярных путей передачи инсулинового сигнала, поглощения жирных кислот и липолиза [34]. Hall J. A. и соавт. продемонстрировали, что у мышей с ожирением и дефицитом лептина, экспрессия PPAR γ снижалась, в результате чего у них развивался тяжелый диабет с признаками липотоксичности [34]. Аналогично, у пациентов с мутациями PPAR γ также развивалась липодистрофия и резистентность к инсулину [35].

Другим критическим фактором, лежащим в основе патогенеза ГСД при ожирении, является фиброз. Дисфункциональная ЖТ характеризуется наличием фиброза в связи с чрезмерным накоплением коллагена. Фиброз снижает пластичность ЖТ и способствует большей дисфункции адипоцитов [36–38]. Фиброз в ЖТ демонстрирует повышенное отложение коллагена VI типа (COL6A) и коррелирует со сниженной экспрессией PPAR γ в преимущественно гипертрофированных адипоцитах [39]. Фиброз в ЖТ коррелирует со степенью резистентности к инсулину [39]. Следует отметить, что ВЖТ демонстрирует более высокую экспрессию COL6A, чем подкожная ЖТ [39]. Кроме того, снижение перичеллюлярного фиброза улучшает резистентность к инсулину при ожирении [39, 40].

Гестационная гипертензия и преэклампсия

Lee W. L. и соавт. в систематическом обзоре показали, что риск преэклампсии (ПЭ) удва-

ивается с увеличением ИМТ до беременности на каждые 5–7 кг/м² [41]. Состояние системного воспаления и окислительный стресс лежат в основе гестационной артериальной гипертензии и ПЭ [42–44]. ЖТ богата провоспалительными цитокинами, которые способствуют экспрессии материнских антиангиогенных факторов, вовлеченных в патогенез ПЭ [42, 43].

ЖТ накапливает макрофаги (M1 и M2), первичный тип воспалительных клеток. Макрофаги M1 являются провоспалительными, тогда как макрофаги M2 являются противовоспалительными. Популяция M2 играет существенную роль в ремоделировании здоровой ЖТ. В контексте МС макрофаги смещаются в сторону фенотипа M1, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β [45–47]. Более того, адипоциты также вносят вклад в провоспалительную среду, экспрессируя моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 [45–48]. Моноциты из кровотока дифференцируются в макрофаги и инфильтрируют гипертрофированные адипоциты [48, 49]. Некротизированные адипоциты с окруженными макрофагами образуют короноподобные структуры, которые можно считать маркерами воспаления и некроза адипоцитов [50]. Кроме того, некротизированные адипоциты высвобождают липидные капли и липиды в межклеточное пространство [50, 51]. Эти события происходят в среде с увеличением соотношения M1/M2, что отражает стадию хронического воспаления [50, 52].

Другим компонентом, лежащим в основе ПЭ при ожирении, является недостаточная васкуляризация. Увеличение ЖТ требует соответствующего васкулогенеза. Физиологически это достигается секрецией фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF). Однако избыточная ЖТ демонстрирует низкую экспрессию VEGF, что приводит к субоптимальной плотности капилляров [53, 54]. Низкая способность к ремоделированию сосудов в дисфункциональных адипоцитах отрицательно коррелирует с парциальным давлением кислорода в ЖТ у людей с ожирением [55]. Таким образом, гипертрофированные адипоциты при ожирении образуют барьер, блокирующий диффузию кислорода [55].

Преждевременные роды

Ряд исследований демонстрирует, что ожирение увеличивает риск преждевременных родов по медицинским показаниям в 1,3 раза.

[56]. Однако влияние ожирения на риск спонтанных преждевременных родов до сих пор патогенетически не обосновано [56, 57].

Ход спонтанных и программированных родов

Материнское ожирение ассоциировано с удлинением первого периода родов [58–60]. Кроме того, Menichini D. и соавт. и Polónia Valente R. и соавт. установили, что роженицы с ожирением подвержены повышенному риску более длительной индукции родов (увеличение на 0,3 часа на каждые 10 кг увеличения массы тела), неудачной индукции (риск в 2 раза выше) и интранатального кесарева сечения (КС) [59, 60]. Высокий риск экстренного КС связан с более высокой массой тела плода, повышенной частотой переносимости беременности и осложнениями беременности, связанными с ожирением [58–60]. Khalifa E. и соавт. сообщили, что попытка родов после КС с меньшей вероятностью приведет к вагинальным родам у беременных женщин с ожирением (уровень неудач составил 13% у беременных женщин с нормальным ИМТ по сравнению с 40% у пациенток с ожирением) [61].

Послеродовое кровотечение

Johnson D. и соавт. описали повышенный риск послеродового кровотечения у родильниц с ожирением, поскольку ожирение связано с такими факторами риска гипотонии матки, как макросомия, индуцированные роды и кесарево сечение [62]. Однако метаанализ D'Souza R. и соавт. продемонстрировал контрарные результаты (частота послеродового кровотечения у родильниц с ожирением была сопоставима с общей акушерской популяцией) [63].

Венозная тромбоэмболия

Ожирение является независимым фактором риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [64, 65]. Результаты исследования Blondon M. и соавт. продемонстрировали, что шансы послеродовой ВТЭ у пациенток с ожирением 1, 2 и 3 степени составили 2,5, 2,9 и 4,6 соответственно, по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [66].

Триада Вирхова исторически представляла собой простой метод обобщения патофизиологии ВТЭ, включая застой кровотока, гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию [67]. Механизмы, лежащие в основе повышенного риска ВТЭ при ожирении и МС, до конца не изучены. Исследование Pandor A. и соавт. показало, что ожирение связано с ВТЭ из-за физического фактора – снижения кровотока, а не

воспаления или гиперкоагуляции [68]. Однако Van Es N. и соавт. продемонстрировали, что ЖТ усиливает протромботическое состояние, влияя на свертываемость, гемостаз и фибринолиз [69]. Кроме того, следует подчеркнуть, что повышенный риск ВТЭ, опосредованный избыточной массой тела и ожирением, может снижен путем снижения ИМТ [70, 71].

Послеродовые гнойно-септические осложнения

Женщины с ожирением подвержены вдвое большему риску послеродовой инфекции (раневой инфекции и эндометрита) относительно нормовесных родильниц, независимо от способа родоразрешения и использования антибиотикопрофилактики [72]. Патогенез повышенного риска послеродовых гнойно-септических осложнений (ГСО) при ожирении, до конца не изучен, но, вероятно, связан с более высоким риском образования гематом и сером, а также слабой васкуляризацией ПЖК [72, 73].

Врожденные пороки развития плода

Беременные женщины с ожирением подвержены повышенному риску рождения плода с врожденными аномалиями, включая дефекты ротовой полости и лица, пороки развития сердца, дефекты нервной трубки (ДНТ) и аномалии укорочения конечностей [23]. Кроме того, риск врожденных пороков развития увеличивается пропорционально степени ожирения матери [23]. Механизм данных ассоциаций не изучен, однако может быть связан с измененной питательной средой плода [23]. В частности, Ваггеа L. и соавт. демонстрируют, что повышенный риск ДНТ не связан с приемом фолиевой кислоты или СД у матери [23].

Перинатальная смертность

Небольшое увеличение ИМТ беременной ассоциируется со значительным риском антенатальной гибели плода, смертью новорожденного и младенца [74–76]. Так, Naque R. и соавт. продемонстрировали, что, по сравнению с беременными женщинами с нормальным весом, пациентки с избыточным весом и ожирением имеют абсолютное увеличение мертворождения в 2 раза [74]. Потенциальные механизмы, объясняющие эти наблюдения, включают ночное апноэ с транзиторной кислородной десатурацией, более высокий риск развития диабета и преэклампсии у женщин с ожирением и гиперлипидемией со сниженной выработкой простагландина [75, 76]. Более того, риск мертворождения увеличивается с увеличением гестаци-

онного срока среди беременных с ожирением 3 степени (на 30-й неделе в 1,41 раза, на 37-й неделе – в 3,2 раза соответственно) [76].

Макросомия

ИМТ до беременности и прибавка в весе во время беременности играют ключевую роль в определении массы тела плода. При увеличении любого из данных факторов риска повышается риск рождения крупного плода [77–79]. Gunes S. и соавт. показали, что у беременных женщин с ожирением риск рождения новорожденных с макросомией в 2 раза выше, чем у женщин с нормальным ИМТ [79]. Эта взаимосвязь может быть объяснена гиперинсулинемией у матери и плода, а также хроническим воспалением [80, 81]. Накопление макрофагов в плаценте у женщин с ожирением приводит к выработке провоспалительных цитокинов. Результатом является неконтролируемое воспаление плаценты, что приводит к ее дисфункции и увеличению концентрации жирных кислот в кровообращении плода [81–83]. Кроме того, избыточные молекулы глюкозы доставляются в качестве питательного вещества плоду, что стимулирует у него гиперинсулинемию [84, 85]. Аналогично, градиент жирных кислот к плоду через плаценту у беременных с ожирением выше [84, 85].

Плацента является временным органом, играя жизненно важную роль в качестве интерфейса между матерью и плодом. Ее функции включают посредничество материнской иммунологической толерантности, выработку гормонов, усвоение питательных веществ, выведение продуктов метаболизма плода и газообмен [86]. Во время нормальной беременности и развития плода для их переноса через плаценту требуется постоянное наличие питательных веществ [87]. Кроме того, уровень инсулина на ранних сроках беременности положительно коррелирует с массой плаценты, что приводит к увеличению массы тела плода у пациенток с ИМТ > 29,9 кг/м² [87]. Таким образом, во время нормальной беременности реакция плаценты на инсулин эффективнее в первом триместре беременности. Bandres-Meriz J. и соавт. показали, что около 91% генов, регулируемых инсулином, экспрессируются в трофобласте и только 55% этих генов регулируются на поздних сроках гестации [88]. Ожирение матери приводит к увеличению реакции инсулина на ранних сроках беременности, в результате чего плацента гипертрофируется, и, как следствие, приводит к макросомии плода [87, 88].

Детское ожирение и кардиометаболическая заболеваемость

Развитие плода в среде гиперлипидемии, инсулинорезистентности и хронического воспаления может привести к изменениям в его метаболических путях, что предрасполагает к повышенному риску сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний в долгосрочной перспективе, таких как артериальная гипертензия, резистентность к инсулину, гиперлипидемия, ожирение и ишемическая болезнь сердца [89]. В контексте данных осложнений большое внимание уделяется регуляторам дифференцировки адипоцитов, таким как микроРНК. МикроРНК являются эпигенетическими медиаторами, которые при нарушении экспрессии вызывают резистентность к инсулину, дислипидемию и СД 2 типа [90, 91]. Материнское ожирение нарушает экспрессию микроРНК посредством ремоделирования хроматина [90, 91].

МС приводит к изменению экспрессии PPAR γ у потомства в результате модификации гистонов во время адипогенеза [92]. Кроме того, некоторые эпигенетические изменения в промоторе PPAR γ сохраняются во взрослом возрасте, вызывая дисфункцию адипоцитов и, как следствие, ожирение у потомства [92–94].

Таким образом, материнское ожирение запускает порочный круг метаболических нарушений, которые передаются от матери к плоду. Дети, рожденные от беременных женщин с ожирением, имеют повышенный риск детского ожирения и связанных с ним метаболических осложнений в более позднем возрасте [93, 94].

Нейроразвитие

Последние данные свидетельствуют о том, что пренатальное и лактационное воздействие при ожирении матери связано с психиатрическими расстройствами у детей, включая тревожность, депрессию, шизофрению, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра и когнитивные нарушения [95, 96]. Возможные механизмы данных осложнений включают дисрегуляцию инсулина, глюкозы, лептина, дофаминергическую и серотонинергическую дисфункцию, нейровоспаление и окислительный стресс [97–100].

Обсуждение

По мере увеличения ИМТ беременных женщин риск кесарева сечения (планового и экс-

тренного), гестационного диабета, послеродового кровотечения, преэклампсии, преждевременных родов, гнойно-септических осложнений, венозной тромбоэмболии значительно возрастает [21–73]. В то же время плод подвергается повышенному риску макросомии, перинатальной смертности, метаболических и неврологических нарушений [23, 74–100]. Механизмы данных ассоциаций все еще находятся в стадии разработки и изучены недостаточно. У беременных с ожирением наблюдается нарушенное метаболическое состояние, характеризующееся высоким уровнем триглицеридов, гиперинсулинемией, повышенными концентрациями лептина и воспалительной реакцией низкой степени, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию и плацентарную ишемию по иммуноопосредованному механизму [45–52, 81–85]. Эта реакция создает избыток питательных веществ и энергии, что приводит к резистентности к инсулину в метаболически активных тканях и развитию метаболической дисфункции [36–38, 55]. Таким образом, профилактика метаболической дисфункции имеет решающее значение для предотвращения неблагоприятных исходов беременности.

В соответствии с предыдущими исследованиями, неудачная попытка индукции родов и экстренное кесарево сечение имели линейную тенденцию, при которой наблюдалось увеличение риска у пациенток с ожирением [58–61]. Механизм, лежащий в основе более высокого риска кесарева сечения у женщин с ожирением, может быть связан с увеличением макросомии плода и интранатальных осложнений [58–60]. Кроме того, сопутствующие неблагоприятные материнские исходы, такие как преэклампсия, гестационный диабет, гестационная гипертензия, также могут вносить вклад в повышенную частоту кесарева сечения у женщин с более высоким ИМТ [58–60].

Предыдущие исследования показали противоречивую связь между беременными с ожирением и риском преждевременных родов [56, 57]. Эти различия требуют дальнейшего изучения.

Матери с высоким ИМТ подвергают плод воздействию большего количества ЖТ, что повышает резистентность к инсулину у новорожденных [89–91]. Повышенная резистентность к инсулину стимулирует плацентарные факторы, которые подавляют чувствительность к инсулину, что приводит к увеличению доступно-

сти питательных веществ плоду [92, 93]. Повышенное потребление плодом нутриентов в критический период приводит к запрограммированным структурным, физиологическим и метаболическим изменениям, которые могут predispose к более высокому ИМТ и кардиоваскулярным заболеваниям [94].

Мертворождение и неонатальная смерть также являются неблагоприятными исходами, связанными с высоким ИМТ беременных. Популяционные исследования показали, что женщины с ожирением чаще сталкивались с мертворождением и неонатальной смертью, чем нормовесные пациентки [74–76]. Причины повышения риска мертворождения и неонатальной смерти не установлены, но было предложено несколько гипотез. Во-первых, избыточный вес и ожирение во время беременности увеличивают риск развития диабета и артериальной гипертензии, которые являются установленными факторами риска перинатальной смертности [76]. Во-вторых, более высокий ИМТ ассоциируется с гиперлипидемией, сниженной секрецией простаглицлина и усиленной продукцией пероксидазы, что приводит к вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов [75, 76]. В-третьих, у пациенток с ожирением чаще случалась апноэ-гипоксия и эпизоды десатурации во время сна, чем у нормовесных женщин, что снижает приток крови к плоду [76].

Ограничения исследования

Во многих исследованиях не сообщали частоту событий, из-за чего сообщенное отношение шансов и 95% доверительный интервал были единственной основной оценкой, полученной из исследований. Также была отмечена значительная клиническая, методологическая и статистическая гетерогенность. Кроме того, несмотря на включение исследований с высокой оценкой качества, можно предположить, что они были предвзятыми, поскольку были когортными по дизайну. Наконец, из-за влияния местных/национальных/региональных различий и недостаточности данных в клинической практике невозможно интерпретировать показания к экстренному кесареву сечению и госпитализации новорожденного в отделение интенсивной терапии.

Заключение

Эпидемия ожирения привлекла внимание к ЖТ, которая становится ключевым узлом регу-

ляции системного гомеостаза обмена веществ и энергии. Организму необходимо адаптироваться к чрезмерной липидной нагрузке с помощью различных стратегий, включающих ремоделирование состава иммунных клеток, углеводного и липидного метаболизма. Неспособность адаптироваться к повышенной пищевой нагрузке приводит к первичным или вторичным дефектам функциональности ЖТ, что инициирует каскад липотоксических поражений других органов, приводит к инсулинорезистентности, СД и связанным с ними метаболическим осложнениям. Отрицательная динамика резко

ускоряется дополнительной метаболической нагрузкой, вызванной беременностью. МС является фактором риска неблагоприятных акушерских и перинатальных осложнений. Статус питания матери, метаболизм ЖТ и уровень инсулина определяют транспорт питательных веществ через плаценту, играя ключевую роль в чрезмерном росте плода. Кроме того, материнское ожирение вызывает эпигенетическую память в адипоцитах, передаваемую через поколения, что способствует развитию ожирения и метаболических заболеваний на более поздних этапах жизни.

Вклад авторов

К.А. Гуленкова: разработка концепции, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, визуализация.

А.А. Оразмурадов: разработка концепции, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, визуализация.

Е.В. Муковникова: разработка концепции, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, визуализация.

М.Б. Хамошина: разработка концепции, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, визуализация.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Author contributions

Kristina A. Gulenkova: conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

Agamurad A. Orazmuradov: conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

Ekaterina V. Mukovnikova: conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

Marina B. Khamoshina: conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper investigation and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

Литература :

1. Parretti S., Caroli A., Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:611929. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.611929>
2. Leoni M., Padilla N., Fabbri A., Della-Morte D., Ricordi C., Infante M. Mechanisms of Insulin Resistance during Pregnancy [Internet]. *Evolving Concepts in Insulin Resistance*. IntechOpen; 2022. Ссылка активна на 07.05.2025. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.107907>
3. De Fano M., Bartolini D., Tortoioli C., Vermigli C., Malara M., Galli F. et al. Adipose Tissue Plasticity in Response to Pathophysiological Cues: A Connecting Link between Obesity and Its Associated Comorbidities. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5511. <https://doi.org/10.3390/ijms23105511>
4. Overduin T.S., Page A.J., Young R.L., Gatford K.L. Adaptations in gastrointestinal nutrient absorption and its determinants during pregnancy in monogastric mammals: a scoping review protocol. *JBI Evid. Synth.* 2022;20(2):640–646. <https://doi.org/10.1112/JBIES-21-00025>
5. Lewandowska M., Więckowska B., Sajdak S. Pre-Pregnancy Obesity, Excessive Gestational Weight Gain, and the Risk of Pregnancy-Induced Hypertension and Gestational Diabetes Mellitus. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1980. <https://doi.org/10.3390/jcm9061980>
6. Rodríguez-Cano A.M., Calzada-Mendoza C.C., Estrada-Gutierrez G., Mendoza-Ortega J.A., Perichart-Perera O. Nutrients, Mitochondrial Function, and Perinatal Health. *Nutrients*. 2020;12(7):2166. <https://doi.org/10.3390/nu12072166>
7. Knight-Agarwal C.R., Mellor D., Georgousopoulos E.N., Krause B., Coghlan S. Maternal body mass index, smoking status and small for gestational age: an Australian retrospective cohort study. *Public Health*. 2020;185:381–385. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.05.029>
8. Wu L.L., Chen Y.X., Guan X.N., Tong J.N., Wu X.X., Niu J.M. Associations between pre-pregnancy body mass index and occurrence and clinical features of preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2021;56(2):96–101. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200904-00691>
9. Brown J., Kapurubandara S., McGee T.M. Confounding effect of ethnic diversity on booking-in body mass index and prevalence of gestational diabetes and hypertensive disorders in pregnant women in western Sydney 1997–2016. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2020;60(3):369–375. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajo.13077>
10. Vince K., Brkić M., Poljičanin T., Matijević R. Prevalence and impact of pre-pregnancy body mass index on pregnancy outcome: a cross-sectional study in Croatia. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021;41(1):55–59. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1706157>
11. Ward M.C., Agarwal A., Bish M., James R., Faulks F., Pitson J. et al. Trends in obesity and impact on obstetric outcomes in a regional hospital in Victoria, Australia. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2020;60(2):204–211. <https://doi.org/10.1111/ajo.13035>
12. Vickers M.H. Early life nutrition and neuroendocrine programming. *Neuropharmacology*. 2022;205:108921. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108921>
13. Shrestha N., Ezechukwu H.C., Holland O.J., Hryciw D.H. Developmental programming of peripheral diseases in offspring exposed to maternal obesity during pregnancy. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2020;319(5):R507–R516. <https://doi.org/10.1152/ajp->

- regu.00214.2020
14. Batra V., Norman E., Morgan H.L., Watkins A.J. Parental Programming of Offspring Health: The Intricate Interplay between Diet, Environment, Reproduction and Development. *Biomolecules*. 2022;12(9):1289. <https://doi.org/10.3390/biom12091289>
15. Easton Z.J.W., Regnault T.R.H. The Impact of Maternal Body Composition and Dietary Fat Consumption upon Placental Lipid Processing and Offspring Metabolic Health. *Nutrients*. 2020;12(10):3031. <https://doi.org/10.3390/nu12103031>
16. Chen Xu J., Coelho Á. Association between Body Mass Index and Gestational Weight Gain with Obstetric and Neonatal Complications in Pregnant Women with Gestational Diabetes. *Acta Med. Port.* 2022;35(10):718–728. <https://doi.org/10.20344/amp.15896>
17. Chiossi G., Cuoghi Costantini R., Menichini D., Tramontano A.L., Diamanti M., Facchinetti F. et al. Do maternal BMI and gestational weight gain equally affect the risk of infant hypoxic and traumatic events? *PLoS One*. 2024;19(8):e0308441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308441>
18. Reynolds L.P., McLean K.J., McCarthy K.L., Diniz W.J.S., Menezes A.C.B., Forcherio J.C. et al. Nutritional Regulation of Embryonic Survival, Growth, and Development. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022;1354:63–76. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85686-1_4
19. Moreno-Mendez E., Quintero-Fabian S., Fernandez-Mejia C., Lazode-la-Vega-Monroy M.L. Early-life programming of adipose tissue. *Nutr. Res. Rev.* 2020;33(2):244–259. <https://doi.org/10.1017/S0954422420000037>
20. Laker R.C., Altıntaş A., Lillard T.S., Zhang M., Connelly J.J., Sabik O.L. et al. Exercise during pregnancy mitigates negative effects of parental obesity on metabolic function in adult mouse offspring. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2021;130(3):605–616. <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.00641.2020>
21. Tiwari R., Enquobahrie D.A., Wander P.L., Painter I., Souter V. A retrospective cohort study of race/ethnicity, pre-pregnancy weight, and pregnancy complications. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):6388–6395. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1914573>
22. Lautredou M., Pan-Petesch B., Dupré P.F., Drugmanne G., Nowak E., Anouilh F. et al. Excessive gestational weight gain is an independent risk factor for gestational diabetes mellitus in singleton pregnancies: Results from a French cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022;275:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.06.009>
23. Barrea L., Vetrani C., Verde L., Frias-Toral E., Garcia-Velasquez E., Ranasinghe P. et al. Mendez V., Jayawardena R., Savastano S., Colao A., Muscogiuri G. Gestational obesity: An unconventional endocrine disruptor for the fetus. *Biochem. Pharmacol.* 2022;198:114974. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.114974>
24. Platner M.H., Ackerman C.M., Howland R.E., Illuzzi J., Reddy U.M., Bourjeily G. et al. Severe maternal morbidity and mortality during delivery hospitalization of class I, II, III, and super obese women. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2021;3(5):100420. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100420>
25. Lyu Y., Cui M., Zhang L., Zheng G., Zuo H., Xiu Q. et al. Pre-pregnancy body mass index, gestational diabetes mellitus, and gestational weight gain: individual and combined effects on fetal growth. *Front. Public Health.* 2024;12:1354355. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1354355>
26. Carobbio S., Pellegrinelli V., Vidal-Puig A. Adipose Tissue Dysfunction Determines Lipotoxicity and Triggers the Metabolic Syndrome: Current Challenges and Clinical Perspectives. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2024;1460:231–272. https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_8
27. Porro S., Genchi V.A., Cignarelli A., Natalicchio A., Laviola L., Giorgino F. et al. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J. Endocrinol. Invest.* 2021;44(5):921–941. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01446-8>
28. Zhao J.Y., Zhou L.J., Ma K.L., Hao R., Li M. MHO or MUO? White adipose tissue remodeling. *Obes. Rev.* 2024;25(4):e13691. <https://doi.org/10.1111/obr.13691>
29. Sabaratnam R., Hansen D.R., Svenningsen P. White adipose tissue mitochondrial bioenergetics in metabolic diseases. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2023;24(6):1121–1133. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09827-z>
30. Dhokte S., Czaja K. Visceral Adipose Tissue: The Hidden Culprit for Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2024;16(7):1015. <https://doi.org/10.3390/nu16071015>
31. Jensen M.D. Visceral Fat: Culprit or Canary? *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2020;49(2):229–237. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.02.002>
32. Yan K., Wang X., Zhu H., Pan H., Wang L., Yang H. et al. Safflower yellow improves insulin sensitivity in high-fat diet-induced obese mice by promoting peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 expression in subcutaneous adipose tissue. *J. Diabetes Investig.* 2020;11(6):1457–1469. <https://doi.org/10.1111/jdi.13285>
33. Rawal K., Patel T.P., Purohit K.M., Israni K., Kataria V., Bhatt H. et al. Influence of obese phenotype on metabolic profile, inflammatory mediators and stemness of hADSC in adipose tissue. *Clin. Nutr.* 2020;39(12):3829–3835. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.02.032>
34. Hall J.A., Ramachandran D., Roh H.C., DiSpirito J.R., Belchior T., Zushin P.H. et al. Obesity-Linked PPARγ S273 Phosphorylation Promotes Insulin Resistance through Growth Differentiation Factor 3. *Cell Metab.* 2020;32(4):665–675.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.016>
35. Al-Jaber H., Mohamed N.A., Govindharajan V.K., Taha S., John J., Halim S. et al. In Vitro and In Vivo Validation of GATA-3 Suppression for Induction of Adipogenesis and Improving Insulin Sensitivity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):11142. <https://doi.org/10.3390/ijms231911142>
36. Sun K., Li X., Scherer P.E. Extracellular Matrix (ECM) and Fibrosis in Adipose Tissue: Overview and Perspectives. *Compr. Physiol.* 2023;13(1):4387–4407. <https://doi.org/10.1002/cphy.c220020>
37. Kojta I., Chacińska M., Błażnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305. <https://doi.org/10.3390/nu12051305>
38. Poblete J.M.S., Ballinger M.N., Bao S., Alghothani M., Nevado J.B. Jr, Eubank T.D. et al. Macrophage HIF-1α mediates obesity-related adipose tissue dysfunction via interleukin-1 receptor-associated kinase M. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020;318(5):E689–E700. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00174.2019>
39. Reyes-Farias M., Fernández-García P., Corrales P., González L., Soria-Gondek A., Martínez E. et al. Interleukin-16 is increased in obesity and alters adipogenesis and inflammation *in vitro*. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1346317. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1346317>
40. Jannat Ali Pour N., Zabihi-Mahmoudabadi H., Ebrahimi R., Yekaninejad M.S., Hashemnia S.M.R., Meshkani R. et al. Principal component analysis of adipose tissue gene expression of lipogenic and adipogenic factors in obesity. *BMC Endocr. Disord.* 2023;23(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01347-w>
41. Lee W.L., Lee F.K., Wang P.H. Pre-pregnancy body mass index and outcome of preeclampsia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2022;61(5):737–738. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.05.010>
42. Wolf M., Kettyle E., Sandler L., Ecker J.L., Roberts J., Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet. Gynecol.* 2001;98(5 Pt 1):757–762. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01551-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01551-4)
43. Marasing I.N., Idris I., Sunarno I., Arifuddin S., Sinrang A.W., Bahar B. Comparison of nitric oxide levels, roll over test value, and body mass index in preeclampsia and normotension. *Gac. Sanit.* 2021;35 Suppl 2:S306–S309. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.041>
44. Serrano N.C., Guio E., Becerra-Bayona S.M., Quintero-Lesmes D.C., Bautista-Niño P.K., Colmenares-Mejía C. et al. C-reactive protein, interleukin-6 and pre-eclampsia: large-scale evidence from the GenPE case-control study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2020;80(5):381–387. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1747110>
45. da Costa Fernandes C.J., da Cruz Rodrigues K.C., de Melo D.G., de Campos T.D.P., Dos Santos Canciglieri R., Simabuco F.M. et al. Short-term strength exercise reduces the macrophage M1/M2 ratio in white adipose tissue of obese animals. *Life Sci.* 2023;329:121916. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121916>
46. Chattopadhyay D., Das S., Guria S., Basu S., Mukherjee S. Fetuin-A regulates adipose tissue macrophage content and activation in insulin resistant mice through MCP-1 and iNOS: involvement of IFNγ-JAK2-STAT1 pathway. *Biochem. J.* 2021;478(22):4027–4043. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210442>
47. Girón-Ulloa A., González-Domínguez E., Klimek R.S., Pa-

- tiño-Martínez E., Vargas-Ayala G., Segovia-Gamboa N.C. et al. Specific macrophage subsets accumulate in human subcutaneous and omental fat depots during obesity. *Immunol. Cell Biol.* 2020;98(10):868–882. <https://doi.org/10.1111/imcb.12380>
48. Chen Q., Ruedl C. Obesity retunes turnover kinetics of tissue-resident macrophages in fat. *J. Leukoc. Biol.* 2020;107(5):773–782. <https://doi.org/10.1002/JLB.1MA1219-275R>
 49. Baldini F., Fabbri R., Eberhagen C., Voci A., Portincasa P., Zischka H. et al. Adipocyte hypertrophy parallels alterations of mitochondrial status in a cell model for adipose tissue dysfunction in obesity. *Life Sci.* 2021;265:118812. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118812>
 50. Alviz L., Tebar-García D., Lopez-Rosa R., Galan-Moya E.M., Moratalla-López N., Alonso G.L. et al. Pathogenic Microenvironment from Diabetic-Obese Visceral and Subcutaneous Adipocytes Activating Differentiation of Human Healthy Preadipocytes Increases Intracellular Fat, Effect of the Apocarotenoid Crocetin. *Nutrients.* 2021;13(3):1032. <https://doi.org/10.3390/nu13031032>
 51. Zhao L., Fan M., Zhao L., Yun H., Yang Y., Wang C. et al. Fibroblast growth factor 1 ameliorates adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance via enhancing adipocyte mTORC2/Rictor signal. *J. Cell Mol. Med.* 2020;24(21):12813–12825. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15872>
 52. Theobalt N., Hofmann I., Fiedler S., Renner S., Dhom G., Feuchtinger A. et al. Unbiased analysis of obesity related, fat depot specific changes of adipocyte volumes and numbers using light sheet fluorescence microscopy. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248594>
 53. Watanabe E., Wada T., Okekawa A., Kitamura F., Komatsu G., Onogi Y. et al. Stromal cell-derived factor 1 (SDF1) attenuates platelet-derived growth factor-B (PDGF-B)-induced vascular remodeling for adipose tissue expansion in obesity. *Angiogenesis.* 2020;23(4):667–684. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09738-6>
 54. Loustau T., Coudiere E., Karkeni E., Landrier J.F., Jover B., Riva C. Murine double minute-2 mediates exercise-induced angiogenesis in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Microvasc. Res.* 2020;130:104003. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104003>
 55. Santoro A., McGraw T.E., Kahn B.B. Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. *Cell Metab.* 2021;33(4):748–757. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.019>
 56. Sobczyk K., Holecki T., Woźniak-Holecka J., Grajek M. Does Maternal Obesity Affect Preterm Birth? Documentary Cohort Study of Preterm in Firstborns-Silesia (Poland). *Children (Basel).* 2022;9(7):1007. <https://doi.org/10.3390/children9071007>
 57. Tersigni C., Neri C., D'Ippolito S., Garofalo S., Martino C., Lanzone A. et al. Impact of maternal obesity on the risk of preterm delivery: insights into pathogenic mechanisms. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022;35(16):3216–3221. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1817370>
 58. Lundborg L., Liu X., Åberg K., Sandström A., Tilden E.L., Stephansson O. et al. Association of body mass index and maternal age with first stage duration of labour. *Sci Rep.* 2021;11(1):13843. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93217-5>
 59. Menichini D., Monari F., Gemmellaro G., Petrella E., Ricchi A., Infante R. et al. Association of maternal Body Mass Index and parity on induced labor stages. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2023;75(6):512–519. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05092-8>
 60. Polónia Valente R., Santos P., Ferraz T., Montenegro N., Rodrigues T. Effect of obesity on labor duration among nulliparous women with epidural analgesia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020;33(13):2195–2201. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1543655>
 61. Khalifa E., El-Sateh A., Zeeneldin M., Abdelghany A.M., Hosni M., Abdallah A. et al. Effect of maternal BMI on labor outcomes in primigravida pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):753. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04236-z>
 62. Johnson D. Obesity may require mode of delivery to be altered. *BJOG.* 2021;128(5):907. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16526>
 63. D'Souza R., Horyn I., Pavalagantharajah S., Zaffar N., Jacob C.E. Maternal body mass index and pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2019;1(4):100041. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.100041>
 64. Wang Z.L., Geng H.Z., Zhao X.L., Zhu Q.Y., Lin J.H., Zou L. et al. Survey of related factors of maternal venous thromboembolism in nine hospitals of China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55(10):667–672. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200414-00326>
 65. He L., Liu J., Sun R., Qiu L., Tang L., Gao Y. Risk factors related to venous thromboembolism in pregnant women: a meta-analysis. *Int. Angiol.* 2024;43(3):323–330. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.24.05141-1>
 66. Blondon M., Harrington L.B., Boehlen F., Robert-Ebadi H., Righini M., Smith N.L. Pre-pregnancy BMI, delivery BMI, gestational weight gain and the risk of postpartum venous thrombosis. *Thromb. Res.* 2016;145:151–156. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.026>
 67. Linnemann B., Espinola-Klein C. Thromboembolische Erkrankungen aus angiologischer Sicht [Thromboembolic disease - the angiologist's point of view]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2023;148(14):890–898. German. <https://doi.org/10.1055/a-1825-7033>
 68. Pandor A., Tonkins M., Goodacre S., Sworn K., Clowes M., Griffin X.L. et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(7):e045672. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045672>
 69. Van Es N., Di Nisio M., Cesarman G., Kleinjan A., Otten H.M., Mahé I. et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494–1501. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.169060>
 70. Nicklas J.M., Gordon A.E., Henke P.K. Resolution of Deep Venous Thrombosis: Proposed Immune Paradigms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6):2080. <https://doi.org/10.3390/ijms21062080>
 71. Najem M.Y., Coutraud F., Lemarié C.A. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1009–1019. <https://doi.org/10.1111/jth.14759>
 72. Sheikh I., Fuller K.A., Addae-Konadu K., Dotters-Katz S.K., Varvoutis M.S. The Impact of Body Mass Index on Postpartum Infectious Morbidities and Wound Complications: A Study of Extremes. *Am. J. Perinatol.* 2024;41(3):349–354. <https://doi.org/10.1055/a-1682-2976>
 73. Robinson H.E., O'Connell C.M., Joseph K.S., McLeod N.L. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet. Gynecol.* 2005;106(6):1357–1364. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000188387.88032.41>
 74. Haque R., Keramat S.A., Rahman S.M., Mustafa M.U.R., Alam K. Association of maternal obesity with fetal and neonatal death: Evidence from South and South-East Asian countries. *PLoS One.* 2021;16(9):e0256725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256725>
 75. Lindegren L., Stuart A., Herbst A., Källén K. Relation between perinatal outcome and gestational duration in term primiparous pregnancies stratified by body mass index. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2022;101(12):1414–1421. <https://doi.org/10.1111/aogs.14465>
 76. Dinsmoor M.J., Ugwu L.G., Bailit J.L., Reddy U.M., Wapner R.J., Varner M.W. et al. Short-term neonatal outcomes of pregnancies complicated by maternal obesity. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2023;5(4):100874. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100874>
 77. Bailey E.J., Frolova A.I., López J.D., Raghuraman N., Macones G.A., Cahill A.G. Mild Neonatal Acidemia is Associated with Neonatal Morbidity at Term. *Am. J. Perinatol.* 2021;38(S 01):e155–e161. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708800>
 78. Pritchard N.L., Hiscock R., Walker S.P., Tong S., Lindquist A.C. Defining poor growth and stillbirth risk in pregnancy for infants of mothers with overweight and obesity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;229(1):59.e1–59.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.12.322>
 79. Gunes S., Sahin S., Koyuncu Arslan M., Korkmaz N., Karaca Dag O., Gokalp E. et al. Pre-pregnancy obesity and weight gain during pregnancy: impact on newborn outcomes. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05381-y>
 80. Andrews C., Monthé-Dréze C., Sacks D.A., Ma R.C.W., Tam W.H., McIntyre H.D. et al. Role of maternal glucose metabolism in the association between maternal BMI and neonatal size and adiposity. *Int. J. Obes. (Lond).* 2021;45(3):515–524. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00705-1>
 81. Mihai M., Vladut S., Sonia-Teodora L., Laura Mihaela S., Victoria N., Irina Elena M., et al. Correlation between Overweight, Obesity, Gestational Diabetes Mellitus, Adipokines (Adiponin and Adiponectin), and Adverse Pregnancy Outcomes: A Pilot Study. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(9):1544. <https://doi.org/10.3390/medicina60091544>
 82. Louwen F., Kreis N.N., Ritter A., Yuan J. Maternal obesity and

- placental function: impaired maternal-fetal axis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024;309(6):2279–2288. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07462-w>
83. Reed S.A., Ashley R., Silver G., Splaine C., Jones A.K., Pillai S.M. et al. Maternal nutrient restriction and over-feeding during gestation alter expression of key factors involved in placental development and vascularization. *J. Anim. Sci.* 2022;100(6):skac155. <https://doi.org/10.1093/jas/skac155>
 84. Barbour L.A., Farabi S.S., Friedman J.E., Hirsch N.M., Reece M.S., Van Pelt R.E. et al. Postprandial Triglycerides Predict Newborn Fat More Strongly than Glucose in Women with Obesity in Early Pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(8):1347–1356. <https://doi.org/10.1002/oby.22246>
 85. Benhalima K., De Landtsheer A., Van Crombrugge P., Moyson C., Verhaeghe J., Verlaenen H. et al. Predictors of neonatal adiposity and associations by fetal sex in women with gestational diabetes mellitus and normal glucose-tolerant women. *Acta Diabetol.* 2021;58(3):341–354. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01619-0>
 86. Aplin J.D., Myers J.E., Timms K., Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16(9):479–494. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0372-6>
 87. Kubler J.M., Clifton V.L., Moholdt T., Beetham K.S. The effects of exercise during pregnancy on placental composition: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2022;117:39–46. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.008>
 88. Bandres-Meriz J., Sanz-Cuadrado M.I., Hurtado de Mendoza I., Majali-Martinez A., Honeder S.E., Cindrova-Davies T. et al. MCM proteins are up-regulated in placentas of women with reduced insulin sensitivity. *Biosci. Rep.* 2024;44(10):BSR20240430. <https://doi.org/10.1042/BSR20240430>
 89. Parisi F., Milazzo R., Savasi V.M., Cetin I. Maternal Low-Grade Chronic Inflammation and Intrauterine Programming of Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):1732. doi: 10.3390/ijms22041732
 90. Mannar V., Boro H., Patel D., Agstam S., Dalvi M., Bundela V. Epigenetics of the Pathogenesis and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *touchREV Endocrinol.* 2023;19(1):46–53. <https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.1.46>
 91. Li R.L., Kang S. Rewriting cellular fate: epigenetic interventions in obesity and cellular programming. *Mol. Med.* 2024;30(1):169. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00944-2>
 92. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Nigro C., Oriente F., Formisano P. et al. Low-dose Bisphenol-A Promotes Epigenetic Changes at *Pparγ* Promoter in Adipose Precursor Cells. *Nutrients*. 2020;12(11):3498. <https://doi.org/10.3390/nu12113498>
 93. Lecoutre S., Pourpe C., Butruille L., Marousez L., Laborie C., Guinez C. et al. Reduced PPAR γ 2 expression in adipose tissue of male rat offspring from obese dams is associated with epigenetic modifications. *FASEB J.* 2018;32(5):2768–2778. <https://doi.org/10.1096/fj.201700997R>
 94. de Almeida M.M., Dias-Rocha C.P., Reis-Gomes C.F., Wang H., Cordeiro A., Pazos-Moura C.C. et al. Maternal high-fat diet up-regulates type-1 cannabinoid receptor with estrogen signaling changes in a sex- and depot- specific manner in white adipose tissue of adult rat offspring. *Eur. J. Nutr.* 2021;60(3):1313–1326. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02318-w>
 95. Shook L.L., Kislal S., Edlow A.G. Fetal brain and placental programming in maternal obesity: A review of human and animal model studies. *Prenat. Diagn.* 2020;40(9):1126–1137. <https://doi.org/10.1002/pd.5724>
 96. Kong L., Chen X., Gissler M., Lavebratt C. Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2020;44(10):1981–2000. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0609-4>
 97. Mitchell A.J., Dunn G.A., Sullivan E.L. The Influence of Maternal Metabolic State and Nutrition on Offspring Neurobehavioral Development: A Focus on Preclinical Models. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2022;7(5):450–460. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.11.014>
 98. Urbonaite G., Knyzeliene A., Bunn F.S., Smalskys A., Neniskyte U. The impact of maternal high-fat diet on offspring neurodevelopment. *Front. Neurosci.* 2022;16:909762. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.909762>
 99. Tong L., Kalish B.T. The impact of maternal obesity on childhood neurodevelopment. *J. Perinatol.* 2021;41(5):928–939. <https://doi.org/10.1088/s41372-020-00871-0>
 100. Kacperska M., Mizera J., Pilecki M., Pomierny-Chamioło L. The impact of excessive maternal weight on the risk of neuropsychiatric disorders in offspring-a narrative review of clinical studies. *Pharmacol. Rep.* 2024;76(3):452–462. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00598-1>

References:

1. Parretti S., Caroli A., Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:611929. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.611929>
2. Leoni M., Padilla N., Fabbri A., Della-Morte D., Ricordi C., Infante M. Mechanisms of Insulin Resistance during Pregnancy [Internet]. *Evolving Concepts in Insulin Resistance*. IntechOpen; 2022. Available on: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.107907>. Accessed: 07.05.2025.
3. De Fano M., Bartolini D., Tortoli C., Vermigli C., Malara M., Galli F. et al. Adipose Tissue Plasticity in Response to Pathophysiological Cues: A Connecting Link between Obesity and Its Associated Comorbidities. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5511. <https://doi.org/10.3390/ijms23105511>
4. Overduin TS, Page AJ, Young RL, Gatford KL. Adaptations in gastrointestinal nutrient absorption and its determinants during pregnancy in monogastric mammals: a scoping review protocol. *JBIM Evid Synth.* 2022;20(2):640–646. <https://doi.org/10.1112/JBIES-21-00025>
5. Lewandowska M, Więkowska B, Sajdak S. Pre-Pregnancy Obesity, Excessive Gestational Weight Gain, and the Risk of Pregnancy-Induced Hypertension and Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2020;9(6):1980. <https://doi.org/10.3390/jcm9061980>
6. Rodríguez-Cano AM, Calzada-Mendoza CC, Estrada-Gutierrez G, Mendoza-Ortega JA, Perichart-Perera O. Nutrients, Mitochondrial Function, and Perinatal Health. *Nutrients*. 2020;12(7):2166. <https://doi.org/10.3390/nu12072166>
7. Knight-Agarwal CR, Mellor D, Georgousopoulos EN, Krause B, Coghlan S. Maternal body mass index, smoking status and small for gestational age: an Australian retrospective cohort study. *Public Health.* 2020;185:381–385. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.05.029>
8. Wu LL, Chen YX, Guan XN, Tong JN, Wu XX, Niu JM. Associations between pre-pregnancy body mass index and occurrence and clinical features of preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2021;56(2):96–101. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200904-00691>
9. Brown J, Kapurubandara S, McGee TM. Confounding effect of ethnic diversity on booking-in body mass index and prevalence of gestational diabetes and hypertensive disorders in pregnant women in western Sydney 1997–2016. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(3):369–375. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajo.13077>
10. Vince K, Brkić M, Poljičanin T, Matijević R. Prevalence and impact of pre-pregnancy body mass index on pregnancy outcome: a cross-sectional study in Croatia. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(1):55–59. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1706157>
11. Ward MC, Agarwal A, Bish M, James R, Faulks F, Pitson J, et al. Trends in obesity and impact on obstetric outcomes in a regional hospital in Victoria, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(2):204–211. <https://doi.org/10.1111/ajo.13035>
12. Vickers MH. Early life nutrition and neuroendocrine programming. *Neuropharmacology.* 2022;205:108921. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108921>
13. Shrestha N, Ezechukwu HC, Holland OJ, Hryciw DH. Developmental programming of peripheral diseases in offspring exposed to maternal obesity during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2020;319(5):R507–R516. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00214.2020>
14. Batra V, Norman E, Morgan HL, Watkins AJ. Parental Programming of Offspring Health: The Intricate Interplay between Diet, Environment, Reproduction and Development. *Biomolecules.* 2022;12(9):1289. <https://doi.org/10.3390/biom12091289>

15. Easton ZJW, Regnault TRH. The Impact of Maternal Body Composition and Dietary Fat Consumption upon Placental Lipid Processing and Offspring Metabolic Health. *Nutrients*. 2020;12(10):3031. <https://doi.org/10.3390/nu12103031>
16. Chen Xu J, Coelho Á. Association between Body Mass Index and Gestational Weight Gain with Obstetric and Neonatal Complications in Pregnant Women with Gestational Diabetes. *Acta Med Port*. 2022;35(10):718–728. <https://doi.org/10.20344/amp.15896>
17. Chiossi G, Cuoghi Costantini R, Menichini D, Tramontano AL, Diamanti M, Facchinetti F, et al. Do maternal BMI and gestational weight gain equally affect the risk of infant hypoxic and traumatic events? *PLoS One*. 2024;19(8):e0308441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308441>
18. Reynolds LP, McLean KJ, McCarthy KL, Diniz WJS, Menezes ACB, Forchiero JC, et al. Nutritional Regulation of Embryonic Survival, Growth, and Development. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1354:63–76. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85686-1_4
19. Moreno-Mendez E, Quintero-Fabian S, Fernandez-Mejia C, Lazode-la-Vega-Monroy ML. Early-life programming of adipose tissue. *Nutr Res Rev*. 2020;33(2):244–259. <https://doi.org/10.1017/S0954422420000037>
20. Laker RC, Altıntaş A, Lillard TS, Zhang M, Connelly JJ, Sabik OL, et al. Exercise during pregnancy mitigates negative effects of parental obesity on metabolic function in adult mouse offspring. *J Appl Physiol* (1985). 2021;130(3):605–616. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00641.2020>
21. Tiwari R, Enquobahrie DA, Wander PL, Painter I, Souter V. A retrospective cohort study of race/ethnicity, pre-pregnancy weight, and pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):6388–6395. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1914573>
22. Lautredou M, Pan-Petes B, Dupré PF, Drugmanne G, Nowak E, Anouilh F, et al. Excessive gestational weight gain is an independent risk factor for gestational diabetes mellitus in singleton pregnancies: Results from a French cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;275:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.06.009>
23. Barrea L, Vetrani C, Verde L, Frias-Toral E, Garcia-Velasquez E, Ranasinghe P, et al. Gestational obesity: An unconventional endocrine disruptor for the fetus. *Biochem Pharmacol*. 2022;198:114974. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.114974>
24. Platner MH, Ackerman CM, Howland RE, Illuzzi J, Reddy UM, Bourjeily G, et al. Severe maternal morbidity and mortality during delivery hospitalization of class I, II, III, and super obese women. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(5):100420. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100420>
25. Lyu Y, Cui M, Zhang L, Zheng G, Zuo H, Xiu Q, et al. Pre-pregnancy body mass index, gestational diabetes mellitus, and gestational weight gain: individual and combined effects on fetal growth. *Front Public Health*. 2024;12:1354355. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1354355>
26. Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Dysfunction Determines Lipotoxicity and Triggers the Metabolic Syndrome: Current Challenges and Clinical Perspectives. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:231–272. https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_8
27. Porro S, Genchi VA, Cignarelli A, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F, et al. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):921–941. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01446-8>
28. Zhao JY, Zhou LJ, Ma KL, Hao R, Li M. MHO or MUO? White adipose tissue remodeling. *Obes Rev*. 2024;25(4):e13691. <https://doi.org/10.1111/obr.13691>
29. Sabaratnam R, Hansen DR, Svenningsen P. White adipose tissue mitochondrial bioenergetics in metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(6):1121–1133. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09827-z>
30. Dhokte S, Czaja K. Visceral Adipose Tissue: The Hidden Culprit for Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2024;16(7):1015. <https://doi.org/10.3390/nu16071015>
31. Jensen MD. Visceral Fat: Culprit or Canary? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(2):229–237. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.02.002>
32. Yan K, Wang X, Zhu H, Pan H, Wang L, Yang H, et al. Safflower yellow improves insulin sensitivity in high-fat diet-induced obese mice by promoting peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 expression in subcutaneous adipose tissue. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1457–1469. <https://doi.org/10.1111/jdi.13285>
33. Rawal K, Patel TP, Purohit KM, Israni K, Kataria V, Bhatt H, et al. Influence of obese phenotype on metabolic profile, inflammatory mediators and stemness of hADSC in adipose tissue. *Clin Nutr*. 2020;39(12):3829–3835. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.02.032>
34. Hall JA, Ramachandran D, Roh HC, DiSpirito JR, Belchior T, Zushin PH, et al. Obesity-Linked PPAR γ S273 Phosphorylation Promotes Insulin Resistance through Growth Differentiation Factor 3. *Cell Metab*. 2020;32(4):665–675.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.016>
35. Al-Jaber H., Mohamed N.A., Govindharajan V.K., Taha S., John J., Halim S., et al. In Vitro and In Vivo Validation of GATA-3 Suppression for Induction of Adipogenesis and Improving Insulin Sensitivity. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11142. <https://doi.org/10.3390/ijms231911142>
36. Sun K, Li X, Scherer PE. Extracellular Matrix (ECM) and Fibrosis in Adipose Tissue: Overview and Perspectives. *Compr Physiol*. 2023;13(1):4387–4407. <https://doi.org/10.1002/cphy.c220020>
37. Kojta I, Chacińska M, Błażnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305. <https://doi.org/10.3390/nu12051305>
38. Poblete JMS, Ballinger MN, Bao S, Alghothani M, Nevado JB Jr, Eubank TD, et al. Macrophage HIF-1 α mediates obesity-related adipose tissue dysfunction via interleukin-1 receptor-associated kinase M. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E689–E700. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00174.2019>
39. Reyes-Farias M, Fernández-García P, Corrales P, González L, Soria-Gondek A, Martínez E, et al. Interleukin-16 is increased in obesity and alters adipogenesis and inflammation in vitro. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1346317. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1346317>
40. Jannat Ali Pour N, Zabihi-Mahmoudabadi H, Ebrahimi R, Yekaninejad MS, Hashemnia SMR, Meshkani R, et al. Principal component analysis of adipose tissue gene expression of lipogenic and adipogenic factors in obesity. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01347-w>
41. Lee WL, Lee FK, Wang PH. Pre-pregnancy body mass index and outcome of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(5):737–738. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.05.010>
42. Wolf M, Kettle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):757–762. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01551-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01551-4)
43. Marasing IN, Idris I, Sunarno I, Arifuddin S, Sinrang AW, Bahar B. Comparison of nitric oxide levels, roll over test value, and body mass index in preeclampsia and normotension. *Gac Sanit*. 2021;35 Suppl 2:S306–S309. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.041>
44. Serrano NC, Guio E, Becerra-Bayona SM, Quintero-Lesmes DC, Bautista-Niño PK, Colmenares-Mejía C, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and pre-eclampsia: large-scale evidence from the GenPE case-control study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(5):381–387. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1747110>
45. da Costa Fernandes CJ, da Cruz Rodrigues KC, de Melo DG, de Campos TDP, Dos Santos Canciglieri R, Simabuco FM, et al. Short-term strength exercise reduces the macrophage M1/M2 ratio in white adipose tissue of obese animals. *Life Sci*. 2023;329:121916. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121916>
46. Chattopadhyay D, Das S, Guria S, Basu S, Mukherjee S. Fetuin-A regulates adipose tissue macrophage content and activation in insulin resistant mice through MCP-1 and iNOS: involvement of IFN γ -JAK2-STAT1 pathway. *Biochem J*. 2021;478(22):4027–4043. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210442>
47. Girón-Ulloa A, González-Domínguez E, Klimek RS, Patiño-Martínez E, Vargas-Ayala G, Segovia-Gamboa NC, et al. Specific macrophage subsets accumulate in human subcutaneous and omental fat depots during obesity. *Immunol Cell Biol*. 2020;98(10):868–882. <https://doi.org/10.1111/imcb.12380>
48. Chen Q, Ruedl C. Obesity retunes turnover kinetics of tissue-resident macrophages in fat. *J Leukoc Biol*. 2020;107(5):773–782. <https://doi.org/10.1002/JLB.1MA1219-275R>
49. Baldini F, Fabbri R, Eberhagen C, Voci A, Portincasa P, Zischka H, et

- al. Adipocyte hypertrophy parallels alterations of mitochondrial status in a cell model for adipose tissue dysfunction in obesity. *Life Sci.* 2021;265:118812. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118812>
50. Alviz L, Tebar-García D, Lopez-Rosa R, Galan-Moya EM, Moratala-López N, Alonso GL, et al. Pathogenic Microenvironment from Diabetic-Obese Visceral and Subcutaneous Adipocytes Activating Differentiation of Human Healthy Preadipocytes Increases Intracellular Fat, Effect of the Apocarotenoid Crocetin. *Nutrients.* 2021;13(3):1032. <https://doi.org/10.3390/nu13031032>
51. Zhao L, Fan M, Zhao L, Yun H, Yang Y, Wang C, et al. Fibroblast growth factor 1 ameliorates adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance via enhancing adipocyte mTORC2/Rictor signal. *J Cell Mol Med.* 2020;24(21):12813–12825. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15872>
52. Theobalt N, Hofmann I, Fiedler S, Renner S, Dhom G, Feuchtinger A, et al. Unbiased analysis of obesity related, fat depot specific changes of adipocyte volumes and numbers using light sheet fluorescence microscopy. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248594>
53. Watanabe E, Wada T, Okekawa A, Kitamura F, Komatsu G, Onogi Y, et al. Stromal cell-derived factor 1 (SDF1) attenuates platelet-derived growth factor-B (PDGF-B)-induced vascular remodeling for adipose tissue expansion in obesity. *Angiogenesis.* 2020;23(4):667–684. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09738-6>
54. Loustau T, Coudiere E, Karkeni E, Landrier JF, Jover B, Riva C. Murine double minute-2 mediates exercise-induced angiogenesis in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Microvasc Res.* 2020;130:104003. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104003>
55. Santoro A, McGraw TE, Kahn BB. Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. *Cell Metab.* 2021;33(4):748–757. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.019>
56. Sobczyk K, Holecki T, Woźniak-Holecka J, Grajek M. Does Maternal Obesity Affect Preterm Birth? Documentary Cohort Study of Preterm in Firstborns-Silesia (Poland). *Children (Basel).* 2022;9(7):1007. <https://doi.org/10.3390/children9071007>
57. Tersigni C, Neri C, D'Ippolito S, Garofalo S, Martino C, Lanzzone A, et al. Impact of maternal obesity on the risk of preterm delivery: insights into pathogenic mechanisms. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(16):3216–3221. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1817370>
58. Lundborg L, Liu X, Åberg K, Sandström A, Tilden EL, Stephansson O, et al. Association of body mass index and maternal age with first stage duration of labour. *Sci Rep.* 2021;11(1):13843. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93217-5>
59. Menichini D, Monari F, Gemmellaro G, Petrella E, Ricchi A, Infante R, et al. Association of maternal Body Mass Index and parity on induced labor stages. *Minerva Obstet Gynecol.* 2023;75(6):512–519. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05092-8>
60. Polónia Valente R, Santos P, Ferraz T, Montenegro N, Rodrigues T. Effect of obesity on labor duration among nulliparous women with epidural analgesia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(13):2195–2201. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1543655>
61. Khalifa E., El-Sateh A., Zeeneldin M., Abdelghany A.M., Hosni M., Abdallah A. et al. Effect of maternal BMI on labor outcomes in primigravida pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):753. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04236-z>
62. Johnson D. Obesity may require mode of delivery to be altered. *BJOG.* 2021;128(5):907. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16526>
63. D'Souza R, Horyn I, Pavalagantharajah S, Zaffar N, Jacob CE. Maternal body mass index and pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2019;1(4):100041. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.100041>
64. Wang ZL, Geng HZ, Zhao XL, Zhu QY, Lin JH, Zou L, et al. Survey of related factors of maternal venous thromboembolism in nine hospitals of China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55(10):667–672. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200414-00326>
65. He L, Liu J, Sun R, Qiu L, Tang L, Gao Y. Risk factors related to venous thromboembolism in pregnant women: a meta-analysis. *Int Angiol.* 2024;43(3):323–330. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.24.05141-1>
66. Blondon M, Harrington LB, Boehlen F, Robert-Edadi H, Righini M, Smith NL. Pre-pregnancy BMI, delivery BMI, gestational weight gain and the risk of postpartum venous thrombosis. *Thromb Res.* 2016;145:151–156. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.026>
67. Linnemann B, Espinola-Klein C. Thromboembolische Erkrankungen aus angiologischer Sicht [Thromboembolic disease - the angiologist's point of view]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2023;148(14):890–898. German. <https://doi.org/10.1055/a-1825-7033>
68. Pandor A, Tonkins M, Goodacre S, Sworn K, Clowes M, Griffin XL et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(7):e045672. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045672>
69. Van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494–1501. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.169060>
70. Nicklas JM, Gordon AE, Henke PK. Resolution of Deep Venous Thrombosis: Proposed Immune Paradigms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2080. <https://doi.org/10.3390/ijms21062080>
71. Najem MY, Couturaud F, Lemarié CA. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1009–1019. <https://doi.org/10.1111/jth.14759>
72. Sheikh I, Fuller KA, Addae-Konadu K, Dotters-Katz SK, Varvoutis MS. The Impact of Body Mass Index on Postpartum Infectious Morbidities and Wound Complications: A Study of Extremes. *Am J Perinatol.* 2024;41(3):349–354. <https://doi.org/10.1055/a-1682-2976>
73. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1357–1364. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000188387.88032.41>
74. Haque R, Keramat SA, Rahman S.M, Mustafa MUR, Alam K. Association of maternal obesity with fetal and neonatal death: Evidence from South and South-East Asian countries. *PLoS One.* 2021;16(9):e0256725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256725>
75. Lindegren L, Stuart A, Herbst A, Källén K. Relation between perinatal outcome and gestational duration in term primiparous pregnancies stratified by body mass index. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(12):1414–1421. <https://doi.org/10.1111/aogs.14465>
76. Dinsmoor MJ, Ugwu LG, Bailit JL, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al. Short-term neonatal outcomes of pregnancies complicated by maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(4):100874. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100874>
77. Bailey EJ, Frolova AI, López JD, Raghuraman N, Macones GA, Cahill AG. Mild Neonatal Acidemia is Associated with Neonatal Morbidity at Term. *Am J Perinatol.* 2021;38(S 01):e155–e161. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708800>
78. Pritchard NL, Hiscock R, Walker SP, Tong S, Lindquist AC. Defining poor growth and stillbirth risk in pregnancy for infants of mothers with overweight and obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(1):59.e1–59.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.12.322>
79. Gunes S, Sahin S, Koyuncu Arslan M, Korkmaz N, Karaca Dag O, Gokalp E, et al. Pre-pregnancy obesity and weight gain during pregnancy: impact on newborn outcomes. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05381-y>
80. Andrews C, Monthe-Drèze C, Sacks DA, Ma RCW, Tam WH, McIntyre HD, et al. Role of maternal glucose metabolism in the association between maternal BMI and neonatal size and adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(3):515–524. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00705-1>
81. Mihai M, Vladut S, Sonia-Teodora L, Laura Mihaela S, Victoria N, Irina Elena M, et al. Correlation between Overweight, Obesity, Gestational Diabetes Mellitus, Adipokines (Adipolin and Adiponectin), and Adverse Pregnancy Outcomes: A Pilot Study. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(9):1544. <https://doi.org/10.3390/medicina60091544>
82. Louwen F, Kreis NN, Ritter A, Yuan J. Maternal obesity and placental function: impaired maternal-fetal axis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(6):2279–2288. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07462-w>
83. Reed SA, Ashley R, Silver G, Splaine C, Jones AK, Pillai SM, et al. Maternal nutrient restriction and over-feeding during gestation alter expression of key factors involved in placental development and vascularization. *J Anim Sci.* 2022;100(6):skac155. <https://doi.org/10.1093/jas/skac155>

84. Barbour LA, Farabi SS, Friedman JE, Hirsch NM, Reece MS, Van Pelt RE, et al. Postprandial Triglycerides Predict Newborn Fat More Strongly than Glucose in Women with Obesity in Early Pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(8):1347–1356. <https://doi.org/10.1002/oby.22246>
85. Benhalima K, De Landtsheer A, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Verlaenen H, et al. Predictors of neonatal adiposity and associations by fetal sex in women with gestational diabetes mellitus and normal glucose-tolerant women. *Acta Diabetol*. 2021;58(3):341–354. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01619-0>
86. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(9):479–494. doi: 10.1038/s41574-020-0372-6
87. Kubler JM, Clifton VL, Moholdt T, Beetham KS. The effects of exercise during pregnancy on placental composition: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2022;117:39–46. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.008>
88. Bandres-Meriz J, Sanz-Cuadrado MI, Hurtado de Mendoza I, Majali-Martinez A, Honeder SE, Cindrova-Davies T, et al. MCM proteins are up-regulated in placentas of women with reduced insulin sensitivity. *Biosci Rep*. 2024;44(10):BSR20240430. <https://doi.org/10.1042/BSR20240430>
89. Parisi F, Milazzo R, Savasi VM, Cetin I. Maternal Low-Grade Chronic Inflammation and Intrauterine Programming of Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1732. doi: 10.3390/ijms22041732
90. Mannar V, Boro H, Patel D, Agstam S, Dalvi M, Bundela V. Epigenetics of the Pathogenesis and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *touchREV Endocrinol*. 2023;19(1):46–53. <https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.1.46>
91. Li R, Kang S. Rewriting cellular fate: epigenetic interventions in obesity and cellular programming. *Mol Med*. 2024;30(1):169. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00944-2>
92. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Nigro C, Oriente F, Formisano P, et al. Low-dose Bisphenol-A Promotes Epigenetic Changes at Pparγ Promoter in Adipose Precursor Cells. *Nutrients*. 2020;12(11):3498. <https://doi.org/10.3390/nu12113498>
93. Lecoutre S, Pourpe C, Butruille L, Marouze L, Laborie C, Guinez C, et al. Reduced PPARγ2 expression in adipose tissue of male rat offspring from obese dams is associated with epigenetic modifications. *FASEB J*. 2018;32(5):2768–2778. <https://doi.org/10.1096/fj.201700997R>
94. de Almeida MM, Dias-Rocha CP, Reis-Gomes CF, Wang H, Cordeiro A, Pazos-Moura CC, et al. Maternal high-fat diet up-regulates type-1 cannabinoid receptor with estrogen signaling changes in a sex- and depot-specific manner in white adipose tissue of adult rat offspring. *Eur J Nutr*. 2021;60(3):1313–1326. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02318-w>
95. Shook LL, Kislal S, Edlow AG. Fetal brain and placental programming in maternal obesity: A review of human and animal model studies. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1126–1137. <https://doi.org/10.1002/pd.5724>
96. Kong L, Chen X, Gissler M, Lavebratt C. Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(10):1981–2000. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0609-4>
97. Mitchell AJ, Dunn GA, Sullivan EL. The Influence of Maternal Metabolic State and Nutrition on Offspring Neurobehavioral Development: A Focus on Preclinical Models. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(5):450–460. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.11.014>
98. Urbonaite G, Knyzeliene A, Bunn FS, Smalskys A, Neniskyte U. The impact of maternal high-fat diet on offspring neurodevelopment. *Front Neurosci*. 2022;16:909762. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.909762>
99. Tong L, Kalish BT. The impact of maternal obesity on childhood neurodevelopment. *J Perinatol*. 2021;41(5):928–939. <https://doi.org/10.1088/s41372-020-00871-0>
100. Kacperska M., Mizera J., Pilecki M., Pomierny-Chamioło L. The impact of excessive maternal weight on the risk of neuropsychiatric disorders in offspring—a narrative review of clinical studies. *Pharmacol Rep*. 2024;76(3):452–462. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00598-1>

Сведения об авторах

Гуленкова Кристина Артуровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». **ORCID:** 0000-0003-1362-2979

Оразмурад Агамурад Акмамедович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». **ORCID:** 0000-0003-0145-6934

Муковникова Екатерина Васильевна ✉, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». **ORCID:** 0000-0001-9646-0154

Хамошина Марина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». **ORCID:** 0000-0003-1940-4534

Authors

Dr. Kristina A. Gulenkova, MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. **ORCID:** 0000-0003-1362-2979

Prof. Agamurad A. Orazmuradov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. **ORCID:** 0000-0003-0145-6934

Dr. Ekaterina V. Mukovnikova ✉, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. **ORCID:** 0000-0001-9646-0154

Prof. Marina B. Khamoshina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. **ORCID:** 0000-0003-1940-4534

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616.12-005.4-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-82-95>

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

ДЕРИШЕВА Д.А.¹ ✉, ЯХОНТОВ Д.А.¹, ЛУКИНОВ В.Л.²¹Новосибирский государственный медицинский университет, пр-т Красный, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия²Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т академика Лаврентьева, д. 6, г. Новосибирск, 630090, Россия

Основные положения

Результаты исследования демонстрируют, что прогрессирование ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших COVID-19, связано с комплексом факторов, включая длительность стенокардии, метаболические нарушения, почечную дисфункцию, системное воспаление и структурные изменения миокарда (диастолическая дисфункция, снижение ФВ ЛЖ). Выявленные предикторы, такие как гемодинамическое поражение коронарных артерий, мультифокальный атеросклероз и перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, подчеркивают важность системного подхода к ведению таких пациентов.

Резюме

Цель. Оценить особенности течения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от времени ее дебюта в контексте перенесенной COVID-19 и определить предикторы прогрессирования заболевания в постковидном периоде. **Материалы и методы.** В исследование включен 431 пациент со стабильной ИБС, перенесший подтвержденную COVID-19 инфекцию с 2020 по 2023 гг., за 3 месяца и более до исследования. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от времени дебюта ИБС: в 1-ю группу вошли 198 больных, у которых ИБС была впервые диагностирована в постковидном периоде, во 2-ю группу – 233 больных с ИБС, диагностированной до перенесенной COVID-19 инфекции. В исследовании использовались клинико-лабораторные методы диагностики, включая показатели липидного профиля (уровень аполипопротеинов А1 (апо А1), В (апо В), липопротеина (а) (Лп(а)), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), стимулирующего фактора роста (ST2), а также коронароангиография. Для выявления предикторов прогрессирования ИБС на основании комплексного анализа клинических данных использован метод логистической регрессии. **Результаты.** Пациенты 2-й группы были старше (медиана возраста 62 vs 61 лет, $p = 0,009$), имели больший индекс массы тела (ИМТ) (31,02 vs. 28,73 кг/м², $p < 0,001$) и более длительный анамнез артериальной гипертензии (15 vs. 9,5 лет, $p < 0,001$). Течение COVID-19 во 2-й группе характеризовалось большей тяжестью: статистически чаще требовалась госпитализация (50,2% vs. 37,8%, $p = 0,012$) и преобладала среднетяжелая степень SARS CoV-2 в остром периоде (58,7% vs. 45,9%, $p < 0,009$). Также во 2-й группе преобладали пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (51,0% vs. 26,7%,

$p < 0,001$) и гемодинамически значимым поражением коронарных артерий (86,2% vs. 67,6%, $p < 0,001$). В то же время неизменные коронарные артерии чаще встречались у пациентов 1-й группы (8,5% vs. 7,2%, $p = 0,003$), что может указывать на роль микрососудистого повреждения в патогенезе ИБС в постковидном периоде. Распространенность мультифокального атеросклероза была высокой в обеих группах (75,7% vs. 79,8%, $p = 0,351$). ХСН с умеренно сниженной ФВ значимо чаще выявлялась во 2-й группе больных (10,7% vs. 5,0%, $p = 0,034$), тогда как ХСН с сохраненной ФВ преобладала в 1-й группе (94,9% vs. 89,2%, $p = 0,034$). ФВ ЛЖ и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) были статистически ниже во 2-й группе (60% vs. 62%, $p = 0,007$) и (63,0 мл/мин/1,73 м² vs. 67,5 мл/мин/1,73 м², $p < 0,001$) соответственно. Лабораторные показатели также демонстрировали различия: показатели триглицеридов, Лп(а), апоВ, мочевой кислоты и цистатина С были значимо выше во 2-й группе ($p < 0,05$). Многофакторный анализ выявил значимые предикторы прогрессирования ИБС в постковидном периоде, к которым отнесены длительность стенокардии $> 2,5$ лет, ИМТ $> 29,66$ кг/м², перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени, Лп(а) $> 317,6$ мг/дл и NT-proBNP $> 161,04$ пг/мл. **Заключение.** Результаты исследования подчеркивают значимость временного фактора дебюта ИБС у пациентов, перенесших COVID-19 инфекцию, что требует дифференцированного подхода к стратегии их ведения для прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфекция SARS-CoV-2, мультифокальный атеросклероз, апо А1, апо В, Лп(а), постковидный период, системный атеросклероз, метаболические нарушения, предикторы прогрессирования ИБС

Корреспонденцию адресовать:

Деришева Дарья Александровна, 630091, Россия, г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52, E-mail: one.d@mail.ru
© Деришева Д. А. и др.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования и формы первичной документации утверждены комиссией по медицинской этике при Новосибирском государственном медицинском университете №149 от 20.12.2022 года с выводом о соответствии работы современным требованиям биоэтики и морально-этических норм. Все пациенты

подписали согласие на участие в исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Деришева Д.А., Яхонтов Д.А., Лукинов В.Л. Предикторы прогрессирования стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):82-95. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-82-95>

Поступила:

04.04.2025

Поступила после доработки:

22.05.2025

Принята в печать:

30.05.2025

Дата печати:

30.06.2025

Сокращения

ИБС – ишемическая болезнь сердца
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция
SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2
ИМТ – индекс массы тела
апо А1, апо В – аполипопротеины А1, В

Лп(а) – липопротеин (а)
Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ST2 – стимулирующий фактор роста
СРБ – С-реактивный белок
САД – систолическое артериальное давление
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
HbA1c – гликированный гемоглобин

ORIGINAL RESEARCH
CARDIOLOGY

PREDICTORS OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE PROGRESSION IN THE POST-COVID PERIOD

DARIA A. DERISHEVA¹ ✉, DAVYD A. YAKHONTOV¹, VITALIY L. LUKINOV²¹Novosibirsk State Medical University, Krasnyi Prospekt, 52, Novosibirsk, 630091, Russia²Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Akademika Lavrentieva Prospekt, 6, Novosibirsk, 630090, Russia

HIGHLIGHTS

The results of this study demonstrate that the progression of coronary artery disease in patients with past medical history of COVID-19 is associated with a complex interplay of factors, including angina duration, metabolic disorders, renal dysfunction, systemic inflammation, and chronic heart failure. Identified predictors, such as hemodynamically significant coronary artery lesions, peripheral atherosclerosis, and moderate COVID-19 severity, highlight the importance of a comprehensive approach to managing these patients.

Abstract

Aim. To evaluate the clinical course of stable coronary artery disease (CAD) depending on the timing of disease onset in relation to COVID-19 infection, and to identify predictors of disease progression during the post-COVID period. **Materials and Methods.** This study included 431 patients with stable CAD who had a confirmed history of COVID-19 between 2020 and 2023, with a minimum of 3 months between infection and enrollment. Patients were divided into two groups based on the timing of CAD diagnosis: patients diagnosed with CAD in the post-COVID period ($n = 198$, post-COVID-CAD) and patients diagnosed with CAD before their COVID-19 infection ($n = 233$, pre-COVID-CAD). We further evaluated clinical and laboratory parameters, including lipid profile (apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein(a)), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), ST2, and coronary angiography. Logistic regression analysis was used to identify predictors of CAD progression. **Results.** Patients with pre-COVID-CAD were older (median age 62 vs. 61 years, $p = 0.009$), had a higher body mass index (BMI: 31.02 vs. 28.73 kg/m², $p < 0.001$), and a longer history of arterial hypertension (15 vs. 9.5 years, $p < 0.001$). COVID-19 was more severe in patients with pre-COVID-CAD, with a higher hospitalization rate (50.2% vs. 37.8%, $p = 0.012$) and more frequent moderate cases during the acute phase (58.7% vs. 45.9%, $p < 0.009$). Patients with pre-COVID-CAD also had a higher prevalence of prior myocardial infarction (51.0% vs. 26.7%, $p < 0.001$) and hemodynamically significant coronary artery lesions (86.2% vs. 67.6%, $p <$

0.001). Conversely, normal coronary arteries were more often observed in patients with post-COVID-CAD (8.5% vs. 7.2%, $p = 0.003$), possibly indicating microvascular involvement in post-COVID-CAD pathogenesis. Multifocal atherosclerosis was prevalent in both groups (75.7% vs. 79.8%, $p = 0.351$). Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) was more common in patients with pre-COVID-CAD (10.7% vs. 5.0%, $p = 0.034$), whereas heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) predominated in patients with post-COVID-CAD (94.9% vs. 89.2%, $p = 0.034$). Left ventricular ejection fraction and glomerular filtration rate were significantly lower in patients with pre-COVID-CAD (60% vs. 62%, $p = 0.007$; 63.0 vs. 67.5 mL/min/1.73 m², $p < 0.001$, respectively). Laboratory indicators such as triglycerides, Lp(a), apoB, uric acid, and cystatin C were significantly elevated in patients with pre-COVID-CAD ($p < 0.05$). Multivariate analysis identified the following significant predictors of CAD progression in the post-COVID period: angina duration > 2.5 years, BMI > 29.66 kg/m², a history of moderate COVID-19, Lp(a) > 317.6 mg/dL, and NT-proBNP > 161.04 pg/mL. **Conclusion.** The timing of CAD onset in relation to COVID-19 significantly influences the disease course, emphasizing the need for a differentiated management strategy in post-COVID patients to predict CAD progression.

Keywords: coronary artery disease, SARS-CoV-2 infection, peripheral atherosclerosis, apoA1, apoB, lipoprotein(a), post-COVID period, systemic atherosclerosis, metabolic disorders, predictors of CAD progression

Corresponding author:

Dr. **Daria D. Derisheva**, Krasnyi Prospekt, 52, Novosibirsk, 630091, Russia, E-mail: one.d@mail.ru

© Daria A. Derisheva, et al.

Ethics Statement. The research protocol and primary documentation forms were approved by the Local Bioethics Committee at Novosibirsk State Medical University (NSMU), Ministry of Health of Russia (Protocol #149, dated 20.12.2022), with a conclusion confirming compliance with modern

bioethical standards and moral-ethical norms. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov, Vitaliy L. Lukinov. Predictors of stable coronary artery disease progression in the post-COVID period. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):82-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-82-95>

Received:

04.04.2025

Received in revised form:

22.05.2025

Accepted:

31.05.2025

Published:

30.06.2025

Введение

Высокая смертность и неблагоприятные исходы, связанные с поражением миокарда во время острой фазы COVID-19, вызвали интерес у исследовательских сообществ к изучению долгосрочных последствий заражения SARS-CoV-2 для сердечно-сосудистой системы [1,2]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что COVID-19 может усугублять течение хронических заболеваний, включая стабильную ИБС, за счет прямого повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции, активации воспалительных процессов и тромботических осложнений [3,4]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения, такие как аритмии, ишемические и тромботические события, часто наблюдаются у пациентов после перенесенного COVID-19. Сходство кардиометаболического профиля COVID-19 и ССЗ позволяет предположить, что COVID-19 может способствовать обострению ИБС и декомпенсации сердечной недостаточности (СН). Это объясняет высокую частоту инфаркта миокарда 2-го типа у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [12], а также увеличение числа случаев впервые выявленных ССЗ [13].

Среди потенциальных механизмов, способствующих этим процессам выделяют дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) [14], эндотелиальную дисфункцию [15, 16] и повреждение почек [17]. Дисбаланс РАС играет ключевую роль в патофизиологии острой фазы инфекции, однако уровни ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) в сыворотке крови и препараты, влияющие на ось РАС, не оказывают значимого влияния на тяжесть или проявления COVID-19 [6]. Крупные ретроспективные когортные исследования подтверждают увеличение частоты новых случаев ССЗ после COVID-19. В работе Al-Aly et al. [7], включавшей 73 435 пациентов (медиана возраста 61 год, 88% мужчин), не госпитализированных и получавших медицинскую помощь, был выявлен повышенный риск смерти, а также сердечно-сосудистых и метаболических осложнений в течение 30 дней после инфицирования. Исследование, проведенное в Великобритании с участием 47 780 госпитализированных пациентов с COVID-19 (средний возраст 65 лет, 55% мужчин), показало, что диагноз COVID-19 ассоциирован с трёхкратным увеличением риска серьёзных сердечно-сосудистых событий в течение 4 месяцев после заболевания, по сравне-

нию с контрольной группой, не подвергавшейся госпитализации [8]. В постковидном периоде у пациентов с ИБС наблюдается повышенный риск прогрессирования заболевания, что проявляется увеличением частоты острых коронарных синдромов, декомпенсацией СН и другими неблагоприятными исходами [5]. До 1/3 пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеют в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС [9, 10]. Наличие сопутствующей кардиологической патологии обычно связано с повышенной внутрибольничной смертностью, более высоким риском тромбоэмболии и увеличением частоты септического шока [11]. Однако механизмы, лежащие в основе ухудшения течения стабильной ИБС после перенесенной COVID-19, остаются недостаточно изученными. Результаты систематического обзора и метаанализа, охватившего когорту из почти 10 миллионов человек, свидетельствуют о значительном увеличении риска развития ИБС у пациентов с длительным течением COVID-19. Совокупный относительный риск возникновения ИБС у данной категории пациентов был в 1,61 раза выше (95% доверительный интервал: 1,13–2,31), по сравнению с лицами, не переносившими COVID-19. При этом абсолютная разница в риске между группами составила 0,22% (95% ДИ: –0,06, 0,50) [19]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения долгосрочных кардиоваскулярных последствий COVID-19 и разработки стратегий для своевременной диагностики и профилактики осложнений у больных ИБС в постковидном периоде.

Цель исследования

Оценить особенности течения стабильной ИБС в зависимости от времени ее дебюта в контексте перенесенной COVID-19 и определить предикторы прогрессирования заболевания в постковидном периоде.

Материалы и методы

В исследование включен 431 пациент с диагностированной стабильной ИБС, перенесший подтвержденную COVID-19 инфекцию с 2020 по 2023 гг., более 3 месяцев до начала исследования. Все пациенты находились на лечении в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Критерии включения: диагноз стабильной ИБС I–III ФК, возраст 40–70 лет, лабораторно под-

твержденная SARS-CoV-2 инфекция давно-стью более 12 недель, наличие подписанного информированного согласия. Критерии невключения: признаки острого периода COVID-19 на момент включения, перенесенный острый коронарный синдром менее 6 месяцев назад, ХСН IV ФК (NYHA), наличие имплантированного электрокардиостимулятора, обострение хронических заболеваний, морбидное ожирение, активные онкологические заболевания. Выполнено обсервационное исследование с целью оценки анамнестических, клинических и лабораторных показателей у больных стабильной ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде ($n = 198$; 1-я группа), в сравнении с больными, перенесшими документированную инфекцию COVID-19 давно-стью более 12 недель с диагностированной стабильной ИБС до перенесенной инфекции ($n = 233$; 2-я группа). Основными причинами госпитализации пациентов были: потребность в плановых интервенционных вмешательствах, несмотря на стабильное течение заболевания, а также нестабильность артериального давления, требующая коррекции терапии, и наличие ХСН III ФК (NYHA). Диагностика ИБС в обеих группах основывалась на данных клинической картины, ЭКГ, эхокардиографии, и коронароангиографии. В рамках настоящего исследования под прогрессированием стабильной ИБС понималось: нарастание клинико-инструментальных и ангиографических признаков ишемии: увеличение ФК стенокардии напряжения, снижение толерантности к нагрузке, углубление ишемических изменений на ЭКГ, ухудшение локальной сократимости миокарда, снижение ФВ ЛЖ, появление новых или расширение существующих коронарных стенозов, а также рестенозирование в ранее пролеченных сегментах. Подход к определению прогрессирования был стандартизирован и идентичен для обеих когорт. Биохимический анализ крови был выполнен с использованием стандартных методов. Концентрацию АпоВ и АпоА1, в сыворотке крови определяли методом иммунотурбидиметрии с применением тест-системы АО «Вектор-Бест» (Россия). Высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), ST2, цистатина С, Nt-proBNP определяли с помощью тест-системы ELISA (АО «Вектор-Бест», Россия). Липопротеин (а) в сыворотке крови определяли с использованием набора AssayMax Human Lp(a) ELISA. Ориентиром были нормативные зна-

чения, представленные в инструкции к набору для Сэндвич-ИФА 70-180 мкг/мл. Всем пациентам проводилась коронарная ангиография (КАГ) на аппарате INNOVA 3100. В большинстве случаев использовался трансрадиальный, а в случаях технических затруднений – трансфеморальный доступ. В одну съемку вводилось 5-8 мл контрастного вещества. Для адекватной визуализации всех сегментов левой коронарной артерии осуществлялось не менее шести проекций, в то время как для правой коронарной артерии выполнялось не менее трех проекций. Для статистической обработки данных использовалась IDE RStudio (версия 2024.12.0 Build 467) и R (версия 4.4.2 (2024-10-31)). Нормальность и сопоставимость отклонений в сравниваемых группах у непрерывных переменных проверялась критерием Шапиро-Уилка и F-критерием Фишера соответственно. Непрерывные переменные описываются в виде медиан и интерквартильных интервалов (медиана (Me) [Q25; Q75]); категориальные и бинарные переменные – количеством событий и частотами (n (%)). Непрерывные переменные сравнивались U-критерием Манна-Уитни, бинарные и категориальные переменные – точным критерием Фишера. Для сравнения использовались только двусторонние критерии. Логистической регрессией определялись предикторы прогрессирования стабильной ИБС. У многофакторной модели методом ROC-анализа определялся порог риска, максимизирующий показатель Юдена для найденного порога риска. Рассчитывались прогностические характеристики с 95% ДИ, тестом Хосмера-Лемешова исследовалась согласованность модели. Критический уровень значимости полагали равным 0.05, т.е. нулевые гипотезы отвергались при $p < 0.05$.

Результаты

Обе группы характеризовались преобладанием мужчин, однако пациенты 2-й группы были статистически значимо старше (Me возраста 62 [57; 66] vs 61 лет [55; 65], $p = 0,009$) и имели значимо более высокий ИМТ – Me 31,02 кг/м² [27,97; 34,94] против 28,73 кг/м² [25,86; 32,28] в 1-й группе ($p < 0,001$). Течение COVID-19 в группах также различалось: пациентам 2-й группы статистически чаще требовалось стационарное лечение в остром периоде инфекционного процесса (50,2% vs. 37,8%, $p = 0,012$), они статистически чаще имели среднетяжелую степень заболевания

(58,7% vs. 45,9%, $p < 0,009$). Распространенность АГ была сопоставимой в обеих группах (98,4% и 98,7%, $p = 0,706$), однако дли-

тельность АГ была значимо больше во 2-й группе (Ме 15 [8; 25] vs. 9,5 лет [4; 19,25], $p < 0,001$).

Таблица 1.
Клиническая характеристика больных стабильной ИБС в постковидном периоде

Table 1.
Clinicopathological features of patients diagnosed with coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period ($n = 198$, post-COVID-CAD) and patients diagnosed with CAD before their COVID-19 infection ($n = 233$, pre-COVID-CAD)

Переменная Parameter		1-я группа Post-COVID-CAD ($n = 198$) Me [Q1; Q3]	2-я группа Pre-COVID-CAD ($n = 233$) Me [Q1; Q3]	p
Пол (мужской), n (%) Male gender, n (%)		119 (60%)	156 (67%)	0,159
Возраст, лет Ме [Q1; Q3] Age, years, Me [Q1; Q3]		61,00 [55,00;65,00]	62,00 [57,00;66,00]	0.009*
Курящие, n (%) Smokers, n (%)		63 (31,8%)	58 (24,8%)	0,132
ИМТ, кг/м ² Ме [Q1; Q3] BMI, kg/m ² , Me [Q1; Q3]		28.73 [25.86;32.28]	31.02 [27.97;34.94]	<0.001*
Стационарное лечение в остром периоде COVID-19, n (%) Hospital admission during the acute phase of COVID-19, n (%)		75 (37,8%)	117 (50,2%)	0.012*
Среднетяжелая степень течения COVID-19 Moderate severity of COVID-19, n (%)		91 (45,9%)	137 (58,7%)	<0.009*
Артериальная гипертензия (АГ), n (%) Arterial hypertension (AH), n (%)		192 (98,4%)	230 (98,7%)	0,706
Целевой уровень АД достигнут, n (%) Target blood pressure level achieved, n (%)		115 (58,0%)	123 (52,7%)	0,708
Длительность АГ, лет, Ме [Q1; Q3] Duration of arterial hypertension, years, Me [Q1; Q3]		9.50 [4.00;19.25]	15.00 [8.00;25.00]	<0.001*
Стенокардия напряжения Angina pectoris	ФК I, n (%) Functional class I, n (%)	54 (27,2%)	37 (15,8%)	0,004*
	ФК II, n (%) Functional class II, n (%)	85 (42,9%)	114 (48,9%)	0,245
	ФК III, n (%) Functional class III, n (%)	54 (27,2%)	80 (34,3%)	0,119
Длительность стенокардии, лет Me [Q25; Q75] Duration of angina pectoris, years, Me [Q25; Q75]		1.00 [0.50;00]	7.00 [4.00;11.00]	<0.001*
Постинфарктный кардиосклероз, n (%) Cardiac fibrosis, n (%)		53 (26,7%)	119 (51,0%)	<0.001*
Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, n (%) [95%ДИ] Hemodynamically significant coronary artery stenosis, n (%) [95% CI]		134 (67,6%) [61%; 74%]	201 (86,2%) [81%; 90%]	<0,001*
Неизмененные коронарные артерии, n (%) [95%ДИ] Non-significant coronary artery stenosis, n (%) [95% CI]		17 (8,5%) [5%; 13%]	17 (7,2%) [5%; 13%]	0.003*
МФА с поражением 2 артериальных бассейнов, n (%) Peripheral atherosclerosis with involvement of ≥ 2 arterial territories, n (%)		150 (75,7%)	186 (79,8%)	0,351

ИММЛЖ, мужчины, г/м ² , МЕ [Q1; Q3] Left ventricular mass index (LVMI), men, g/m ² , Me [Q1; Q3]	128,7 [106,9;147,0]	131,8 [114,4;153,9]	0,225
ИММЛЖ, женщины, г/м ² , МЕ [Q1; Q3] Left ventricular mass index (LVMI), women, g/m ² , Me [Q1; Q3]	115,2 [10,5;143,0]	124,3 [109,0;146,3]	0.150
Фракция выброса левого желудочка, %, МЕ [Q1; Q3] Left ventricular ejection fraction (LVEF), %, Me [Q1; Q3]	62,00 [58,00; 66,00]	60,0 [55,00; 64,00]	0,007*
Чрескожное коронарное вмешательство в прошлом, n (%) Past medical history of percutaneous coronary intervention (PCI), n (%)	24 (12,1%)	122 (52,3%)	<0,001*
Фибрилляция предсердий, n (%)/ Atrial fibrillation, n (%)	20 (10,1%)	39 (16,7%)	0.050*
ХСН с сохраненной ФВ, n (%) Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), n (%)	188 (94,9%)	208 (89,2%)	0.034*
ХСН с умеренно сниженной ФВ, n (%) Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF), n (%)	10 (5,0%)	25 (10,7%)	0.034*
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² , n (%) GFR, mL/min/1,73 m ² , n (%)	67,5 [57,2;77,0]	63,0 [57,0;70,0]	<0.001*

Примечание: символом «*» обозначено статистически значимое различие; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ИММЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФК – функциональный класс; Возраст, ИМТ, длительность АГ и стенокардии сравнивались U – критерием Манна-Уитни, остальные показатели – точным критерием Фишера.

Note: *statistically significant differences. Age, body mass index, duration of arterial hypertension, and angina pectoris were compared using the Mann-Whitney U-test; other indicators were compared using Fisher's exact test.

Целевой уровень АД был достигнут у 58,0% пациентов 1-й группы и у 52,7% пациентов 2-й группы ($p = 0,708$). Клиническая картина стенокардии напряжения также имела различия: в 1-й группе статистически значимо чаще встречался ФК I (27,2% vs. 15,8%, $p = 0,004$), тогда как ФК II и III были сопоставимы между группами. Длительность ишемического анамнеза была значительно больше во 2-й группе (Ме 7 [4; 11] vs. 1 лет [0,5; 2], $p < 0,001$).

Перенесенный ИМ в анамнезе преобладал у пациентов 2-й группы (51,0% vs. 26,7%, $p < 0,001$), что сопоставимо с более высокой частотой гемодинамически значимого поражения коронарных артерий (86,2% vs. 67,6%, $p < 0,001$). В то же время неизмененные коронарные артерии значимо чаще встречались в 1-й группе (8,5% vs. 7,2%, $p = 0,003$), что может указывать на роль микрососудистого повреждения и эндотелиальной дисфункции в патогенезе ИБС в постковидном периоде. Мультифокальный атеросклероз (МФА) характеризуется наличием атеросклеротических поражений в двух и бо-

лее артериальных бассейнах, таких как коронарные, церебральные, периферические или почечные артерии. В исследовании поражение двух артериальных бассейнов было выявлено у 150 (75,7%) пациентов 1-й группы и у 186 (79,8%) пациентов 2-й группы. Различия между группами не достигли статистической значимости ($p = 0,351$), что указывает на схожую тяжесть атеросклеротического поражения вне зависимости от времени манифестации ИБС относительно перенесенной COVID-19 инфекции.

ХСН с умеренно сниженной ФВ значимо чаще встречалась во 2-й группе (10,7% vs. 5,0%, $p = 0,034$), тогда как ХСН с сохраненной ФВ преобладала в 1-й группе (94,9% vs. 89,2%, $p = 0,034$). Функциональные показатели сердца также демонстрировали различия: ФВ ЛЖ была значимо ниже во 2-й группе (Ме 60% [55; 64] vs. 62% [58; 66], $p = 0,007$); ИММЛЖ был сопоставим между группами у мужчин и женщин, различия не достигли статистической значимости.

СКФ рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ была значимо ниже у пациентов 2-й группы (Ме

63,0 мл/мин/1,73 м² [57,0; 70,0]. vs. 67,5 мл/мин/1,73 м² [57,2; 77,0], ($p < 0,001$). Инвазивные вмешательства в анамнезе, такие как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), статистически значимо чаще выполнялись во 2-й группе (52,3% vs. 12,1%, $p < 0,001$).

Анализ липидного спектра выявил значимое повышение уровня триглицеридов у пациентов 2-й группы ($p = 0,003$), **таблица 2**. Концентрация Лп (а) превышала референсные значения в обеих группах (1-я группа: 247,84 мг/дл; 2-я группа: 321,40 мг/дл), при этом во 2-й группе показатели были статистически значимо выше ($p = 0,023$). Уровень апо В также был статистически значимо выше во 2-й группе (91,08 [76,08; 111,23] мг/дл) по сравнению с 1-й группой (84,20 [71,14; 104,38] мг/дл).

Уровень NT-proBNP был статистически значимо выше во 2-й группе больных (Ме 190,3 пг/мл) по сравнению с 1-й- (Ме 136,1 пг/мл; $p = 0,012$). Однако, концентрация ST2, марке-

ра фиброза и воспаления миокарда, не показала статистически значимых различий между группами. Уровень мочевой кислоты был значимо повышен во 2-й группе (355,1 [290,0; 417,0] ммоль/л) vs (316,7 [261,0; 379,5] ммоль/л; $p < 0,001$). Аналогично, уровень цистатина С, маркера почечной дисфункции, был выше во 2-й группе (1,6 [1,3; 1,8] мг/л) по сравнению с 1-й (1,4 [1,1; 1,6] мг/л; $p < 0,001$, **таблицы 1,2**).

В ходе исследования проведен анализ частоты амбулаторного применения лекарственных препаратов с доказанным влиянием на прогноз у пациентов со стабильной ИБС. Результаты показали отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте использования дезагрегантов ($p = 0,704$), бета-адреноблокаторов ($p = 0,155$) и блокаторов РААС ($p = 0,694$). Однако, больные 2-й группы значимо чаще принимали статины ($p = 0,004$), блокаторы медленных кальциевых каналов ($p = 0,016$) диуретики ($p = 0,011$) (**рисунок 1**).

Таблица 2.

Данные биохимического анализа крови у больных стабильной ИБС в постковидном периоде

Table 2.

Data of blood biochemical analysis in patients with coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period ($n = 198$, post-COVID-CAD) and patients diagnosed with CAD before their COVID-19 infection ($n = 233$, pre-COVID-CAD)

Переменная Indicator	1-я группа Post-COVID-CAD ($n = 198$) Me [Q1; Q3]	2-я группа Pre-COVID-CAD ($n = 233$) Me [Q1; Q3]	p
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4.30 [3.50;5.20]	4.40 [3.62;5.30]	0.295
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	2.46 [2.04;3.33]	2.60 [2.10;3.30]	0.367
Липопротеинов высокой плотности, ммоль/л / High- density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1.27 [1.02;1.54]	1.24 [1.04;1.40]	0.275
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1.60 [1.30;2.15]	1.90 [1.40;2.50]	0.003*
Аполипопротеин А1, мг/дл / apoA1, mg/dL	131.36 [114.33;151.68]	136.00 [116.07;154.74]	0.291
Аполипопротеин В, мг/дл / apoB, mg/dL	84.20 [71.14;104.38]	91.08 [76.08;111.23]	0.022*
Соотношение apoB/apoA1 / apoB/ A1 ratio	0.63 [0.52;0.79]	0.66 [0.57;0.86]	0.107
Лп(а), мкг/мл / Lp (a), µg/mL	247.84 [140.32;337.84]	321.40 [195.55;365.40]	0.023*
Уровень NT-proBNP, пг/мл / NT- proBNP level, pg/mL	136.1 [73.0;286.6]	190.3 [100.2;341.2]	0.012*
ST2, нг/мл / ST2, ng/mL	34.7 [27.4;60.4]	36.5 [28.3;55.3]	0,764
Мочевая кислота, ммоль/л / Uric acid, mmol/L	316.7 [261.0;379.5]	355.1 [290.0;417.0]	<0.001*
Цистатин С, мг/л / Cystatin C, mg/L	1.4 [1.1;1.6]	1.6 [1.3;1.8]	<0.001*

Примечание: символом «*» обозначено статистически значимое различие; Апо – аполипопротеины; Лп – Липопротеин (а), ST2 – стимулирующий фактор роста 2.

Note: *statistically significant differences

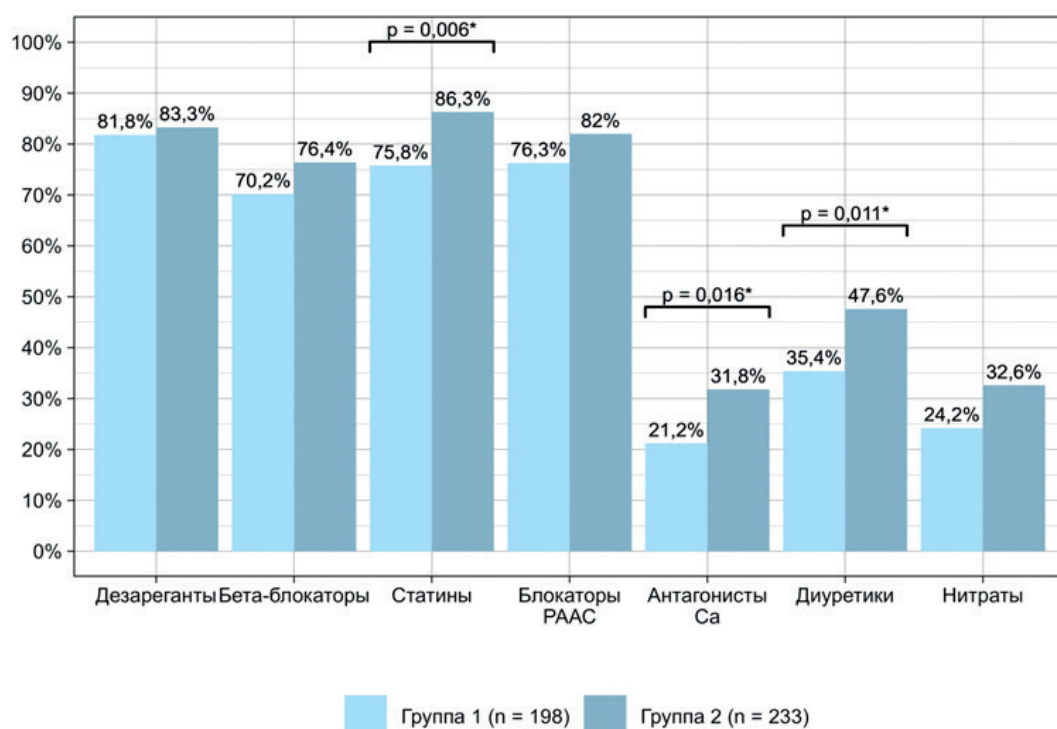


Рисунок 1. Медикаментозная терапия больных стабильной ИБС в постковидном периоде на амбулаторном этапе

Figure 1. Pharmacological therapy of patients with stable coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period during the outpatient care

Предикторы прогрессирования стабильной ИБС в постковидном периоде определялись построением однофакторных и многофакторной модели логистических регрессий (таблица 3). При построении однофакторных моделей выявлены отдельные значимые предикто-

ры. Так, длительность анамнеза АГ более 5,5 лет, наличие стенокардии напряжения выше II ФК и офисное САД более 132,5 мм рт. ст. увеличивали шансы прогрессирования стабильной ИБС в 3,34, в 2,02 и 1,58 раза соответственно.

Ковариата / Covariate	Однофакторные модели / Univariate analysis		Многофакторная модель / Multivariate analysis	
	ОШ [95%ДИ] OR [95% CI]	p	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	p
Длительность стенокардии напряжения более 2,5 лет / Duration of angina pectoris $\geq$ 2.5 years	115.03[58.36; 248.03]	< 0.001*	298.3 [98.86;1157.9]	< 0.001*
Операция ЧТКА в анамнезе / Past medical history of percutaneous coronary intervention	6.16 [3.8; 10.32]	< 0.001*		
Длительность АГ более 5,5 лет / Duration of arterial hypertension $\geq$ 5.5 years	3.34 [2.14; 5.26]	< 0.001*		
САД выше 132.5 мм рт. ст. / Systolic blood pressure $\geq$ 132.5 mmHg	1.58 [1.05; 2.38]	0.030*	1.08 [0.43; 2.69]	0.870
ЧСС более 58 уд. в мин. / Heart rate (HR) more than 58 beats per minute	1.44 [0.86; 2.43]	0.164		
Неизмененные коронарные артерии / Intact coronary arteries	0.33 [0.21; 0.53]	< 0.001*		
Стенокардия напряжения от II ФК / Angina pectoris, functional class II	2.02 [1.28; 3.24]	0.003*	1.14 [0.37; 3.66]	0.819
Перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени тяжести / Past medical history of moderate COVID-19	1.68 [1.15; 2.46]	0.008*		

Таблица 3. Значения ковариат в моделях логистической регрессии, влияющих на риск прогрессирования стабильной ИБС у больных, перенесших COVID-19

Table 3. Values of covariates in logistic regression models affecting the risk of progression of stable coronary artery disease (CAD) in patients with a past medical history of COVID-19

Примечание: в таблице представлены только ковариаты, показавшие влияние или тенденцию к влиянию при однофакторном анализе, т.е. достаточно малые значения p , Apo – Аполипопротеин; СРБ – С-реактивный белок; САД – Систолическое артериальное давление; ИММЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка; ЧТКА – Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; ФВ ЛЖ – Фракция выброса левого желудочка; ФП – Фибрилляция предсердий; ХБП – Хроническая болезнь почек; ХСН – Хроническая сердечная недостаточность; HbA1c – Гликированный гемоглобин; Note: HbA1c is for glycated hemoglobin. *statistically significant predictors, OR is for odds ratio.

Госпитализация в ковидный госпиталь/ Hospital admission into a COVID hospital	0.6 [0.41; 0.89]	0.010*		
Возраст старше 51,5 лет/ Age > 51.5 years	4.79 [2.39; 10.46]	< 0.001*		
Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий/ Hemodynamically significant coronary artery disease	3 [1.87; 4.88]	< 0.001*		
Поражение брахиоцефальных артерий/ Brachiocephalic artery stenosis	1.37 [0.87; 2.19]	0.177		
Постинфарктный кардиосклероз/ Cardiac fibrosis	2.26 [1.59; 3.26]	< 0.001*		
ХСН с умеренно сниженной ФВ/ Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF)	2.26 [1.09; 5.05]	0.035*		
ХБП С3/ Chronic kidney disease, stage C3	1.54 [1.01; 2.37]	0.045*		
Мужской пол/ Male gender	1.34 [0.91; 2]	0.141		
Наличие персистирующей формы ФП/ Presence of persistent atrial fibrillation	1.79 [1.02; 3.24]	0.048*		
Мультифокальный атеросклероз/ Peripheral atherosclerosis	1.82 [1; 3.44]	0.057		
Индекс массы тела > 29.66 кг/м ² / Body mass index > 29.66 kg/m ²	2.37 [1.61; 3.5]	< 0.001*	2.06 [0.92; 4.72]	0.081
Мочевая кислота > 372,5 ммоль/л /Uric acid level > 372.5 mmol/L	2.36 [1.58; 3.58]	< 0.001*	0.94 [0.36; 2.36]	0.895
СКФ менее 70,5 мл/мин. / glomerular filtration rate < 0.5 mL/min	2.32 [1.54; 3.51]	< 0.001*	2.01 [0.78; 5.38]	0.153
Ожирение 2 стадии /Obesity stage 2	2.18 [1.49; 3.22]	< 0.001*		
Миоглобин > 20.05 мкг/л / Myoglobin > 20.05 µg/L	2.77 [1.64; 4.71]	< 0.001*		
NT-proBNP > 161.04 пг/мл / NT-proBNP > 161.04 pg/mL	2 [1.36; 2.94]	< 0.001*	3.43 [1.38; 9.27]	0.011*
ST 2 > 37.06 нг/мл /ST2 > 37.06 ng/mL	1.41 [0.85; 2.36]	0.184		
Цистатин С > 1.54 мг/л Cystatin C > 1.54 mg/L	2.34 [1.39; 3.97]	0.002*		
HbA1c > 5.95% / HbA1c > 5.95%	1.71 [0.82; 3.61]	0.155		
Лп(а) > 317.6 мг/дл / Lp(a) > 317.6 mg/dL	1.83 [1.1; 3.05]	0.021*		
СРБ > 6.65 мг/л / CRP > 6.65 mg/L	1.29 [0.88; 1.89]	0.188	0.66 [0.26; 1.62]	0.886
АпоВ > 85.91 мг/дл / ApoB > 85.91 mg/dL	1.94 [1.17; 3.25]	0.011*		
АпоВ/АпоА > 0.54 мг/дл / ApoB/ApoA ratio > 0.54	2.04 [1.12; 3.77]	0.021*		
Кортизол > 420.7 нмоль/л / Cortisol > 420.7 nmol/L	1.73 [0.98; 3.07]	0.060		
ИММЛЖ > 118.91 г/м ² / Left ventricular mass index > 118.91 g/m ²	1.72 [1.17; 2.55]	0.006*		
Диастолическая дисфункция ЛЖ/ Left ventricular diastolic dysfunction	7.55 [2.51; 32.61]	0.001*		
ФВ ЛЖ менее 62.5% / Left ventricular ejection fraction < 62.5%	1.83 [1.24; 2.71]	0.002*		

Длительность стенокардии напряжения более 2,5 лет, прием короткодействующих нитратов, ИМТ более 29,66 кг/м² и концентрация вч-СРБ более 6.65 мл/л увеличивали риск прогрессирования ИБС в постковидном периоде в 115,03, 1,51, 3,87 и 1,29 раза соответственно. Также были идентифицированы значимые предикторы, связанные с вероятностью прогрессирования ИБС у больных перенесших COVID-19: уровень мочевой кислоты > 372,5 ммоль/л – в 2,36 раза, снижение СКФ менее 70,5 мл/мин. – в 2,32 раза, систолическое давление в легочной артерии более 22.5 мм рт ст – в 1,41 раза. По результатам однофакторной модели идентифицированы значимые предикторы, связанные с вероятностью прогрессирования стабильной ИБС у больных перенесших COVID-19: перенесенная ЧТКА в анамнезе (OR 6.16, $p < 0.001$); гемодинамически значимое поражение коронарных артерий (OR = 3.0, $p < 0.001$) и постинфарктный кардиосклероз (OR = 2.26, $p < 0.001$); ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (OR = 2,26, $p = 0,035$) и наличие персистирующей формы ФП (OR = 1,79, $p = 0,048$); Мультифокальный атеросклероз (OR = 1,82, $p = 0,057$); повышенный уровень АроВ > 85,91 мг/дл (OR = 1,94, $p = 0,011$) и соотношение АроВ/АроА > 0,54 (OR = 2,04, $p = 0,021$); повышенный уровень NT-proBNP > 161,04 пг/мл (OR = 3,43, $p = 0,011$); перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени тяжести (OR = 1,68, $p = 0,008$). Госпитализация в

ковидный госпиталь (OR = 0,6, $p = 0,010$) связана с меньшим риском, что может быть обусловлено своевременным лечением. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ (OR = 7,55, $p = 0,001$), снижение ФВ ЛЖ < 62,5% (OR = 1,83, $p = 0,002$), уровень мочевой кислоты > 372,5 ммоль/л (OR = 2,36, $p < 0,001$); D-димера (OR = 2,8, $p < 0,001$) и миоглобина > 20,05 мкг/л (OR = 2,77, $p < 0,001$). являются значимыми предикторами, связанными с вероятностью прогрессирования стабильной ИБС у больных, перенесших COVID-19.

В многофакторной модели ROC-анализом определен наилучший по сумме чувствительности — 88,1 % и специфичности — 96,1% (**рисунки 2**) порог риска прогрессирования ИБС в постковидном периоде, равный 66,8%, т.е. для пациентов с риском менее 66/8%, полученным по многофакторной модели, прогноз прогрессирования ИБС ставился отрицательным, иначе – положительным.

Для многофакторной модели прогрессирования ИБС в постковидном периоде с пороговым значением риска 66,8% составлена таблица соответствия (**таблица 4**), согласно которой рассчитаны прогностические метрики (**таблица 5**). Суммарное количество пациентов в многофакторной модели — 389, что на 24 меньше, чем в общей выборке из-за пропущенных данных в ковариатах. Уровень значимости, полученный в результате теста Хосмера-Лемешова ($p = 0,417$), указывает

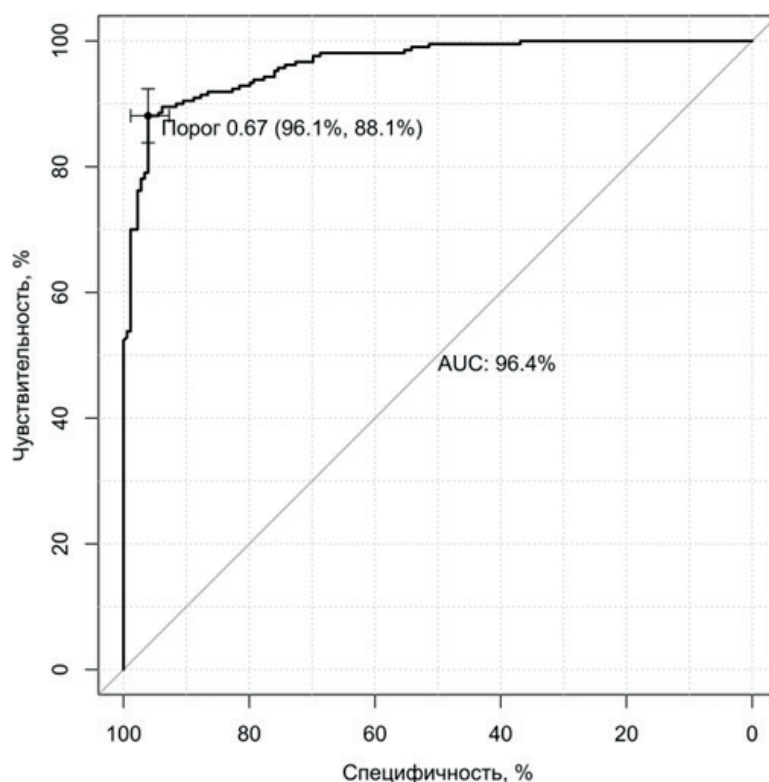


Рисунок 2.
График ROC-кривой
многофакторной мо-
дели прогрессирова-
ния ИБС (n = 389)

Figure 2.
ROC curve plot
calculated at
multivariate analysis
to predict the
progression of stable
coronary artery
disease (n = 389)

Таблица 4.

Таблица соответствия многофакторной модели прогрессирования ИБС в постковидном периоде (число случаев)

Table 4.

Concordance table of the multivariate model to predict the progression of coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period

Прогноз прогрессирования ИБС в постковидном периоде Prediction of CAD progression in the post-COVID period	Прогрессирование ИБС в постковидном периоде Progression of CAD in the post-COVID period		Всего / Total
	«+»	«-»	
«+»	185	7	192
«-»	25	172	197
Всего / Total	210	179	389

Таблица 5.

Таблица соответствия многофакторной модели прогрессирования ИБС в постковидном периоде (число случаев)

Table 5.

Concordance table of the multivariate model to predict the progression of coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period

Характеристика / Parameter	Значение (95% CI)
Частота случаев метода / Method case frequency	49.4% [44.3%; 54.4%]
Фактическая частота случаев / Actual frequency of cases	54% [48.9%; 59%]
Чувствительность / Sensitivity	88.1% [82.9%; 92.1%]
Специфичность / Specificity	96.1% [92.1%; 98.4%]
Положительное предсказуемое значение / Positive predictive value	96.4% [92.6%; 98.5%]
Отрицательное предсказуемое значение / Negative predictive value	87.3% [81.8%; 91.6%]

на соответствие между предсказанными частотами модели и фактическими частотами прогрессирования ИБС постковидном периоде. Характеристика AUC (area under curve, площадь под кривой), равная 96,4%, свидетельствует о высоком качестве прогностической способности модели для классификации случаев (таблица 5).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют значимые различия в клинико-лабораторных характеристиках пациентов со стабильной ИБС в зависимости от времени дебюта заболевания относительно перенесенной COVID-19 инфекции. Полученные данные согласуются с научной литературой, которая указывает на ухудшение течения стабильной ИБС у пациентов в постковидном периоде. В частности, исследование UK Biobank продемонстрировало, что у лиц, перенесших COVID-19, риск развития инфаркта миокарда, инсульта и летального исхода увеличивается в 2 раза, по сравнению с теми, кто не переносил COVID-19. При этом у пациентов, госпитализированных с COVID-19, этот риск возрастает почти в 4 раза [8]. Nannoni S et al. в объединённом мета-анализе подсчитали, что общая частота острых сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 составляет 1,4% [23]. В нашем исследовании у большинства пациентов обеих групп были

обнаружены проявления МФА, затрагивающие два артериальных бассейна без значимых различий между группами, что подтверждает важность динамического наблюдения за данной категорией больных. В то же время больные с прогрессированием ИБС в постковидном периоде статистически чаще имели более высокую частоту гемодинамически значимого поражения коронарных артерий ($p < 0,001$) и ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), что согласуется с результатами исследования Seitz A et al. (2021), которые показали, что COVID-19 может усугублять течение атеросклероза за счет эндотелиальной дисфункции и провоспалительных эффектов [22]. Ioannou G.N. et al. обнаружили, что у больных ИБС, имеющих в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, существенно повышается вероятность развития постковидного синдрома [18]. В настоящий момент стандартизированного определения постковидного синдрома до сих пор не существует, что приводит к отсутствию консенсуса. Центры по контролю и профилактике заболеваний США используют термин «постковидные состояния» как обобщающее понятие, охватывающее широкий спектр последствий для здоровья, которые проявляются более чем через четыре недели после острой инфекции [20]. Тяжесть течения заболевания у больных 2-й группы определялась большей частотой фибрилляции предсердий ($p < 0,001$),

ХСН с умеренно сниженной ФВ $p = 0.034$), что согласуется со статистически значимым повышением NTproBNP ($p = 0.012$). В крупном метаанализе показано, что в постковидном периоде совокупный риск развития сердечной недостаточности был в 1,72 (1,15, 2,59) раза выше, чем у пациентов без COVID-19 [19].

В настоящее время известно, что COVID-19 может способствовать формированию атеросклеротического процесса вследствие чрезвычайно высокого уровня провоспалительных цитокинов, вырабатываемых после заражения SARS-CoV-2 [29]. Содержание липидов в сыворотке крови может служить биомаркером, предсказывающим тяжесть заболевания и смертность, и даёт представление о патогенезе COVID-19 [28]. В нашем исследовании значимое повышение уровня триглицеридов ($p = 0.003$), Лп (а) ($p = 0.023$) и апоВ ($p = 0.22$) во 2-й группе свидетельствует о более выраженных нарушениях липидного обмена, что согласуется с результатами исследования Nurmohamed N.S. et al. и Wang G. et al., которые показали, что COVID-19 может вызывать дислипидемию за счет системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [25,24].

Использование метода логистической регрессии позволило выявить дополнительные факторы риска прогрессирования стабильной ИБС в постковидном периоде. Результаты многофакторного анализа выявили ключевые предикторы прогрессирования ИБС у пациентов, перенесших COVID-19. Длительность стенокардии $> 2,5$ лет, ИМТ $> 29,66$ кг/м², уровень вЧСРБ $> 6,65$ мл/л и прием короткодействующих нитратов увеличивали риск прогрессирования ИБС. Уровень мочевой кислоты $> 372,5$ ммоль/л, СКФ $< 70,5$ мл/мин. и систолическое давление в легочной артерии $> 22,5$ мм рт. ст. также были значимыми предикторами. Однофакторный анализ показал, что перенесенная ЧТКА, гемодинамически значимое поражение

коронарных артерий, постинфарктный кардиосклероз, ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, мультифокальный атеросклероз и повышенный уровень АпоВ ($> 85,91$ мг/дл) ассоциированы с ухудшением течения ИБС. COVID-19 средней степени тяжести увеличивал риск прогрессирования ИБС ($OR = 1,68$, $p = 0,008$), тогда как госпитализация в ковидный госпиталь снижала риск ($OR = 0,6$, $p = 0,010$), вероятно, благодаря своевременному лечению. Диастолическая дисфункция ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ $< 62,5\%$, повышенные уровни D-димера, вЧСРБ и миоглобина также были значимыми предикторами.

Эти данные подчеркивают важность учета метаболических, воспалительных и функциональных нарушений для прогнозирования течения ИБС в постковидном периоде. Необходимы дальнейшие исследования для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют, что прогрессирование ИБС у пациентов, перенесших COVID-19, связано с комплексом факторов, включая длительность стенокардии, метаболические нарушения, почечную дисфункцию, системное воспаление и структурные изменения миокарда (диастолическая дисфункция, снижение ФВ ЛЖ). Выявленные предикторы, такие как гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, мультифокальный атеросклероз и перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, подчеркивают важность системного подхода к ведению таких пациентов. Полученные данные указывают на необходимость тщательного мониторинга и агрессивного управления факторами риска для предотвращения ухудшения течения ИБС в постковидном периоде, а также на важность дальнейших исследований для разработки персонализированных стратегий лечения.

Вклад авторов

Д.А. Деришева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи; полная ответственность за содержание.

Д.А. Яхонтов: разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

В.Л. Лукинов: статистическая обработка данных.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Daria A. Derisheva: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

Davyd A. Yakhontov: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Vitaliy L. Lukinov: performed the statistical analysis.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Shi S., Qin M., Cai Y., Liu T., Shen B., Yang F. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur. Heart J.* 2020;41(22):2070–2079. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L., Russak A.J., Paranjpe I., Richter F. et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(5):533–546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
- Lombardi C.M., Carubelli V., Iorio A., Inciardi R.M., Bellasi A., Canale C. et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1274–1280. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3538>
- Avanoglu Guler A., Tombul N., Aysert Yildiz P., Özger H.S., Hızal K., Gulbahar O. et al. The assessment of serum ACE activity in COVID-19 and its association with clinical features and severity of the disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2021;81(2):160–165. doi:10.1080/00365513.2021.1871641
- Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
- Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
- Drake T.M., Riad A.M., Fairfield C.J., Egan C., Knight S.R., Pius R. et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet*. 2021;398(10296):223–237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00799-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00799-6)
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasoni D. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J.* 2020;41(19):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
- Sandoval Y., Januzzi Jr J.L., Jaffe A.S. Cardiac troponin for the diagnosis and risk-stratification of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(10):1244–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.068>
- Daugherty S.E., Guo Y., Heath K., Dasmariñas M.C., Jubilo K.G., Samranvedhya J. et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1098. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1098>
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC council of basic cardiovascular science. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(14):2177–2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
- Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L., Stevens J.S., Husain S.A., Radhakrishnan J. et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int. Rep.* 2020;5(8):1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>
- Ioannou G.N., Baraff A., Fox A., Shahoumian T., Hickok A., O'Hare A.M. et al. Rates and Factors Associated With Documentation of Diagnostic Codes for Long COVID in the National Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Netw. Open.* 2022;5(7):e2224359. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24359>
- Zhang T., Li Z., Mei Q., Walline J.H., Zhang Z., Liu Y. et al. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2025;12:1450470. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1450470>
- Behnood S.A., Shafran R., Bennett S.D., Zhang A.X.D., O'Mahoney L.L., Stephenson T.J. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J. Infect.* 2022;84:158–170. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011>
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Seitz A., Ong P. Endothelial dysfunction in COVID-19: a potential predictor of long-COVID? *Int. J. Cardiol.* 2022;349:155–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.051>
- Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 2021;16(2):137–149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
- Wang G., Zhang Q., Zhao X., Dong H., Wu C., Wu F. et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01382-9>
- Nurmohamed N.S., Collard D., Reeskamp L.F., Kaiser Y., Kroon J., Tromp T.R. et al. Lipoprotein(a), venous thromboembolism and COVID-19: a pilot study. *Atherosclerosis*. 2021;341:43–49. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.12.010>
- Vinciguerra M., Romiti S., Fattouch K., Bellasi A., Greco E. Atherosclerosis as Pathogenetic Substrate for Sars-Cov2 Cytokine Storm. *J. Clin. Med.* 2020;9(7):2095. <https://doi.org/10.3390/jcm9072095>
- Poznyak A.V., Bezsonov E.E., Eid A.H., Popkova T.V., Nedosugova L.V., Starodubova A.V. et al. ACE2 Is an Adjacent Element of Atherosclerosis and COVID-19 Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4691. <https://doi.org/10.3390/ijms22094691>
- Chidambaram V., Shanmugavel Geetha H., Kumar A., Majella M.G., Sivakumar R.K., Voruganti D. et al. Association of Lipid Levels With COVID-19 Infection, Disease Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:862999. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.862999>
- Liu Y., Zhang H.-G. Vigilance on New-Onset Atherosclerosis Following SARS-CoV-2 Infection. *Front. Med.* 2021;7:629413. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.629413>

References:

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2070–2079. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533–546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
- Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1274–1280. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3538>
- Avanoglu Guler A, Tombul N, Aysert Yildiz P, Özger H.S., Hızal K., Gulbahar O, et al. The assessment of serum ACE activity in COVID-19 and its association with clinical features and severity of the disease. *Scand J Clin*

- Lab Invest. 2021;81(2):160–165. doi:10.1080/00365513.2021.1871641
7. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
 8. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
 9. Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, Egan C, Knight SR, Pius R, et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet*. 2021;398(10296):223–237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00799-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00799-6)
 10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 11. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
 12. Sandoval Y, Januzzi Jr JL, Jaffe AS. Cardiac troponin for the diagnosis and risk-stratification of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.068>
 13. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1098. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1098>
 14. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
 15. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
 16. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC council of basic cardiovascular science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177–2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
 17. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep*. 2020;5(8):1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>
 18. Ioannou GN, Baraff A, Fox A, Shahoumian T, Hickok A, O'Hare AM, et al. Hynes DM. Rates and Factors Associated With Documentation of Diagnostic Codes for Long COVID in the National Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2224359. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24359>
 19. Zhang T, Li Z, Mei Q, Walline JH, Zhang Z, Liu Y, et al. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1450470. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1450470>
 20. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022;84:158–170. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011>
 21. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
 22. Seitz A, Ong P. Endothelial dysfunction in COVID-19: a potential predictor of long-COVID? *Int J Cardiol*. 2022;349:155–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.051>
 23. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16(2):137–149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
 24. Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01382-9>
 25. Nurmohamed NS, Collard D, Reeskamp LF, Kaiser Y, Kroon J, Tromp TR, et al. Stroes E.S. Lipoprotein(a), venous thromboembolism and COVID-19: a pilot study. *Atherosclerosis*. 2021;341:43–49. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.12.010>
 26. Vinciguerra M, Romiti S, Fattouch K, Bellis A, Greco E. Atherosclerosis as Pathogenetic Substrate for Sars-Cov2 Cytokine Storm. *J Clin Med*. 2020;9(7):2095. <https://doi.org/10.3390/jcm9072095>
 27. Poznyak AV, Bezsonov EE, Eid AH, Popkova TV, Nedosugova LV, Starodubova AV, et al. ACE2 Is an Adjacent Element of Atherosclerosis and COVID-19 Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4691. <https://doi.org/10.3390/ijms22094691>
 28. Chidambaram V, Shanmugavel Geetha H, Kumar A, Majella MG, Sivakumar RK, Voruganti D, et al. Association of Lipid Levels With COVID-19 Infection, Disease Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:862999. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.862999>
 29. Liu Y, Zhang H-G. Vigilance on New-Onset Atherosclerosis Following SARS-CoV-2 Infection. *Front Med*. 2021;7:629413. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.629413>

Сведения об авторах

Деришева Дарья Александровна ✉, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-5097-1855

Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0003-4735-5178

Лукинов Виталий Леонидович, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук».
ORCID: 0000-0002-3411-508X

Authors

Dr. Daria A. Derisheva ✉, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Faculty of Pharmacology, Novosibirsk State Medical University.
ORCID: 0000-0002-5097-1855

Prof. David A. Yakhontov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Faculty of Pharmacology, Novosibirsk State Medical University.
ORCID: 0000-0003-4735-5178

Dr. Vitaliy L. Lukinov, Cand. Sci. (Physical and Mathematical Sciences), Leading Researcher, Laboratory of Numerical Analysis of Stochastic Differential Equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-3411-508X

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
КАРДИОЛОГИЯ

УДК 615.273.53:616.126-089

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-96-104>

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ: ПИЛОТНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УРАНОВА-ТКАЧЕНКО С.А., БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ А.В., ШАРИФУЛИН Р.М., СМИРНОВ Я.М. ✉,
ПИВКИН А.Н., ЗАЛЕСОВ А.С., АСТАПОВ Д.А.*Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина
ул. Речкуновская, д.15, г. Новосибирск, 630055, Россия*

Основные положения

Исследование демонстрирует тенденцию к увеличению риска развития ишемических (кардиоэмболических) инсультов при снижении целевого значения МНО ($2 \pm 0,5$), по сравнению со стандартной терапией у пациентов после механического протезирования аортального клапана, принимающих варфарин. Частота развития тромбоэмболических событий в группе сниженного МНО превышает частоту геморрагических осложнений.

Резюме

Цель: Проведение сравнительного анализа антикоагулянт-обусловленных осложнений и клинических исходов у пациентов с механическими протезами аортального клапана при длительном приеме варфарина с терапевтическим ($3 \pm 0,5$) и сниженным ($2 \pm 0,5$) значением МНО. **Материалы и методы:** Выполнен анализ результатов проспективного рандомизированного одноцентрового исследования, включающего 80 пациентов (мужчины – 56%, женщины – 44%) после механического протезирования аортального клапана сердца в период с марта 2020 года по сентябрь 2022 года. Период наблюдения – 12 месяцев. Средний возраст составил 59 лет (50–63). Первичная конечная точка – комбинированная, включающая в себя события в срок до 12 месяцев: летальный исход; симптомное кровотечение; тромбозы и тромбоэмболии. Пациенты были включены в исследование согласно критериям включения (механический протез в аортальной позиции, имплантированный >3 мес. назад; возраст >18 лет на момент включения в исследование; письменное информированное согласие пациента на исследование) и исключения (многоклапанное протезирование; тромбозы полостей сердца в анамнезе; фракция выброса левого желудочка менее 30%; фибрилляция/трепетание предсердий; беременные или планирующие беременность во время исследования женщины; отказ пациента на любой стадии исследования; патология печени (В, С по Чайлд-Пью), тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин)). **Результаты:** Все пациенты (n = 80, 100%) завершили участие в пилотном исследовании. У 6 (7,5%) пациентов из 40 в исследуемой группе были зарегистрированы события первичной конечной точки. Отношение шансов по первичной конечной точке за 12 месяцев составило 2,71 ($p = 0,25$). С учетом полученных данных мы рассчитали отношение шансов по первичной конечной точке за 18 месяцев, которое составило 3,35 ($p = 0,155$). С учетом негативной тенденции к увеличению частоты инвалидизирующих событий в основной группе пациентов, несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы, исследование было завершено на стадии пилотного по этическим соображениям. **Заключение:** Настоящее исследование демонстрирует негативную тенденцию частоты событий первичной конечной точки в группе пациентов со сниженным значением МНО. Стоит отметить, что большая часть событий первичной конечной точки представлена ОНМК по ишемическому типу (5%) в исследуемой группе. Таким образом, оптимальный целевой диапазон МНО для пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца механическими протезами, остается недостаточно определенным.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия; механический протез аортального клапана; антикоагулянт-обусловленные осложнения; международное нормализованное отношение; искусственный клапан сердца

Корреспонденцию адресовать:

Смирнов Ярослав Максимович, 630055, Россия, г. Новосибирск,
ул. Речкуновская, д. 15, E-mail: y.smirnov@g.nsu.ru
© Уранова-Ткаченко С.А. и др.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования и формы первичной документации утверждены комиссией по медицинской этике при Национальном медицинском исследовательском центре имени академика Е.Н. Мешалкина № 46 от 16.12.2021 года с выводом о соответствии работы современным требованиям биоэтики и морально-этических норм. Все пациенты подписали согласие на участие в исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Уранова-Ткаченко С.А., Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Смирнов Я.М., Пивкин А.Н., Залесов А.С., Астапов Д.А. Анализ результатов оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца механическими протезами: пилотное одноцентровое контролируемое исследование. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):96-104. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-96-104>

Поступила:
02.01.2025Поступила после доработки:
25.03.2025Принята в печать:
30.05.2025Дата печати:
30.06.2025

Сокращения

ИКС – искусственный клапан сердца

МНО – международное нормализованное отношение

ORIGINAL RESEARCH
CARDIOLOGY

ANALYSIS OF RESULTS TO OPTIMIZE ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WHO UNDERWENT MECHANICAL HEART VALVE REPLACEMENT: A PILOT SINGLE-CENTER CONTROLLED STUDY

SOFYA A. URANOVA-TKACHENKO, ALEXANDER V. BOGACHEV-PROKOPHIEV, RAVIL M. SHARIFULIN,
YAROSLAV M. SMIRNOV ✉, ALEXEI N. PIVKIN, ANTON S. ZALESOV, DMITRY A. ASTAPOV

Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russia

HIGHLIGHTS

The study demonstrates a tendency to increase the risk of ischemic (cardioembolic) strokes with a decrease in the target INR value (2 ± 0.5) compared with standard therapy in patients after mechanical aortic valve replacement taking warfarin. The incidence of thromboembolic events in the group with reduced INR exceeds the incidence of hemorrhagic complications

Abstract

Aim. This study aims to conduct a comparative analysis of anticoagulant-related complications and clinical outcomes in patients with mechanical aortic valve prostheses who are on long-term warfarin therapy. The analysis will focus on two groups: those maintained at therapeutic INR values (3 ± 0.5) and those maintained at reduced INR values (2 ± 0.5). **Material and methods.** The analysis of a prospective, randomized, single-center study included 80 patients (56% men and 44% women) who underwent mechanical aortic valve replacement between March 2020 and September 2022. The observation period lasted 12 months, with an average age of 59 years (range: 50-63). The primary endpoint was a composite outcome measured over 12 months, consisting of death, symptomatic bleeding, thrombosis, and thromboembolism. Patients were enrolled based on the following inclusion criteria: mechanical prosthesis in the aortic position implanted more than three months prior, age over 18 at the time of inclusion, and provision of written informed consent. Exclusion criteria included multivalvular prosthetics, history of cardiac cavity thrombosis, left ventricular ejection fraction of less than 30%, atrial fibrillation/flutter, pregnancy or plans for pregnancy during the study, patient refusal at any stage of

the study, liver pathology (types B and C according to Child-Pugh), and severe renal failure (creatinine clearance <30 ml/min). **Results.** All participants ($n = 80$, 100%) completed the pilot study. Among the 40 patients in the study group, 6 (7.5%) experienced events related to the primary endpoint. The odds ratio for the primary endpoint at 12 months was 2.71 ($p = 0.25$). Additionally, the odds ratio for the primary endpoint at 18 months was calculated to be 3.35 ($p = 0.155$). Given the observed negative trend in the frequency of disabling events in the primary group, and despite the lack of statistically significant differences, the study was terminated at the pilot stage for ethical reasons. **Conclusion.** This study reveals a negative trend in the frequency of primary endpoint events among patients with reduced INR levels. Notably, the majority of these events consisted of ischemic strokes, which occurred in 5% of the study group. Consequently, the optimal target INR range for patients who have undergone heart valve replacement with mechanical prostheses remains inadequately defined.

Keywords: anticoagulant therapy; mechanical aortic valve prosthesis; anticoagulant-related complications; international normalized ratio; artificial heart valve

Corresponding author:

Dr. Yaroslav M. Smirnov, Rechkunovskaya str. 15, Novosibirsk, 630055, Russia, E-mail: y.smirnov@g.nsu.ru
© Sofya A. Uranova-Tkachenko, et al.

Ethics statements. The study protocol and the forms of primary documentation were approved by the Commission on Medical Ethics at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after A. E.N. Meshalkina" of the Ministry of Health of Russia No 46 dated 16.12.2021 with the conclusion that the work complies with modern requirements of bioethics and moral and ethical standards. All patients have

signed consent to participate in the study.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship (own resources).

For citation:

Sofya A. Uranova-Tkachenko, Alexander V. Bogachev-Prokophiev, Ravil M. Sharifulin, Yaroslav M. Smirnov, Alexei N. Pivkin, Anton S. Zalesov, Dmitry A. Astapov. Analysis of results to optimize anticoagulant therapy in patients who underwent mechanical heart valve replacement: a pilot single-center controlled study. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):96-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-96-104>

Received:
02.01.2024

Received in revised form:
25.03.2025

Accepted:
30.05.2025

Published:
30.06.2025

Введение

Пороки аортального клапана – наиболее распространенная клапанная патология среди взрослого населения развитых стран (около 9 миллионов человек во всем мире). Заболеваемость растет с увеличением возраста – около 25% пациентов старше 70 лет имеют признаки склероза аортального клапана, 2% имеют гемодинамически значимый характер, что определяет показания к оперативному лечению [1]. Хирургическое лечение является единственным радикальным способом коррекции гемодинамических нарушений при клапанной патологии сердца [2,3]. Несмотря на развитие интервенционных технологий, основным видом хирургического лечения в настоящее время является протезирование аортального клапана с имплантацией протеза. В Российской Федерации наиболее часто используемым типом искусственного клапана сердца (ИКС) в аортальной позиции остается механический, что влечет необходимость пожизненного приема антикоагулянтов.

На фоне пожизненной антикоагулянтной терапии существует высокий риск антикоагулянт-обусловленных осложнений. Кровотечения составляют до 70% от всех госпитализаций в отдаленном периоде после протезирования клапана/ов [4]. У пациентов с ИКС геморрагические события и летальные исходы встречаются чаще, чем тромботические события (сочетание ишемического инсульта, системной тромбоэмболии или тромбоза ИКС), независимо от времени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне 2,0 – 3,0 [5]. Снижение целевого показателя МНО является вариантом решения проблемы антикоагулянт-обусловленных осложнений, особенно после имплантации искусственных клапанов сердца нового поколения, которые по данным отдельных исследований обладают меньшей тромбогенностью [6,7]. Согласно недавно полученным результатам промежуточного анализа проспективного наблюдательного исследования, регистрируется тенденция к уменьшению частоты больших кровотечений, тромбоза ИКС и системной эмболии при снижении целевого МНО до 1,8 (диапазон 1,5 – 2,0) на фоне приема варфарина в сочетании с аспиринотерапией (75–100 мг в сутки) в течение 5 лет после имплантации ИКС модели On-X, обладающей минимальным тромбогенным потенциалом, в сравнении с результатами контрольной

группы (целевой диапазон МНО 2,0 – 3,0) [8]. Промежуточные результаты данного исследования подтверждают основные выводы оригинального исследования PROACT о безопасности снижения целевого диапазона МНО после имплантации ИКС модели On-X в аортальную позицию [9].

Возможность снижения целевого показателя МНО после протезирования аортального клапана механическим протезом в настоящее время изучена недостаточно.

Цель исследования

Проведение сравнительного анализа антикоагулянт-обусловленных осложнений и клинических исходов у пациентов с механическими протезами аортального клапана при длительном приеме варфарина с терапевтическим ($3 \pm 0,5$) и сниженным ($2 \pm 0,5$) значением МНО.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов проспективного рандомизированного одноцентрового исследования, включающего 80 пациентов (мужчины – 56%, женщины – 44%) после механического протезирования аортального клапана сердца в период с марта 2020 года по сентябрь 2022 года. Исследование определено как пилотное.

Гипотеза пилотного исследования: Стратегия антикоагулянтной терапии, направленная на снижение до $2,0 \pm 0,5$ МНО, сопровождается снижением риска летального исхода и антикоагулянт-обусловленных осложнений по сравнению со стандартной стратегией, направленной на поддержание МНО в пределах $3,0 \pm 0,5$.

В зависимости от стратегии антикоагулянтной терапии пациенты были разделены на группы: сниженное значение МНО: $2 \pm 0,5$ ($n = 40$) и стандартное значение МНО: $3 \pm 0,5$, ($n = 40$).

Вторым этапом запланировано проведение основного исследования. Цель основного исследования – проведение анализа безопасности и эффективности сниженного значения международного нормализованного отношения (МНО $2,0 \pm 0,5$) у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана. Гипотеза основного исследования: сниженное значение МНО до $2,0 \pm 0,5$ МНО приводит к уменьшению риска летального исхода и антикоагулянт-обусловленных осложнений, по сравнению со значением МНО в пределах $3,0 \pm 0,5$.

Первичная конечная точка пилотного исследования – комбинированная, включающая в се-

бя события в срок до 12 месяцев: *летальный исход*; *симптомное кровотечение* (внутричерепное, интраперикардальное, желудочно-кишечное, внутригрудное, внутриглазное, абдоминальное, внутрисуставное, внутриспинальное, макрогематурия) и/или кровотечение, которое сопровождается снижением уровня гемоглобина на 20 г/л или более, или требующее переливания ≥ 2 единиц эритроцитарной массы; *тромбозы и тромбоэмболии* (ОНМК по ишемическому типу, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы и тромбоэмболии периферических артерий, дисфункция (тромбоз) протеза, тромбоз вен любой локализации).

Вторичные точки:

Дисфункция (за исключением тромбоза) имплантированного протеза.

Малые кровотечения:

- носовые;
- ректальные;
- десневые;
- внутримышечная гематома;
- аномальное маточное кровотечение.

Повторная госпитализация.

Удовлетворенность пациентов лечением (опросник восприятия лечения антикоагулянтами РАСТ-Q).

Пациенты были включены в исследование согласно критериям включения и исключения. Первый пациент был включен 25 марта 2020 г. Набор пациентов завершен 19 сентября 2022 г. Период наблюдения – 12 месяцев. Соотношение мужчин и женщин составило 56 / 44%. Средний возраст пациентов – 59 лет [50–63].

Критерии включения в исследование:

- механический протез в аортальной позиции, имплантированный >3 мес. назад;
- возраст >18 лет на момент включения в исследование;
- письменное информированное согласие пациента на исследование.

Критерии исключения:

- многоклапанное протезирование;
- тромбозы полостей сердца в анамнезе;
- фракция выброса левого желудочка менее 30%;
- фибрилляция/трепетание предсердий;
- беременные или планирующие беременность во время исследования женщины;
- отказ пациента на любой стадии исследования;
- патология печени (В, С по Чайлд-Пью), тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин) (таблица 1).

Показатель Indicator	Значение в исследуемой группе The value in the study group	Значение в контрольной группе The value in the control group
Возраст, лет/Age, years	62 [55-68]	57 [50-63]
Мужчины / женщины, %/Men / Women, %	75 / 25	45 / 55
Индекс массы тела, кг/м ² /Body mass index, kg/m ²	25,0 [24-25]	23,8 [23-24]
Фракция выброса левого желудочка, %/ Left ventricular ejection fraction, %	62 [56; 64]	58 [54; 61]
<i>Сопутствующая патология/ Concomitant pathology</i>		
Ишемическая болезнь сердца, n (%) / Coronary heart disease, n (%)	4 (5)	6 (7,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) / History of myocardial infarction, n (%)	1 (1,3)	2 (2,5)
Гипертоническая болезнь, n (%) / Hypertension, n (%)	37 (46,3)	21 (26,2)
Сахарный диабет, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	5 (6,3)	7 (8,8)
Хроническая болезнь почек, КК ≥ 30 мл/мин, n (%) / Chronic kidney disease, Creatinine clearance ≥ 30 ml/min, n (%)	4 (5)	3 (3,8)
Патология щитовидной железы, n (%) / Pathology of the thyroid gland, n (%)	2 (2,5)	2 (2,5)
Патология желудочно-кишечного тракта, n (%) / Pathology of the gastrointestinal tract, n (%)	3 (3,8)	4 (5)

Таблица 1.
Сравнительная
характеристика па-
циентов

Table 1.
Comparative
characteristics of
patients

В процессе исследования в качестве первичной документации использовались данные историй болезни пациентов, перенесших оперативное лечение в объеме механического протезирования аортального клапана. Все пациенты в послеоперационном периоде получали антикоагулянтную терапию с применением антагонистов витамина К (варфарин) под контролем МНО.

Всем пациентам, включенным в исследование, в аортальную позицию имплантиро-

ван двустворчатый механический клапан «МедИнж – 2» типоразмеров 21, 23 или 25. Применение ИКС «МедИнж» в клинической практике сопряжено с минимальным риском возникновения специфических клапанных осложнений, а также обеспечивает высокие показатели выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде. В настоящее время механический двустворчатый протез «МедИнж – 2» признан соответствующим требованиям, предъявляемым к ИКС мирового класса [10] (таблица 2).

Таблица 2.
Характеристики
ИКС «МедИнж – 2»,
имплантированных
в рамках исследо-
вания

Table 2.
Characteristics
of MedEng-2 ICS
implanted as part of
the study

Обозначение модели клапана Valve model	Посадочный диаметр, мм Landing diameter, mm	Диаметр пропускного отверстия корпуса, мм Diameter of the passage opening of the body, mm	Глубина интерпозиции в желудочке, мм Depth of interposition in the ventricle, mm	Высота интерпозиции в аорте, мм Height of interposition in the aorta, mm	Площадь эффективного отверстия, см ² Area of the effective opening, cm ²
АДМ21	21,5	16,56	4,2	4,1	2,15
АДМ23	23,3	18,31	5,0	4,5	2,63
АДМ25	25,3	20,32	4,2	5,6	3,24

На этапе отбора пациентов для включения в исследование проводилась оценка лабораторных (уровень гемоглобина, креатинина, общего билирубина, альбумина) и инструментальных (электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография) данных, а также данных физикального обследования (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений), анализ сопутствующей патологии. На основании данных ЭКГ, ХМ-ЭКГ исключались пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий. По данным ЭхоКГ производилась оценка фракции выброса ЛЖ, исключение тромбозов полостей сердца.

Через 3 месяца после механического протезирования аортального клапана пациенты методом рандомизации были распределены в одну из двух групп:

1 – пациенты, продолжающие антикоагулянтную терапию с поддержанием целевого диапазона МНО в пределах $3 \pm 0,5$ (стандартная стратегия);

2 – пациенты, продолжающие антикоагулянтную терапию со сниженным до $2 \pm 0,5$ значением МНО.

Наблюдение пациентов осуществлялось по телефону. После рандомизации пациент был информирован о рекомендуемом целевом диапазоне МНО, при необходимости проводилась коррекция дозировки варфарина. Мониторинг

МНО осуществлялся один раз в месяц, данные заносились в дневник наблюдения пациента и предоставлялись исследователю один раз в 6 месяцев (регистрировались 4 последние значения МНО). Также по телефону проводилось краткое анкетирование пациентов о состоянии здоровья, повторных госпитализациях, наличии антикоагулянт-обусловленных осложнений, данных лабораторных исследований (уровень гемоглобина и креатинина), сопутствующей принимаемой терапии. Заключительный визит также осуществлялся по телефону через 12 месяцев с момента рандомизации. Подробный план исследования представлен в таблице 3.

Анализ отдаленных результатов

Все рандомизированные пациенты ($n = 80$, 100%) были доступны послеоперационному наблюдению. Все пациенты завершили участие в пилотном исследовании на базе центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

У 85% пациентов зарегистрировано оптимальное время нахождения в терапевтическом диапазоне согласно рандомизации пациентов по группам, у 15% пациентов отмечена вариабельность уровня МНО в терапевтическом диапазоне при неизменной дозе варфарина.

Анализ результатов пилотного исследования показал высокую частоту развития нежелатель-

График наблюдения Observation schedule	Визит исходного уровня Baseline visit	Наблюдение по телефону с интервалом 6 месяцев Observation schedule Baseline visit Telephone observation with 6 months interval Final telephone visit	Заключительный визит по телефону Final telephone visit
Включение в исследование Inclusion in the study	+		
Согласие Approval	+		
Рандомизация Randomization	+		
Исходные характеристики Initial characteristics	+		
Оценка МНО INR assessment	+	+	+
События конечной точки Endpoint Events		+	+

Таблица 3.
План обследования
пациентов

Table 3.
Patient Examination
Plan

ных событий в исследуемой группе (пациенты со сниженным значением МНО), в сравнении с контрольной группой (стандартное значение МНО).

Нежелательные события зарегистрированы у 10% (n = 8), из которых 7,5% (n = 6) – в исследуемой группе, 2,5% (n = 2) – в контрольной группе. Четыре пациента (5%) в исследуемой группе со сниженным значением МНО преждевременно прекратили участие в исследовании по причине развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, что относится к событиям первичной конечной точки. Два пациента (2,5%) в исследуемой группе погибли (смерть по неизвестной причине – 1; смерть вследствие печеночной недостаточности – 1). В контрольной группе двое пациентов (2,5%) досрочно завершили участие в исследовании (биопротезирование аортального клапана вследствие тромбоза ИКС – 1; смерть вследствие желудочно-кишечного кровотечения – 1).

Геморрагические события в исследуемой группе зарегистрированы у 2 (5%) пациентов из 40. В первом случае послеоперационный период осложнился развитием ишемического (кардиоэмболического) инсульта, сочетающегося с макрогематурией. Пациент завершил участие в исследовании через 12 месяцев. Во втором случае зафиксирован летальный исход вследствие ишемического (спинального) инсульта, сочетающегося с желудочным кровотечением. Пациент завершил участие в исследовании через 6 месяцев. В контрольной группе у 2 (2,5%) пациентов из 40 зарегистрировано желудочно-кишечное кровотечение тяжелой степени, завершившееся летальным исходом. Пациент завер-

шил участие в исследовании через 12 месяцев. Авторы исследования считают, что геморрагические осложнения в достаточной степени ограничивают качество жизни и прогноз пациентов, перенесших механическое протезирование аортального клапана.

Отношение шансов по первичной конечной точке за 12 месяцев составило 2,71 (p = 0,25). С учетом полученных данных мы рассчитали отношение шансов по первичной конечной точке за 18 месяцев, которое составило 3,35 (p = 0,155). С учетом негативной тенденции частоты инвалидизирующих событий в основной группе пациентов, несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы, исследование завершено на стадии пилотного по этическим соображениям.

Обсуждение

Оптимальный целевой диапазон МНО составляет 2,0 – 3,0 для пациентов с механическими ИКС в аортальной позиции и предполагает эффективную профилактику тромбоэмболических осложнений при минимизации риска кровотечений. Согласно Рекомендациям Американской Ассоциации сердца / Американского колледжа кардиологов 2017 года, признан допустимым целевой диапазон МНО 1,5 – 2,0 после имплантации механического ИКС модели On-X, обладающего низкой тромбогенностью, на основании выводов, полученных в исследовании PROACT^[9]. Первичная конечная точка в исследовании PROACT включает большие и малые кровотечения, тромбоэмболические осложнения и тромбоз ИКС. У пациентов с низким риском тромбоэмболических событий ком-

бинированная дезагрегантная терапия (аспирин 325 мг + клопидогрел 75 мг x 1 раз в сутки) значительно уступала комбинации варфарина (МНО 2,0 – 3,0) и аспирина (81 мг x 1 раз в сутки) в отношении частоты событий первичной конечной точки (10,07% против 3,78%, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,38–5,12). При значительном увеличении частоты тромбоэмболических событий отсутствовало снижение частоты кровотечений. Данная часть исследования была приостановлена на ранней стадии. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических событий комбинация варфарина (МНО 1,5 – 2,0) и аспирина (81 мг x 1 раз в сутки) в сравнении с комбинацией варфарин (МНО 2,0 – 3,0) + аспирин (81 мг x 1 раз в сутки) зафиксировано значительное снижение частоты событий первичной конечной точки (5,50% против 9,35%, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,42–0,82) при отсутствии увеличения частоты тромбоэмболических событий и значительным снижением частоты кровотечений (95% доверительный интервал [ДИ] 0,22–0,72). Результаты исследования PROACT демонстрируют убедительные доказательства того, что пациенты после имплантации механических ИКС модели Оп-Х, обладающих низким тромбогенным потенциалом, могут получать антикоагулянтную терапию в сниженной дозе (МНО 1,5 – 2,0).

Аналогичные результаты получены в исследовании LOWERING-IT [11]. В данном исследовании проводился сравнительный анализ двух групп – антикоагулянтная терапия сниженной интенсивности (МНО 1,5 – 2,5) и стандартной интенсивности (МНО 2,0 – 3,0) у 396 пациентов, перенесших механическое протезирование аортального клапана и имеющих низкий риск тромбоэмболических событий. У 1 пациента из 197 в группе со сниженным МНО и у 3 пациентов из 199 в группе со стандартным целевым диапазоном МНО зарегистрированы тромбоэмболические события ($p = 0,62$). Геморрагические события зафиксированы у 6 пациентов в группе антикоагулянтной терапии сниженной интенсивности и у 16 пациентов в группе стандартной антикоагулянтной терапии ($p = 0,04$). Результаты исследования демонстрируют, что применение антикоагулянтной терапии сниженной интенсивности (МНО 1,5 – 2,5) сопровождается снижением частоты кровотечений при сопоставимом риске тромбоэмболических событий.

Настоящее исследование отражает результаты сравнительного анализа клинических исходов и частоты развития антикоагулянт-обусловленных осложнений у пациентов с механическими протезами аортального клапана при длительном приеме варфарина с терапевтическим и сниженным значением МНО и демонстрирует негативную тенденцию частоты событий первичной конечной точки в группе пациентов со сниженным значением МНО. Стоит отметить, что большая часть событий первичной конечной точки представлена ОНМК по ишемическому типу (5%) в исследуемой группе.

Ограничения исследования

Исследование является одноцентровым – пациенты проходили лечение в одном, хотя и специализированном центре, что может снизить доказательность полученных выводов.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование демонстрирует тенденцию к увеличению риска развития ишемических (кардиоэмболических) инсультов при снижении целевого значения МНО ($2 \pm 0,5$) по сравнению со стандартной терапией у пациентов после механического протезирования аортального клапана, принимающих варфарин. Частота развития тромбоэмболических событий в группе сниженного МНО превышает частоту геморрагических осложнений при проведении сравнительного анализа двух групп. Пациенты не получают преимуществ в отношении антикоагулянт-ассоциированных осложнений (системная эмболия, тромбозы ИКС, большие кровотечения) при снижении уровня МНО.

На наш взгляд, необходимы рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие возможности снижения целевого диапазона МНО после механического протезирования клапанов сердца. Первоначально целесообразным является проведение исследования, направленного на анализ влияния сниженного уровня МНО с добавлением дезагрегантов на риск антикоагулянт-обусловленных осложнений после имплантации механических протезов в аортальную позицию. Добавление дезагрегантов к антикоагулянтной терапии у пациентов после имплантации механических ИКС может снижать риск развития системных тромбоэмболических осложнений.

Вклад авторов

С. А. Уранова-Ткаченко: концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

А.В. Богачев-Прокофьев: концепция и дизайн работы, исправление статьи, утверждение окончательного варианта.

Р.М. Шарифулин: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

Я.М. Смирнов: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

А.Н. Пивкин: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

А.С. Залесов: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

Д.А. Астапов: концепция и дизайн работы, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Sofya A. Uranova-Tkachenko: concept and study design, data collection and analysis, wrote the manuscript, final approval of the version to be published.

Alexander V. Bogachev-Prokophiev: concept and study design, critical revision of the article, final approval of the version to be published.

Ravil M. Sharifulin: data collection and analysis, final approval of the version to be published.

Yaroslav M. Smirnov: data collection and analysis, final approval of the version to be published.

Alexei N. Pivkin: data collection and analysis, final approval of the version to be published.

Anton S. Zalesov: data collection and analysis, final approval of the version to be published.

Dmitry A. Astapov: conception and study design, drafting the article, critical revision of the article, final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article.

Литература:

1. Aluru J.S., Barsouk A., Saginala K., Rawla P., Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med. Sci. (Basel)*. 2022;10(2):32. <https://doi.org/10.3390/medsci10020032>
2. Базылев В.В., Микуляк А.И., Шматков М.Г., Сенжапов И.Я., Денисов М.А. Открытое репротезирование механического митрального клапана баллонорасширяемым протезом по методике «клапан-в-клапан»: клинический случай. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2024;28(1):19–25. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-1-19-25>
3. Комаров Р.Н., Ногоинов В.К. Варианты клапаносохраняющего хирургического лечения синдрома двусторчатого аортального клапана. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(2):9–16. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2022-2-9-16>
4. Yesiltas M.A., Haberal İ., Kuserli Y., Yildiz A., Koyuncu A.O., Özsoy S.D. Comparison of Short and Mid-Term Mortality and Morbidity in Patients with Severe Aortic Stenosis (Intermediate/High Risk) Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement. *Heart Surg. Forum*. 2020;23(2):E212–E220. <https://doi.org/10.1532/hsf.2913>
5. Johansson I., Benz A.P., Kovalova T., Balasubramanian K., Fukakusa B., Lynn M.J. et al. Outcomes of Patients with a Mechanical Heart Valve and Poor Anticoagulation Control on Warfarin. *Thromb. Haemost.* 2024;124(7):613–624. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777827>
6. Williams M.A., van Riet S. The On-X heart valve: mid-term results in a poorly anticoagulated population. *J. Heart Valve Dis.* 2006;15:80–86. <https://doi.org/10.1111/j.0886-0440.2004.04084.x>
7. Taniguchi S., Hashizume K., Ariyoshi T., Hisata Y., Tanigawa K., Miura T. et al. Twelve years of experience with the ATS mechanical heart valve prostheses. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;60(9):561–568. <https://doi.org/10.1007/s11748-012-0124-1>
8. Gerdisch M.W., Hagberg R.C., Perchinsky M.J., Joseph M., Oo A.Y., Loubani M. et al. Low-dose warfarin with a novel mechanical aortic valve: Interim registry results at 5-year follow-up. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2024;168(6):1645–1655.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.04.017>
9. Puskas J.D., Gerdisch M., Nichols D., Fermin L., Rhenman B., Kapoor D. et al. PROACT Investigators. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(24):2717–2726. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.535>
10. Энгиноев С.Т., Зеньков А.А., Чернов И.И., Джамбиева М.Н., Рамазанова Н.Э., Баев Д.Ю. и др. Непосредственные и среднесрочные результаты имплантации механического протеза «МедИнж-2» в аортальной позиции: десятилетний опыт одного центра. *Креативная хирургия и онкология*. 2024;14(1):20–28. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-20-28>
11. Trella M., Torella D., Chiodini P., Franciulli M., Romano G., De Santo L. et al. LOWERing the INtensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial. *Am. Heart J.* 2010;160(1):171–178. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.005>

References:

1. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel)*. 2022;10(2):32. <https://doi.org/10.3390/medsci10020032>
2. Bazylev VV, Mikulyak AI, Shmatkov MG, Senzhapov IYa, Denisov MA. Open mitral valve replacement with a balloon-expandable prosthesis using the valve-in-valve technique: a case report. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(1):19–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-1-19-25>
3. Komarov RN, Noginov VK. The possibilities of valve-sparing surgical treatment of bicuspid aortic valve syndrome. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(2):9–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2022-2-9-16>
4. Yesiltas MA, Haberal İ, Kuserli Y, Yildiz A, Koyuncu AO, Özsoy SD. Comparison of Short and Mid-Term Mortality and Morbidity in Patients with Severe Aortic Stenosis (Intermediate/High Risk) Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement. *Heart Surg Forum*. 2020;23(2):E212–E220. <https://doi.org/10.1532/hsf.2913>
5. Johansson I, Benz AP, Kovalova T, Balasubramanian K, Fukakusa B, Lynn MJ et al. Outcomes of Patients with a Mechanical Heart Valve and Poor Anticoagulation Control on Warfarin. *Thromb. Haemost.* 2024;124(7):613–624. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777827>
6. Williams MA, van Riet S. The On-X heart valve: mid-term results in a poorly anticoagulated population. *J Heart Valve Dis*. 2006;15:80–86. <https://doi.org/10.1111/j.0886-0440.2004.04084.x>
7. Taniguchi S, Hashizume K, Ariyoshi T, Hisata Y, Tanigawa K, Miura T,

- et al. Twelve years of experience with the ATS mechanical heart valve prostheses. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60(9):561–568. <https://doi.org/10.1007/s11748-012-0124-1>
8. Gerdisch MW, Hagberg RC, Perchinsky MJ, Joseph M, Oo AY, Loubani M et al. Low-dose warfarin with a novel mechanical aortic valve: Interim registry results at 5-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;168(6):1645–1655.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.04.017>
9. Puskas JD, Gerdisch M, Nichols D, Fermin L, Rhenman B, Kapoor D et al. PROACT Investigators. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(24):2717–2726. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.535>
10. Enginiev ST, Ziankou AA, Chernov II, Dzhambieva MN, Ramazanova NE, Baev DYU et al. Immediate and mid-term results of implanting a MedInzh-2 mechanical prosthesis in the aortic position: ten-year experience of one center. *Creative surgery and oncology.* 2024;14(1):20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-20-28>
11. Trella M., Torella D., Chiodini P., Franciulli M., Romano G., De Santo L. et al. LOWERing the INtensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial. *Am. Heart J.* 2010;160(1):171–178. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.005>

Сведения об авторах

Уранова-Ткаченко Софья Александровна, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-9388-9309

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, доктор медицинских наук, директор института патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0003-4625-4631

Шарифулин Равиль Махаматович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-8832-2447

Смирнов Ярослав Максимович ✉, стажер-исследователь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0000-2435-9868

Пивкин Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-5752-7474

Залесов Антон Сергеевич, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий института патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-3928-7374

Астапов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по организационно-методической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0003-1130-7772

Authors

Dr. Sofya A. Uranova-Tkachenko, MD, postgraduate student, Meshalkin National Medical Research Center.
ORCID: 0000-0002-9388-9309

Dr. Alexander V. Bogachev-Prokophiev, MD, Dr. Sci (Medicine), Director of the Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research Center.
ORCID: 0000-0003-4625-4631

Dr. Ravil M. Sharifulin, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Research Department of New Surgical Technologies, Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research.
ORCID: 0000-0002-8832-2447

Dr. Yaroslav M. Smirnov ✉, MD, intern researcher, Meshalkin National Medical Research Center.
ORCID: 0009-0000-2435-9868

Dr. Alexei N. Pivkin, MD, Cand. Sci. (Medicine), cardiovascular surgeon of the Meshalkin National Medical Research Center.
ORCID: 0000-0002-5752-7474

Dr. Anton S. Zalesov, MD, junior research assistant, Research Department of New Surgical Technologies, Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research.

ORCID: 0000-0002-3928-7374

Dr. Dmitry A. Astapov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Deputy Director General for Organizational and Methodological Work, Meshalkin National Medical Research Center
ORCID: 0000-0003-1130-7772

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

УДК [616.12-089:616-005]-053.32

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-105-110>

ОСОБЕННОСТИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У РЕБЕНКА ВЕСОМ 1,8 КГ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ЗИНЧУК П.В.¹ ✉, БАЛАХНИН Д.Г.², ИВКИН А.А.¹¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия

Основные положения

Ежегодный рост количества проводимых кардиохирургических вмешательств у детей в условиях искусственного кровообращения (ИК) сопровождается увеличением количества анестезиологических пособий среди новорожденных детей. Анестезиологическое ведение этих пациентов требует особенной деликатности и точности как со стороны обеспечения центрального венозного и артериального доступов, интубации трахеи и поддержания нормальной температуры тела, так и со стороны параметров вентиляции, начала, поддержания и отлучения от аппарата ИК, а также выбора и расчета дозы препаратов для индукции и поддержания анестезии и послеоперационного ведения ребенка. В этом клиническом случае мы описываем наш опыт проведения операции на открытом сердце в условиях ИК у ребенка весом 1,8 кг.

Резюме

Цель. Продемонстрировать возможность проведения и безопасность кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения у ребенка весом 1,8 кг. **Материалы и методы.** Представлен случай сердечно-сосудистой операции в условиях искусственного кровообращения у ребенка весом 1,8 кг. **Результаты.** Описаны основные сложности обеспечения анестезиологического пособия и процедуры искусственного кровообращения и пути их преодоления для возможности проведения кардиохирургического вмешательства. Представлены показатели лабораторной и инструментальной

диагностики и мониторинга показателей основных жизненных функций в периоперационном периоде, демонстрирующие безопасность проведенных манипуляций для ребенка. **Заключение.** Достижения современной сердечно-сосудистой хирургии и кардиоанестезиологии предоставляют возможность проведения операций в условиях искусственного кровообращения у недоношенных детей с низкой массой тела. В статье описаны особенности проведения кардиохирургической операции ребенку с массой тела 1,8 кг и доказана её безопасность.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, кардиохирургия, недоношенные, анестезия

Корреспонденцию адресовать:

Зинчук Полина Вадимовна, 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6, E-mail: zpv2706@mail.ru

© Зинчук П. В. и др.

Соответствие принципам этики. Информированное согласие на включение данных в научную статью было подписано родителями пациента после получения полного разъяснения цели исследования.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Для цитирования:** Зинчук П.В., Балахнин Д.Г., Ивкин А.А. Особенности искусственного кровообращения при кардиохирургическом вмешательстве у ребенка весом 1,8 кг: клинический случай. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):105-110. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-105-110>

Поступила:

31.01.2024

Поступила после доработки:

19.01.2025

Принята в печать:

11.03.2025

Дата печати:

31.03.2025

Сокращения

ИК – искусственное кровообращение
СВО – системный воспалительный ответЭНМТ – экстремально низкая масса тела,
ПКВ – постконцептуальный возраст
ЗВУР – задержка внутриутробного развития
БЛД – бронхолегочная дисплазияКОС – кислотно-основное состояние крови
preMUF – предварительная модифицированная ультрафильтрация

CASE REPORT

ANESTHESIOLOGY AND CRITICAL CARE MEDICINE

FEATURES OF CARDIOPULMONARY BYPASS IN CARDIAC SURGERY FOR A CHILD WEIGHING 1.8 KG: A CLINICAL CASE

POLINA V. ZINCHUK¹ ✉, DMITRY G. BALAKHNIN², ARTEM A. IVKIN¹¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Shchepkina Street, 61/2, Moscow, 129110, Russia

HIGHLIGHTS

The annual increase in the number of pediatric cardiac surgeries under cardiopulmonary bypass is accompanied by a corresponding rise in the number of anesthetic procedures administered to neonates. The anesthetic management of these patients requires exceptional delicacy and precision in establishing central venous and arterial access, performing tracheal intubation, maintaining normal body temperature, managing ventilation parameters, in initiating, maintaining, and weaning from cardiopulmonary bypass, as well as in selecting and calculating the dosages of drugs for anesthesia induction, maintenance, and postoperative care. In this clinical case, we describe our experience of performing open-heart surgery under cardiopulmonary bypass in a neonate weighing 1.8 kg.

Abstract

Aim. To demonstrate the feasibility and safety of performing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) in a child weighing 1.8 kg. **Materials and Methods.** We present a case of cardiovascular surgery under CPB in an infant with a body weight of 1.8 kg. **Results.** The major challenges associated with anesthetic management and CPB procedures are described, along with the strategies employed to overcome them in order to enable successful cardiac surgery. Laboratory and instrumental

diagnostic indicators and vital parameters of perioperative monitoring are presented to demonstrate the safety of the procedures performed in this patient. **Conclusion.** Advances in current cardiovascular surgery and cardiac anesthesiology enable the performance of CPB-assisted operations in premature infants with low body weight. This article outlines the specific features of conducting cardiac surgery in a patient weighing 1.8 kg and provides evidence of its safety.

Keywords: cardiopulmonary bypass, cardiac surgery, premature infants, anaesthesia

Corresponding author:

Dr. Polina V. Zinchuk, Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia
© Polina V. Zinchuk, et al.

Ethics Statement. The informed consent for inclusion of the data into the scientific paper was signed by the parents of the patient after receiving the full explanation of the study purpose.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Polina V. Zinchuk, Dmitry G. Balakhnin, Artem A. Ivkin. Features of cardiopulmonary bypass in cardiac surgery for a child weighing 1.8 kg: a clinical case. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):105-110. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-105-110>

Received:

17.10.2024

Received in revised form:

16.05.2025

Accepted:

30.05.2025

Published:

30.06.2025

Введение

Количество выполняемых педиатрических сердечно-сосудистых операций увеличивается с каждым годом. В структуре детской кардиохирургии наибольшую сложность для анестезиолога представляют новорожденные пациенты за счет множества особенностей анатомии и физиологии, которые обусловлены процессом перехода ауторегуляторных механизмов от фетальных к неонатальным [1]. Влияние кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения обуславливает высокий уровень выраженности системного воспалительного ответа (СВО) у всех пациентов, особенно у детей первого года жизни [2]. Обусловлена такая реакция детского организма увеличенной активностью иммунной системы и склонностью к накоплению жидкости в интерстиции [3]. При этом, даже при использовании специализированных неонатальных оксигенаторов, объем первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения составляет значимую часть объема циркулирующей крови ребенка, что неизбежно приводит к критической гемодилюции. Таким образом, помимо технических и анатомических особенностей, кардиохирургические операции у новорожденных детей, тем более у недоношенных, представляют собой набор проблем, решение которых напрямую зависит от анестезиологического и перфузионного обеспечения. Пути решения данных проблем разнообразны, что и привело нас к описанию представленного клинического случая успешной операции у ребенка с массой тела 1,8 кг.

Клиническое наблюдение

Ребенок И., родившийся в возрасте 27 недель с массой тела при рождении 650 г, поступил в клинику в возрасте 40 недель с эхокардиографическими признаками инородного тела правого и левого предсердий, левой верхней легочной вены, правого желудочка, ствола легочной артерии и правой ветви легочной артерии. Из сопроводительной документации следовало, что за 4 дня до поступления в клинику, в другом стационаре, где ребенок находился по поводу основного заболевания (недоношенность 27 недель, экстремально низкая масса тела (ЭНМТ), постконцептуальный возраст (ПКВ) 40 недель, симметричная задержка внутриутробного развития (ЗВУР) бронхолегочная дисплазия (БЛД), новая форма), было выполнено плановое удале-

ние внутривенной силиконовой линии, осложнившееся ее фрагментацией. Учитывая отсутствие клинических проявлений, было принято решение о выполнении ряда дополнительных обследований на базе этого стационара с последующей транспортировкой в нашу клинику.

При поступлении ребенок был госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации, его состояние расценивалось как стабильно тяжелое, обусловленное течением основного заболевания (недоношенность 27 недель, ЭНМТ, ПКВ 40 недель, БЛД, ЗВУР). Ребенок был помещен в кувез для поддержания оптимальных параметров внешней среды и обеспечения охранительного режима. Респираторные показатели на фоне самостоятельного дыхания при инсуффляции увлажненного кислорода потоком 0,5 л/мин удовлетворительные.

В условиях отделения анестезиологии-реанимации под общей анестезией фентанилом в дозе 1 мкг/кг через имеющийся периферический венозный доступ, было выполнено обеспечение центрального венозного доступа через правую внутреннюю яремную вену по методу Сельдингера, при помощи ультразвуковой навигации. Установлен двухпросветный катетер (Certofix B.Braun) размером 4Fr на глубину 4 см, фиксирован к коже двумя лигатурами. После планового обследования и предоперационной подготовки, на 2-е сутки нахождения в клинике, ребенок был транспортирован в операционную для удаления инородного тела сердца.

При поступлении в операционную была выполнена интубация трахеи интубационной трубкой 3,5 без манжеты и начата ИВЛ аппаратом Maquet Flow-I (Швейцария) в режиме нормовентиляции и введение в анестезию ингаляционным анестетиком севофлюраном (Sevorane), минимальная альвеолярная концентрация которого поддерживалась на уровне 0,7-1,0 МАК. С целью миорелаксации использовался атракурия безилат в дозе 0,5 мг/кг. После введения в анестезию, с целью инвазивного мониторинга гемодинамики, через правую лучевую артерию осуществлен артериальный доступ катетером 26Ga. За 5 минут до кожного разреза был введен фентанил в дозе 10 мкг/кг с последующими повторными введениями каждые 30 минут в дозе 5 мкг/кг.

Во время операции проводился инвазивный мониторинг артериального давления, центрального венозного давления, церебральной оксиметрии посредством NIRS-мониторинга, часто-

ты сердечных сокращений, пульсоксиметрия, электрокардиография в трех основных отведениях, капнография. На протяжении операции исследовалось кислотно-основное состояние крови (КОС) крови по требованию, но не реже, чем 1 раз в 30 минут.

До начала операции на аппарате ИК Maquet HL-20 (Getinge, Швеция) подготовлен к работе оксигенатор Dideco kids D100 (Sorin, Италия) с совместимым сетом магистралей, расчетные характеристики перфузии: объемная скорость 350 мл/мин (для достижения сердечного индекса 3,0 л/мин/м²), исходные значения фракции подаваемого в контур аппарата ИК кислорода и скорость газотока составляли 50% и 150 мл/мин соответственно и в дальнейшем регулировались на основании результатов КОС крови.

В контур аппарата ИК были добавлены: гепарин – 1900 МЕ, 500 мл полиионного кристаллоидного раствора (стерофундин изотонический, B.Braun), 130 мл донорских эритроцитов и плазмы в соотношении 1:1, выполнена вакуумная preMUF (предварительная модифицированная ультрафильтрация) с помощью гемосорбционной колонки Maquet BC 20 plus. Забор крови для колонки осуществлялся из артериальной магистрали, после выхода ее из оксигенатора, возврат крови из колонки проводился в венозную магистраль, в месте ее соединения с кардиотомным резервуаром. Удалено 580 мл ультрафильтрата, после чего в контур аппарата ИК были добавлены гидрокарбонат натрия 4% в объеме 7 мл и маннитол 15% в объеме 14 мл, окончательный объем первичного заполнения составил 61 мл, без учета объема заполнения магистралей.

Хирургический доступ – срединная стернотомия. После достижения целевых значений гемостаза канюлированы аорта, верхняя и нижняя полые вены канюлями 6 Fg, 8 Fg и 10 Fg соответственно, начато ИК. Перед началом ИК значения гематокрита и гемоглобина составляли 38 % и 144 г/л, после начала ИК – 29 % и 104 г/л соответственно. На работающем сердце выполнена правая атриотомия, в полости предсердия визуализируется часть силиконовой линии, один конец которой формирует петлю и направляется в полость правого желудочка, а второй – через открытое овальное окно проходит через левое предсердие и заканчивается в устье верхней левой легочной вены. После удаления инородного тела, измеренная длина которого составила 17 см, ушито правое предсердие, после деаэрации и

позаэтапного снижения производительности остановлено ИК. Длительность искусственного кровообращения составила 5 минут 27 секунд. Общая продолжительность операции – 80 минут. В течение всего времени ИК проводилась ультрафильтрация с целью элиминации избыточной жидкой части перфузата. После завершения ИК проведена модифицированная ультрафильтрация с возвратом концентрированной крови пациенту в венозную канюлю. Кроме того, после остановки ИК, минимизировать кровопотерю и поддержать концентрацию гемоглобина на должном уровне помогла запатентованная нами методика, заключающаяся в максимальной концентрации оставшегося в контуре аппарата ИК перфузата путем ультрафильтрации и введения его пациенту через центральный венозный катетер. Был установлен ретростеральный дренаж и выполнено послойное ушивание раны. На всех этапах операции все отслеживаемые показатели жизненных функций оставались в пределах референса для данного возраста, уровень лактата крови во время и после ИК не превышал верхней границы нормы. По окончании операции гематокрит и гемоглобин составляли 39% и 147 г/л соответственно.

По окончании операции ребенок был доставлен в отделение анестезиологии и реанимации, где проводилась дальнейшая стабилизация состояния и интенсивная терапия основного заболевания. Объем дренажного отделяемого в первые послеоперационные сутки составил 7 мл, что позволило, после контрольных обследований, удалить его. Экстубация и перевод на вентилиацию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через назальные канюли (пСРАР) выполнены на вторые послеоперационные сутки, общая продолжительность ИВЛ составила 17 часов. После поэтапного отлучения от пСРАР и перевода на самостоятельное дыхание с подачей увлажненного кислорода, достижения предоперационного объема зондового энтерального кормления ребенок был переведен на базу предыдущей госпитализации для дальнейшего лечения и наблюдения. Общее время нахождения в отделении анестезиологии-реанимации составило 139 часов и равнялось общей длительности нахождения в клинике.

Обсуждение

В мировой литературе редко встречается описание кардиохирургических операций у детей с

массой тела менее 3 кг. Чаще всего такие пациенты подвергаются паллиативной коррекции с использованием эндоваскулярных технологий. Однако, учитывая ряд особенностей пациентов детского возраста, которые упоминались в начале статьи, необходимы методы борьбы с двумя основными проблемами: системным воспалительным ответом и гемодилюцией. Предпринятые нами меры (ультрафильтрация до начала в течение всего ИК, модифицированная ультрафильтрация и минимизация контура аппарата ИК, а также минимальный объём вмешательства) позволили снизить выраженность СВО в интра- и послеоперационном периоде, что позволило не применять симпатомиметическую поддержку и сократить время искусственной вентиляции легких. Эффективность данных методик многократно доказана в различных исследованиях, посвящённых оперативной коррекции врождённых пороков сердца у детей [4–6].

Принимая во внимание способность любой трансфузии усиливать негативные эффекты ИК на организм ребенка через потенцирование СВО [7–9], ещё одним лимитирующим СВО фактором стала минимизация использования компонентов донорской крови. Выбор объёма трансфузии, достаточного для поддержания целевых значений кислородного транспорта, является тонкой задачей. В нашем случае требовалось уделить особенно большое внимание этому вопросу, поскольку вес ребенка, с одной стороны не позволял допустить чрезмерного положительного гидробаланса на конец операции,

с другой стороны – характеризовался крайне низкими резервами кислородной емкости крови, что требовало от нас точного выбора объема необходимой трансфузии, что и было сделано. Лимитировать объём использованных компонентов донорской крови нам позволили ультрафильтрация, минимизация контура аппарата ИК и объёма первичного заполнения. Такие методики позволяют безопасно проводить ИК без применения трансфузии даже детям с массой тела до 5 и даже 2,7 кг, что продемонстрировано в работе Burnside JL [10]. Дополнительным фактором поддержания нормального уровня гемоглобина в послеоперационном периоде явился полный возврат перфузата экстракорпорального контура пациенту после завершения ИК.

Заключение

Достижения современной системы здравоохранения позволили сохранять жизни многих детей с разнообразными заболеваниями. Совершенствование неонатальной службы позволяет выхаживать недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела. Очевидно, что с течением времени количество операций на сердце, проводимых недоношенным новорожденным, будет увеличиваться, создавая новые вызовы для анестезиологов-реаниматологов. Наш опыт показал возможность анестезиологического пособия и обеспечения искусственного кровообращения ребенку весом 1,8 кг и безопасность этих процедур для него.

Вклад авторов

П.В. Зинчук: написание текста статьи.

А.А. Ивкин: сбор материала.

Д.Г. Балахнин: редакция текста статьи, подбор литературных источников.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Polina V. Zinchuk: wrote the manuscript.

Artem A. Ivkin: collected and processed the data.

Dmitry G. Balakhnin: performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

1. Tan C.M.J., Lewandowski A.J. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal. Diagn. Ther.* 2020;47(5):373–386. <https://doi.org/10.1159/000501906>
2. Güvener M., Korun O., Demirtürk O.S. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *J. Card. Surg.* 2015;30(1):92–96. <https://doi.org/10.1111/jocs.12465>
3. Li Y.M., Ran J., Li H., Yan C.Y. [Risk factors for capillary leak syndrome in neonates]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011;13(9):708–710. PMID: 21924016
4. Chen F., You Y., Ding P., Wu K., Mo X. Effects of Balanced Ultrafiltration During Extracorporeal Circulation for Children with Congenital Heart Disease on Postoperative Serum Inflammatory Response. *Fetal. Pediatr. Pathol.* 2020;39(5):401–408. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1661050>
5. Bierer J., Stanzel R., Henderson M., Sett S., Horne D. Ultrafiltration in Pediatric Cardiac Surgery Review. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* 2019;10(6):778–788. <https://doi.org/10.1177/2150135119870176>
6. Gholampour Dehaki M., Niknam S., Azarfarin R., Bakhshandeh H., Mahdavi M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial. *Artif. Organs.* 2019;43(2):167–172. <https://doi.org/10.1111/aor.13325>

7. Holmannova D., Kolackova M., Mandak J., Kunes P., Holubcova Z., Holubec T. et al. Effects of conventional CPB and mini-CPB on neutrophils CD162, CD166 and CD195 expression. *Perfusion*. 2017;32(2):141–150. <https://doi.org/10.1177/0267659116669586>
8. Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E. et al. Massive Transfusion in Cardiac Surgery: The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesth. Analg.* 2017;124(6):1777–1782. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001926>
9. Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E. et al. Massive Transfusion in Cardiac Surgery: The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesth. Analg.* 2017;124(6):1777–1782. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001926>
10. Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей. *Общая реаниматология*. 2022;18(3):30–37. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-30-37>
11. Burnside J.L., Ratliff T.M., Kelly M.N., Naguib A.N., Galantowicz M., Hodge A. Bloodless Arterial Switch Operation in a 2.7-kg Jehovah's Witness Patient. *J. Extra Corpor. Technol.* 2020;52(2):142–145. <https://doi.org/10.1182/ject-2000003>

References:

1. Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(5):373–386. <https://doi.org/10.1159/000501906>
2. Güvener M, Korun O, Demirtürk OS. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *J Card Surg.* 2015;30(1):92–96. <https://doi.org/10.1111/jocs.12465>
3. Li YM, Ran J, Li H, Yan CY. [Risk factors for capillary leak syndrome in neonates]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011;13(9):708–710. PMID: 21924016
4. Chen F, You Y, Ding P, Wu K, Mo X. Effects of Balanced Ultrafiltration During Extracorporeal Circulation for Children with Congenital Heart Disease on Postoperative Serum Inflammatory Response. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020;39(5):401–408. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1661050>
5. Bierer J, Stanzel R, Henderson M, Sett S, Horne D. Ultrafiltration in Pediatric Cardiac Surgery Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2019;10(6):778–788. <https://doi.org/10.1177/2150135119870176>
6. Gholampour Dehaki M, Niknam S, Azarfarin R, Bakhshandeh H, Mahdavi M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial. *Artif Organs.* 2019;43(2):167–172. <https://doi.org/10.1111/aor.13325>
7. Holmannova D, Kolackova M, Mandak J, Kunes P, Holubcova Z, Holubec T, et al. Krejsek J. Effects of conventional CPB and mini-CPB on neutrophils CD162, CD166 and CD195 expression. *Perfusion*. 2017;32(2):141–150. <https://doi.org/10.1177/0267659116669586>
8. Delaney M, Stark PC, Suh M, Triulzi DJ, Hess JR, Steiner ME, et al. Massive Transfusion in Cardiac Surgery: The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesth. Analg.* 2017;124(6):1777–1782. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001926>
9. Delaney M, Stark PC, Suh M, Triulzi DJ, Hess JR, Steiner ME, et al. Massive Transfusion in Cardiac Surgery: The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesth. Analg.* 2017;124(6):1777–1782. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001926>
10. Borisenko DV, Ivkin AA, Shukevich DL, Kornelyuk RA. The Effect of Erythrocyte-Containing Donor Blood Components in the Priming of the Cardiopulmonary Bypass Circuit on the Development of Systemic Inflammation During Correction of Congenital Heart Defects in Children. *Obshchaya reanimatologiya*. 2022;18(3):30–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-30-37>
11. Burnside JL, Ratliff TM, Kelly MN, Naguib AN, Galantowicz M, Hodge A. Bloodless Arterial Switch Operation in a 2.7-kg Jehovah's Witness Patient. *J Extra Corpor Technol.* 2020;52(2):142–145. <https://doi.org/10.1182/ject-2000003>

Сведения об авторах

Зинчук Полина Вадимовна ✉, младший научный сотрудник лаборатории органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0009-0006-7717-9856

Ивкин Артем Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0002-3899-1642

Балахнин Дмитрий Геннадьевич, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

ORCID: 0000-0002-9479-4694

Authors

Dr. Polina V. Zinchuk ✉, MD, Junior Researcher, Laboratory of Organ Protection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0009-0006-7717-9856

Dr. Artem A. Ivkin, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Organ Protection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0002-3899-1642

Dr. Dmitry G. Balakhnin, MD, Anesthesiologist and Emergency Physician, Anesthesiology and Intensive Care Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).

ORCID: 0000-0002-9479-4694

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.36-003.826

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-111-117>

КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

СМАКОТИНА С.А. ✉, ЯВОРСКАЯ Д.Р., КАРЯГИНА М.С., КЕРИМОВА Ф.Б.

*Кемеровский государственный медицинский университет
ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, 650056, Россия*

Основные положения

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой мультисистемное заболевание, отражающее ее многофакторный патогенез. Нарушения в функционировании нервной системы, включая когнитивную дисфункцию, тесно ассоциированы с течением неалкогольной жировой болезни печени, демонстрируя внепеченочный характер проявления уже на ранних стадиях данной патологии.

Резюме

Цель. Изучить показатели нейродинамики как маркера когнитивных нарушений при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Пациентам с диагнозом НАЖБП ($n = 40$), установленном на основании ультразвукового исследования печени, наличия одного из факторов кардиометаболического риска (ожирение и дислипидемия) и исключения других причин развития стеатоза печени (алкогольное, лекарственное поражение, воздействие токсинов окружающей среды, причины, связанные с питанием/проблемами со стороны кишечника, эндокринные нарушения, моногенные заболевания), проводилось лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), липидограмма, глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок и белковые фракции сыворотки крови, протромбиновый индекс (ПТИ). С целью уточнения степени фиброза использовался неинвазивный индекс фиброза-4 (FIB-4, Fibrosis-4 index). Для исключения злоупотребления алкоголем проведено тестирование с помощью опросника «The Alcohol Use Disorders Identification Test» (AUDIT). Кроме этого, для исключения наличия печеночной энцефалопатии проведен тест Рейтана (тест на цифровую последовательность).

Все пациенты были протестированы по опроснику MMSE («Mini-Mental State Examination») с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений. Для исследования когнитивных функций использовался программно-аппаратный комплекс Status PF для персонального компьютера типа IBM, совместимый с адаптером регистрации реакций, разработанный на базе Кемеровского государственного университета. Изучались показатели нейродинамики, включающие определение времени сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) и реакцию на движущийся объект (РДО). Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. **Результаты.** Выявлено, что у пациентов с НАЖБП без значимого фиброза и биохимических маркеров воспаления имеются изменения показателей нейродинамики, по сравнению с контрольной группой, преобладают процессы торможения в центральной нервной системе. **Заключение.** Пациенты с НАЖБП имеют когнитивный дефицит, не обусловленный синдромом цитолиза и печеночной энцефалопатией. Изменения в функционировании центральной нервной системы при стеатозе печени являются отражением сложного многофакторного патогенеза основного заболевания и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, когнитивная дисфункция, метаболическая дисфункция, нейровоспаление

Корреспонденцию адресовать:

Смакотина Светлана Анатольевна, 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А, E-mail: smak67@mail.ru
© Смакотина С. А. и др.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований Кемеровского государственного медицинского университета (выписка из протокола № 290 от 14.09.2022). От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Смакотина С.А., Яворская Д.Р., Карягина М.С., Керимова Ф.Б. Когнитивная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):111-117. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-111-117>

Поступила:	Поступила после доработки:	Принята в печать:	Дата печати:
16.01.2025	07.05.2025	30.05.2025	30.06.2025

Сокращения

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гамма-

глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ПТИ – протромбиновый индекс, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, РДО – реакция на движущийся объект,

СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция, ЦНС – центральная нервная система, NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease (неалкогольная жировая болезнь печени).

ORIGINAL RESEARCH
INTERNAL MEDICINECOGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

SVETLANA A. SMAKOTINA ✉, DARIA R. YAVORSKAYA, MARIA S. KARYAGINA, FIRANGIZ B. KERIMOVA

*Kemerovo State Medical University
Voroshilova Street, 22A, Kemerovo, 650056, Russia*

HIGHLIGHTS

Non-alcoholic fatty liver disease is a multisystem disorder that reflects its multifactorial pathogenesis. Dysfunction of the nervous system, including cognitive impairment, is closely associated with the course of non-alcoholic fatty liver disease, demonstrating extrahepatic manifestations even at the early stages of the disease.

Abstract

Aim. To investigate neurodynamic parameters as markers of cognitive impairment in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Materials and Methods.** Here we enrolled forty patients with NAFLD diagnosed by liver ultrasound findings, the presence of obesity or dyslipidemia, and absence of other causes of hepatic steatosis (i.e., alcohol use, drug-induced liver injury, environmental toxins, nutritional or intestinal disorders, endocrine diseases, and monogenic conditions). The laboratory investigation included a complete blood count, comprehensive biochemical panel (bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lipid profile, glucose, creatinine, urea, total protein and protein fractions, and prothrombin index). The non-invasive Fibrosis-4 (FIB-4) index was used to assess fibrosis severity. Alcohol misuse was screened using the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). To exclude hepatic encephalopathy, the Reitan number connection test was

performed. All patients were also evaluated using the Mini-Mental State Examination (MMSE) to detect dementia and pre-dementia cognitive impairments. Cognitive functions were assessed using the Status PF software with a reaction registration adapter developed at Kemerovo State University. Neurodynamic parameters included the complex visual-motor reaction time and response to a moving object. The control group consisted of 30 healthy volunteers matched by age and sex. **Results.** Patients with NAFLD, even in the absence of significant fibrosis or biochemical markers of inflammation, demonstrated altered neurodynamic parameters compared to the control group, and inhibition processes in the central nervous system prevailed. **Conclusion.** Patients with NAFLD exhibit cognitive deficits not associated with hepatocellular injury or hepatic encephalopathy. Central nervous dysfunction in hepatic steatosis reflects the complex multifactorial pathogenesis of the underlying disease and warrants further investigation.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cognitive dysfunction, metabolic dysfunction, neuroinflammation

Corresponding author:

Dr. Svetlana A. Smakotina, Voroshilova Street, 22A, Kemerovo, 650056, Russia

E-mail: smak67@mail.ru

© Svetlana A. Smakotina, et al.

Ethics Statement. The study was approved by the Committee on Ethics and Evidence for Medical Scientific Research of the Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from protocol No. 290 dated September 14, 2022). All patients provided informed consent to participate in the study.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Svetlana A. Smakotina, Daria R. Yavorskaya, Maria S. Karyagina, Firangiz B. Kerimova. Cognitive dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):111-117. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-1-111-117>

Received:

16.01.2024

Received in revised form:

07.05.2025

Accepted:

30.05.2025

Published:

30.06.2025

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5% гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз [1]. Распространенность НАЖБП среди взрослой популяции в мире составляет 32%, в Российской Федерации – 37%. Ожидается, что число случаев неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) вырастет с 16,5 млн в 2015 г. до 27 млн в 2030 г., в то время как частота сопутствующих заболеваний, связанных с НАСГ, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), возрастет, а смертность увеличится на 178% [2].

В последнее время, по данным исследований, у все большего числа пациентов наблюдается значительная связь между заболеванием печени и различными расстройствами центральной нервной системы (ЦНС). Связанные с НАЖБП дисфункции ЦНС включают когнитивные нарушения, гиппокамп-зависимые нарушения памяти и настроения (депрессию и тревожность) [3]. Результаты недавних исследований показали корреляцию между дисфункцией печени вследствие жировой дистрофии и когнитивными нарушениями, в частности, в областях зрительно-пространственных и исполнительных функций, которые связаны с префронтальной корой [4]. Вместе с тем, помимо этих результатов, есть исследования, не обнаружившие корреляции между НАЖБП и когнитивными нарушениями, которые объясняют дисфункцию ЦНС (в основном в исполнительных областях) прогрессирующим фиброзом печени, но не стеатозом. Эти результаты предполагают, что связь между НАЖБП и когнитивными функциями может зависеть от конкретных доменов мозга, а также от типа дисфункции печени [5].

Особенностью когнитивной дисфункции при патологии печени является ее усугубление при присоединении печеночной энцефалопатии на поздних стадиях заболевания.

Таким образом, выявление когнитивных нарушений на стадии стеатоза печени и определение их патофизиологических механизмов может быть использовано для разработки новых методов лечения этого состояния и предупреждения дальнейшего прогрессирования.

Цель исследования

Изучение показателей нейродинамики у па-

циентов с НАЖБП на стадии стеатоза.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с диагнозом НАЖБП: стеатоз печени ($n = 40$), который был установлен на основании данных ультразвукового исследования печени, наличия одного из факторов кардиометаболического риска (индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ или окружность талии $> 94 \text{ см}$, дислипидемия) и исключения других причин развития стеатоза печени (алкогольное, лекарственное поражение, воздействие токсинов окружающей среды, причины, связанные с питанием/проблемами со стороны кишечника, эндокринные нарушения, моногенные заболевания) [1]. В исследование включены лица мужского пола, которые не имели артериальной гипертензии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, атеросклероза (по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий), гипергликемии, хронической болезни почек и не принимали никакой сопутствующей лекарственной терапии. Средний возраст участников – 36 лет (29; 44), 9 пациентов сообщили о курении сигарет в настоящее время. ИМТ в исследуемой группе составил 30.6 кг/м^2 (27.9; 33.0), нормальная масса тела была у 7 (17.5%) пациентов, избыточная масса тела наблюдалась у 9 (22.5%) пациентов, ожирение 1 степени – у 18 (45%), ожирение 2 степени – у 6 (15%), окружность талии (ОТ) – 97,3 см (90,9; 104,6), уровень гликемии натощак – 5,05 ммоль/л (3,9; 6,2). Набор пациентов проводился на амбулаторном приеме врача-гастроэнтеролога, поводом для обращения на консультацию были изменения печени по типу стеатоза, выявленные при ультразвуковом исследовании. Всем пациентам проведено лабораторное обследование, включающее: общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), липидограмма, глюкоза, креатинин, мочевина, общий белок и белковые фракции сыворотки крови, протромбиновый индекс (ПТИ).

С целью уточнения степени фиброза использовался неинвазивный индекс фиброза-4 (FIB-4, Fibrosis-4 index). В исследование не включались пациенты с лабораторными маркерами цитолиза (повышение АСТ, АЛТ) и выраженным фиброзом (индекс FIB-4 более 1,3).

Для исключения злоупотребления алкоголем проведено тестирование с помощью опро-

сника «The Alcohol Use Disorders Identification Test» (AUDIT), в исследование включены пациенты, получившие менее 8 баллов. Кроме этого, исключено наличие печеночной энцефалопатии при проведении теста Рейтана (тест на цифровую последовательность). Все пациенты были протестированы по опроснику MMSE («Mini-Mental State Examination») с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений.

Для исследования когнитивных функций использовался программно-аппаратный комплекс Status PF для персонального компьютера типа IBM, совместимый с адаптером регистрации реакций, разработанный на базе Кемеровского государственного университета. Изучались показатели нейродинамики, включающие определение времени экспозиции сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) и реакции на движущийся объект (РДО). В контрольную группу включены 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих изменений по данным ультразвукового исследования печени и не принимающих какие-либо препараты, курение сигарет в настоящий момент отметили 13 человек. ИМТ в контрольной группе составил 24.5 кг/м^2 (21,2; 27,7), с нормальной массой тела наблюдалось 17 (56,7%) человек, с избыточной массой тела – 13 (43,3%). Среднее значение ОТ – 90,2 см (85,6; 94,2). Средний уровень гликемии натощак – 5.15 ммоль/л (4,6; 5,7).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных

статистических программ «Statistica Ver. 6.1» («StatSoft, Inc.», США).

Результаты

При изучении показателей СЗМР выявлено статистически значимое увеличение времени минимальной экспозиции у пациентов с НАЖБП ($359 \pm 11,9$ мсек) по сравнению с контрольной группой ($231 \pm 15,9$ мсек), $p = 0,0001$. Время средней экспозиции у исследуемой группы было несколько выше ($503 \pm 11,1$ мсек), чем у группы контроля ($492 \pm 19,9$ мсек), при этом статистической значимости различий не выявлено ($p = 0,36$). При выполнении исследования пациентами с НАЖБП допущены ошибки ($1,9 \pm 1,3$), в контрольной группе ошибок не было. Результаты изучения показателей СЗМР представлены в **таблице 1**.

При проведении теста РДО, характеризующей уровень взаимоотношения процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, получены данные о преобладании у пациентов с НАЖБП процессов торможения. При сравнении показателей выявлено статистически значимое уменьшение количества опережений ($5,0 \pm 0,6$) у исследуемой группы ($p = 0,004$) и увеличение количества запаздываний ($18,1 \pm 0,4$), $p = 0,02$ и суммы запаздываний ($755 \pm 74,2$ мсек), $p = 0,009$ (**таблица 2**).

Обсуждение

Учитывая растущее число исследований, предполагающих, что НАЖБП независимо связана с нарушением когнитивной функции, основные механизмы до сих пор не были подробно изучены. Основным препятствием при этом является изоляция прямого эффекта жировой дистрофии печени от эффектов, связанных с метаболическим синдромом, включая ожирение, резистентность к инсулину и атеросклероз, и их индивидуального вклада в дисфункцию мозга [6]. Nadjihambi и др. показали, что изолированное устранение стеатоза печени посредством генетического но-

Таблица 1.
Сложная зрительно-моторная реакция у пациентов с НАЖБП и контрольной группы

Table 1.
Complex visual-motor reaction parameters in patients with NAFLD and healthy volunteers

Показатели / Parameters	Пациенты с НАЖБП (n = 40) / Patients with NAFLD (n = 40)	Контрольная группа (n = 30) / Healthy volunteers (n = 30)	P
Минимальная экспозиция, мсек / Minimum exposure, msec	$359 \pm 11,9$	$231 \pm 15,9$	0,0001
Средняя экспозиция, мсек / Average exposure, msec	$503 \pm 11,1$	$492 \pm 19,9$	0,36
Количество ошибок / Number of errors	$1,9 \pm 1,3$	0 ± 0	0,0001

Показатели реакции на движущийся объект (30 сигналов) / Reaction to a moving object parameters (30 signals)	Пациенты с НАЖБП (n = 40) / Patients with NAFLD (n = 40)	Контрольная группа (n = 30) / Healthy volunteers (n = 30)	P
Количество опережений / Number of advances	5,0±0,6	7,2±1,0	0,004
Количество запаздываний / Number of lags	18,1±0,4	12,0±1,8	0,02
Точные ответы / Exact answers	9,3±0,6	9,9±1,1	0,57
Сумма опережений, мсек / Sum of advances, msec	259,3±47,4	334,2±53,1	0,53
Сумма запаздываний, мсек / Sum of delays, msec	755±74,2	418,1±46,5	0,009
Среднее опережение, мсек / Average advance, msec	46,9±9,1	53,1±8,3	0,76
Среднее запаздывание, мсек / Average delay, msec	36,0±4,7	42,3±5,4	0,45

Таблица 2.
Реакция на движущийся объект у пациентов с НАЖБП и контрольной группы

Table 2.
Reaction to a moving object in patients with NAFLD and the control group

каута гена *MCT1* (Monocarboxylate Transporter 1, транспортер монокарбоксилата-1), являющегося переносчиком короткоцепочечных жирных кислот, кетонных тел и лактата в тканях, уменьшило нейровоспаление и тревожное поведение у мышей, получавших пищу с высоким содержанием жиров. Эти результаты подтвердили гипотезу о том, что существует прямая связь между жировой дистрофией печени и дисфункцией мозга [7].

Основные звенья патогенеза НАЖБП (инсулинорезистентность, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, воспаление) связывают с дисфункцией ЦНС, что объясняется изменением регуляции сигналов инсулина с сопутствующими нарушениями в передаче сигналов и экспрессии генов [3].

Известно, что изменение состава микробиоты кишечника способствует развитию НАЖБП из-за повышения проницаемости стенки кишки для липополисахарида (ЛПС) и дальнейшей активации Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) печеночных клеток Купфера и звездчатых клеток. Каскад провоспалительных цитокинов вследствие активации иммунных клеток инициирует НАЖБП и обуславливает ее дальнейшее прогрессирование. В клетках головного мозга воспалительный каскад, активируемый ЛПС, вызывает снижение экспрессии нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), уменьшает количество жизнеспособных клеток в пирамидальном слое и способствует нейродегенерации и атрофии нейронов гиппокампа, тем самым влияя на функцию ЦНС и вызывая нейродегенерацию и когнитивные нарушения [8].

Согласно ряду исследований, предполагается, что НАЖБП влияет на развитие дисбаланса в работе ЦНС через сигнальный путь желчных кислот. В связи с изменением состава кишечной ми-

крофлоры, влияющей на метаболизм желчных кислот и опосредующей их детоксикацию и преобразование первичных желчных кислот во вторичные, включая литохолевую кислоту, возможно развитие токсического эффекта на гепатоциты и усиление воспалительного ответа. Среди класса ядерных и клеточно-поверхностных рецепторов, известных как рецепторы, активируемые желчными кислотами (BAR), наиболее характерными являются фарнезоидный рецептор (FXR) и рецептор желчных кислот, связанных с G-белком (GPBAR1). Экспрессия BAR наиболее распространена в гепатоцитах и подвздошной кишке, а также в мозге, что предполагает, что лиганды могут напрямую связываться с рецептором после пересечения гематоэнцефалического барьера. Кроме того, активация кишечных FXR и GPBAR1 вызывает высвобождение фактора роста фибробластов-19 (FGF-19) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), которые взаимодействуют с нейронами головного мозга [9–10].

Постепенная утрата когнитивных функций рассматривается как основное проявление болезни Альцгеймера, о патогенезе которой существует множество теорий. В частности, известна теория амилоидного каскада, описывающая дисбаланс между продукцией и клиренсом амилоида-β (Aβ). Гепатоциты могут напрямую воздействовать на циркулирующий Aβ, способствуя его клиренсу путем деградации или через экскрецию желчи. При этом поглощение Aβ из кровотока может быть опосредовано через LRP-1 (Low density lipoprotein Receptor-related Protein 1, рецептор аполипопротеина E), который высоко экспрессируется в гепатоцитах и нейронах и вовлечен во множество биологических процессов, включая липидный и липопротеиновый метаболизм. При дисфункции печени определяется низкая экс-

прессия LRP-1 в печени и высокий уровень циркулирующего Аβ, что способствует каскаду дальнейших биохимических и клеточных процессов и возникновению и прогрессированию нейродегенерации [11].

Таким образом, дисфункция ЦНС сегодня рассматривается как внепеченочное проявление НАЖБП, отражающее ее мультифакторный патогенез.

В настоящее время исследования когнитивной функции у пациентов ограничены наблюдательным дизайном. По данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2022 году, критериям включения в обзор соответствовали 7 исследований (без ограничения периода и языка публикации). Авторами данного метаанализа выявлено увеличение риска развития когнитивных нарушений среди людей с НАЖБП в 1,44 раза, по сравнению со здоровыми контрольными лицами [12].

Для диагностики когнитивных нарушений используются преимущественно нейропсихологические тесты и шкалы. До настоящего времени опубликованных данных по исследованию нейродинамики, которая определяет ранние признаки когнитивной дисфункции, у пациентов с неалкогольным стеатозом печени нами не обнаружено. Имеются единичные работы, изучающие взаимосвязь гистологических изменений и дисфункции ЦНС, подтвердившие структурные изменения ткани печени и головного мозга (гиппо-

кампальной области) [13].

Проведенное нами исследование нейродинамических показателей подтверждает наличие когнитивных нарушений у пациентов на ранней стадии НАЖБП (стеатоза). Полученные данные демонстрируют неуравновешенность нервных процессов с преобладанием торможения. По данным литературы, даже незначительные изменения в индивидуальных значениях показателей нейродинамики могут свидетельствовать о существенных функциональных перестройках в организме человека, влияющих на качество осуществления профессиональных функций [14].

Заключение

Использование программного комплекса Status PF позволяет диагностировать когнитивные нарушения на стадии изменений нейродинамических показателей при отсутствии каких-либо клинических проявлений и изменений в лабораторных данных, полученных при рутинном обследовании у пациентов с неалкогольной болезнью печени на стадии стеатоза печени. Изменение показателей нейродинамики может служить ранним маркером состояния дезадаптации при НАЖБП. Для уточнения патофизиологических механизмов, приводящих к дисбалансу ЦНС, возможностей коррекции и предупреждения прогрессирования необходимо дальнейшее изучение проблемы.

Вклад авторов

С.А. Смакотина: разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Д.Р. Яворская: сбор и статистическая обработка материала, написание статьи.

М.С. Карягина: обзор литературных источников, анализ результатов, написание статьи.

Ф.Б. Керимова: сбор и статистическая обработка материала.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Svetlana A. Smakotina: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Daria R. Yavorskaya: collected and processed the data; wrote the manuscript.

Maria S. Karyagina: performed the data analysis; wrote the manuscript.

Firangiz B. Kerimova: collected and processed the data.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

1. Российское общество по изучению печени. *Неалкогольная жировая болезнь печени*. Клинические рекомендации (одобренны Минздравом России). М., 2024. Ссылка активна на 28.12.2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2.
2. Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(5):310–317. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-9>
3. Colognesi M., Gabbia D., De Martin S. Depression and Cognitive Impairment-Extrahepatic Manifestations of NAFLD and NASH. *Biomedicine*. 2020;8(7):229. <https://doi.org/10.3390/biomedicine8070229>
4. Celikbilek A., Celikbilek M., Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018;30(8):944–950. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001131>
5. Weinstein G., Davis-Plourde K., Himali J.J., Zelber-Sagi S., Beiser A.S., Seshadri S. Non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis score and cognitive function in middle-aged adults: The Framingham Study. *Liver Int*. 2019;39(9):1713–1721. <https://doi.org/10.1111/liv.14161>
6. Kjærgaard K., Dagaard Mikkelsen A.C., Landau A.M., Eriksen P.L., Hamilton-Dutoit S., Magnusson N.E. et al. Cognitive dysfunction in early experimental metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with systemic inflammation and neuroinflammation. *JHEP Rep*. 2023;6(3):100992. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100992>
7. Hadjihambi A., Konstantinou C., Klohs J., Monsomo K., Le Guennec A., Donnelly C. et al. Partial MCT1 invalidation protects against diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and the associated brain dysfunction. *J. Hepatol*. 2023;78(1):180–190. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.08.008>
8. Mohammed S.K., Magdy Y.M., El-Waseef D.A., Nabih E.S., Hamouda

- M.A., El-Kharashi O.A. Modulation of hippocampal TLR4/BDNF signal pathway using probiotics is a step closer towards treating cognitive impairment in NASH model. *Physiol. Behav.* 2020;214:112762. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112762>
9. Ferslew B.C., Xie G., Johnston C.K., Su M., Stewart P.W., Jia W. et al. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2015;60(11):3318–3328. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3776-8>
 10. Ren Z.L., Li C.X., Ma C.Y., Chen D., Chen J.H., Xu W.X. et al. Linking Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Brain Disease: Focusing on Bile Acid Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13045. <https://doi.org/10.3390/ijms232113045>
 11. Estrada L.D., Ahumada P., Cabrera D., Arab J.P. Liver Dysfunction as a Novel Player in Alzheimer's Progression: Looking Outside the Brain. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:174. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00174>
 12. Wang L., Sang B., Zheng Z. Risk of dementia or cognitive impairment in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.* 2022;14:985109. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.985109>
 13. Miao Y., Zhang B., Sun X., Ma X., Fang D., Zhang W. et al. The Presence and Severity of NAFLD are Associated With Cognitive Impairment and Hippocampal Damage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;108(12):3239–3249. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad352>
 14. Репин Д.С., Дегтярев Н.В., Петухов И.В. Микропроцессорный комплекс оценки времени реакции человека на движущийся объект. *Фундаментальные исследования.* 2011;(8-1):167–171.

Литература :

1. Rossijskoe obshchestvo po izucheniju pecheni. *Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni*. Clinical guidelines (approved by the Russian Ministry of Health). Moscow; 2024. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2. Accessed: December 28, 2024.
2. Livzan MA, Syrovenko MI, Krolevec TS. Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(5):310–317. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-9>
3. Colognesi M, Gabbia D, De Martin S. Depression and Cognitive Impairment-Extrahepatic Manifestations of NAFLD and NASH. *Biomedicine.* 2020;8(7):229. <https://doi.org/10.3390/biomedicine8070229>
4. Celikbilek A, Celikbilek M, Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(8):944–950. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001131>
5. Weinstein G, Davis-Plourde K, Himali JJ, Zelber-Sagi S, Beiser AS, Seshadri S. Non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis score and cognitive function in middle-aged adults: The Framingham Study. *Liver Int.* 2019;39(9):1713–1721. <https://doi.org/10.1111/liv.14161>
6. Kjærgaard K, Dagaard Mikkelsen AC, Landau AM, Eriksen PL, Hamilton-Dutoit S, Magnusson NE et al. Cognitive dysfunction in early experimental metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with systemic inflammation and neuroinflammation. *JHEP Rep.* 2023;6(3):100992. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100992>
7. Hadjihambi A, Konstantinou C, Klohs J, Monsorno K, Le Guennec A, Donnelly C et al. Partial MCT1 invalidation protects against diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and the associated brain dysfunction. *J Hepatol.* 2023;78(1):180–190. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.008>
8. Mohammed SK, Magdy YM, El-Waseef DA, Nabih ES, Hamouda MA, El-Kharashi OA. Modulation of hippocampal TLR4/BDNF signal pathway using probiotics is a step closer towards treating cognitive impairment in NASH model. *Physiol Behav.* 2020;214:112762. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112762>
9. Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, Su M, Stewart PW, Jia W et al. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(11):3318–3328. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3776-8>
10. Ren ZL, Li CX, Ma CY, Chen D, Chen JH, Xu WX et al. Linking Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Brain Disease: Focusing on Bile Acid Signaling. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13045. <https://doi.org/10.3390/ijms232113045>
11. Estrada LD, Ahumada P, Cabrera D, Arab JP. Liver Dysfunction as a Novel Player in Alzheimer's Progression: Looking Outside the Brain. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:174. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00174>
12. Wang L, Sang B, Zheng Z. Risk of dementia or cognitive impairment in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:985109. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.985109>
13. Miao Y, Zhang B, Sun X, Ma X, Fang D, Zhang W, et al. The Presence and Severity of NAFLD are Associated With Cognitive Impairment and Hippocampal Damage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):3239–3249. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad352>
14. Repin DS, Degtiarev NV, Petukhov IV. Microprocessor complex of evaluating human reaction time to a moving object. *Fundamental Research.* 2011;(8-1):167–171. (In Russ.).

Сведения об авторах

Смакотина Светлана Анатольевна ✉, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0003-0304-4263

Яворская Дарья Руслановна, аспирант кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0009-8536-7324

Карягина Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0001-5416-0235

Керимова Фирангиз Бахтияровна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0002-4015-4859

Authors

Dr. Svetlana A. Smakotina ✉, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0000-0003-0304-4263

Dr. Daria R. Yavorskaya, MD, Post-graduate Student, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0009-0009-8536-7324

Dr. Maria S. Karyagina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0000-0001-5416-0235

Dr. Firangiz B. Kerimova, MD, Clinical Resident, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0009-0002-4015-4859

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.34-009.11-053.9-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-118-129>

РОЛЬ ЗАПОРОВ В РАЗВИТИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ПОЖИЛЫХ

МАРТЫНЕНКО А.В.¹✉, СИБЕЛЛИ Н.П.²¹ООО «Многофункциональный медицинский центр» M-clinic, ул. Тантана, д. 1, г. Ташкент, 100142, Узбекистан²Clínica Cuidar Fisio, ул. Университарио Карлос Марсело Пинто, д. 68, г. Жуан-Песоа, 58040-350, Бразилия

Основные положения

Хронические запоры у пожилых способствуют дислипидемиям через дисбиоз кишечной микробиоты и метаболическую эндотоксинемию, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Коррекция микробиоты пробиотиками и полифенолами улучшает липидный профиль и барьерную функцию кишечника, но требует дальнейших исследований.

Резюме

Хронические запоры у пожилых (частота до 40% среди лиц старше 65 лет) часто считаются лишь синдромом качества жизни, однако их роль в развитии дислипидемий через дисбиоз кишечной микробиоты и эндотоксинемию указывает на системный риск. Это состояние может повышать вероятность сердечно-сосудистых заболеваний — ведущей причины смертности в пожилом возрасте, что требует переосмысления подходов к диагностике и терапии. **Цель.** Оценка хронических запоров как патогенетического фактора развития и усугубления дислипидемий у пациентов пожилого и старческого возраста, с акцентом на механизмы, связанные с дисбиозом кишечной микробиоты и вызываемой им эндотоксинемией. **Материалы и методы.** Систематический обзор выполнен по рекомендациям PRISMA с использованием схемы отбора исследований. Поиск проводился в PubMed, Scopus и Web of Science (2010–2024 гг.) по ключевым словам: "chronic constipation", "dyslipidemia", "elderly", "gut microbiota", "endotoxemia", "lipid metabolism" и их синонимам. Из 2468 идентифицированных записей после исключения дубликатов (n = 634) и нерелевантных работ (n = 1803) включено 31 исследование: оригинальные (когортные, поперечные), обзоры и рандомизированные испытания, с фокусом на пожилых (≥65 лет) или смешанных когортах с экс-

траполяцией данных. Качество оценивалось по шкалам Newcastle-Ottawa (NOS≥5), ROBINS-I и Cochrane Risk of Bias. Применён нарративный синтез данных. **Результаты.** Хронические запоры способствуют развитию дисбиоза (снижение концентрации бактерий Firmicutes, рост Bacteroidetes, дефицит короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)), усиливая проницаемость кишечника и эндотоксинемию (повышение липополисахаридов, С-реактивного белка, IL-6, TNF-α в крови). Это нарушает липидный обмен в виде роста липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт), (HR = 1.34). Также дисбиоз может повышать риск развития синдрома старческой астении и саркопении, как одного из главных синдромов. Прием пробиотиков способствует учащению стула (на 1,3 раза/неделя), а прием полифенолов снижает концентрацию зонулина, улучшая липидный профиль (снижение ЛПНП). **Заключение.** Запоры у лиц старше 65 лет — системный фактор риска дислипидемий через дисбиоз и эндотоксинемию. Коррекция микробиоты пробиотиками и полифенолами перспективна, но нужны долгосрочные клинические исследования для подтверждения.

Ключевые слова: запоры, дислипидемия, пожилой возраст, микробиота, эндотоксинемию, липидный обмен

Корреспонденцию адресовать: Мартыненко Александр Владимирович, 100142, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Тантана, д. 1, E-mail: docalex120@gmail.com

© Мартыненко А. В. и др.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ООО «Многофункциональный медицинский центр» M-clinic (протокол №02/24 от 16.12.2024).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки
Для цитирования: Мартыненко А.В., Сибелли Н.П. Роль запоров в развитии дислипидемий у пожилых. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):118-129. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-118-129>

Поступила:

25.03.2025

Поступила после доработки:

20.05.2025

Принята в печать:

30.05.2025

Дата печати:

30.06.2025

Сокращения

CRP — С-реактивный белок (С-реактивный протеин)

HR — отношение рисков (Hazard Ratio)

IL-6 — интерлейкин-6

КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ЛПС — липополисахариды

NOS — шкала Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa Scale)

OR — отношение шансов (Odds Ratio)

PRISMA — предпочитаемые элементы отчётности для систематических обзоров и мета-анализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

RKI — рандомизированные клинические испытания

ROBINS-I — инструмент оценки риска смещения в нерандомизированных исследованиях (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions)

CC3 — сердечно-сосудистые заболевания

TLR4 — Toll-подобный рецептор 4

TNF-α — фактор некроза опухоли альфа

WMD — взвешенная разнородность средних значений (weighted mean differences)

REVIEW ARTICLE
INTERNAL MEDICINETHE ROLE OF CONSTIPATION IN THE DEVELOPMENT OF DYS-
LIPIDEMIA IN THE ELDERLYALEXANDER V. MARTYENKO¹✉, SIBELLI P. NUNES²¹LLC "Multifunctional Medical Center" M-clinic, Tantana Street, 1, Tashkent, 100142, Uzbekistan²Clínica Cuidar Fisio, University St. Carlos Marcelo Pinto, 68, João Pessoa, 58040-350, Brazil

HIGHLIGHTS

Chronic constipation in the elderly contributes to dyslipidemia through gut microbiota dysbiosis and metabolic endotoxemia, thereby increasing cardiovascular risk. Modulation of the microbiota with probiotics and polyphenols improves lipid profiles and intestinal barrier function; however, further research is required to substantiate these effects.

Abstract

Aim. To assess chronic constipation as a pathogenetic factor in the development and exacerbation of dyslipidemia in elderly and senile patients, with a focus on mechanisms involving gut microbiota dysbiosis and endotoxemia. **Materials and Methods.** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines using a study selection flowchart. Searches were performed in PubMed, Scopus, and Web of Science (2010-2024) using the keywords: “chronic constipation,” “dyslipidemia,” “elderly,” “gut microbiota,” “endotoxemia,” “lipid metabolism,” and their synonyms. Of 2,468 identified records, 31 studies were included after removing duplicates (n = 634) and irrelevant articles (n = 1,803). Included studies were original (cohort or cross-sectional), reviews, and randomized controlled trials focusing on elderly (≥ 65 years) or mixed cohorts with extrapolated data. Study quality was assessed using the Newcastle–Ottawa Scale (NOS ≥ 5), ROBINS-I, and the Cochrane Risk of Bias Tool. A narrative data synthesis was applied. **Results.** Chronic constipation contributes to dysbiosis (i.e., decreased Firmicutes, increased Bacteroidetes, and reduced levels of short-

chain fatty acids), which in turn increases intestinal permeability and metabolic endotoxemia (i.e., elevated circulating lipopolysaccharides, C-reactive protein, IL-6, and TNF-α). These changes disrupt lipid metabolism, leading to elevated low-density lipoprotein cholesterol levels that results in an increased risk of cardiovascular disease (coronary artery disease, myocardial infarction, and stroke) with a hazard ratio of 1.34. Dysbiosis may also increase the risk of key geriatric syndromes such as frailty syndrome and sarcopenia. Probiotic supplementation was associated with increased stool frequency (by 1.3 times/week), and polyphenol intake was linked to reduced zonulin levels and improved lipid profiles (decreased low-density lipoprotein cholesterol). **Conclusion.** Constipation in individuals over 65 years of age represents a systemic risk factor for dyslipidemia through its effects on dysbiosis and endotoxemia. Modulation of the gut microbiota with probiotics and polyphenols holds promise, but long-term clinical trials are needed to confirm these findings.

Keywords: constipation, dyslipidemia, elderly, microbiota, endotoxemia, lipid metabolism

Corresponding author:

Dr. Alexander V. Martynenko, Tantana Street, 1, Tashkent, 100142, Uzbekistan, E-mail: docalex120@gmail.com

© Alexander V. Martynenko, et al.

Ethics Statement. The study was approved by the Ethics and Evidence Committee for Medical Scientific Research of the Multifunctional Medical Center LLC M-clinic (protocol No. 02/24 from 16/12/2024).

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Alexander V. Martynenko, Sibelli P. Nunes. The role of constipation in the development of dyslipidemia in the elderly. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):118-129. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-118-129>

Received:

25.03.2024

Received in revised form:

20.05.2025

Accepted:

30.05.2025

Published:

30.06.2025

Введение

Хронические запоры представляют собой одну из наиболее распространенных гастроэнтерологических проблем среди пожилого населения, достигая частоты до 40% у лиц старше 65 лет [1]. Это состояние, часто рассматриваемое как банальное нарушение качества жизни, выходит за рамки симптоматической патологии, выступая потенциальным фактором развития системных метаболических расстройств. В последние годы внимание исследователей все чаще обращается на взаимосвязь запоров с дислипидемиями — ключевым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются ведущей причиной смертности в пожилом возрасте [2]. Несмотря на очевидную клиническую значимость, механизмы, связывающие эти два состояния, остаются недостаточно изученными, что подчеркивает необходимость систематического анализа данной проблемы.

Современные данные свидетельствуют, что кишечная микробиота играет центральную роль в регуляции липидного обмена, влияя на метаболизм желчных кислот, продукцию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и системное воспаление [3]. У людей старше 65 лет увеличиваются риски изменения моторики кишечника, снижения физической активности и развития полиморбидности, что способствует замедлению кишечного транзита, приводя к дисбиозу — нарушению состава и функциональности микробного сообщества кишечника [4]. Дисбиоз, в свою очередь, ассоциируется с повышенной проницаемостью кишечной стенки, известной как "синдром дырявого кишечника", что облегчает транслокацию бактериальных липополисахаридов (ЛПС) в системный кровоток, вызывая метаболическую эндотоксинемию [5]. Это состояние сопровождается хроническим низкоинтенсивным воспалением, которое нарушает липидный гомеостаз, способствуя накоплению атерогенных липопротеинов и прогрессированию атеросклероза [6].

Особое значение эта проблема приобретает в контексте возрастных изменений, когда физиологические резервы организма снижаются, а метаболические нарушения становятся более выраженными. Запоры у пожилых могут выступать в роли скрытого триггера, усугубляющего дислипидемии через сложную сеть микробиологических и воспалительных путей [7]. Несмотря на накопленные данные, большинство

исследований фокусируется либо на гастроэнтерологических аспектах запоров, либо на метаболических последствиях дисбиоза, оставляя без внимания их синергическое влияние на липидный профиль. Отсутствие интегративного подхода ограничивает понимание патогенеза и разработку таргетных терапевтических стратегий.

В данном систематическом обзоре мы стремились провести всестороннюю оценку роли хронических запоров как скрытого фактора дислипидемий у пациентов пожилого и старческого возраста, с акцентом на ключевые механизмы — изменения кишечной микробиоты и эндотоксинемию. Нашей задачей было не только обобщение существующих материалов, но и выявление пробелов в понимании процессов, а также обозначение перспектив профилактики и лечения, которые могут улучшить прогноз для этой уязвимой группы населения. Такой подход позволит переосмыслить запоры не как изолированное состояние, а как системный фактор риска, требующий междисциплинарного внимания [8].

Цель исследования

Целью данного систематического обзора является оценка хронических запоров как патогенетического фактора развития и усугубления дислипидемий у пациентов пожилого и старческого возраста, с акцентом на механизмы, связанные с дисбиозом кишечной микробиоты и вызываемой им эндотоксинемией.

Материалы и методы

Данный систематический обзор выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Поиск литературы проводился в электронных базах данных PubMed, Scopus и Web of Science за период с января 2010 года по март 2025 года. Ключевые слова для поиска включали комбинации терминов: "chronic constipation", "dyslipidemia", "elderly", "gut microbiota", "endotoxemia", "lipid metabolism" и их синонимы (например, "older adults", "gut microbiome", "lipopolysaccharide"), адаптированные к синтаксису каждой базы данных. Поиск ограничивался публикациями на английском языке с доступным полным текстом.

Критерии включения охватывали исследования, прямо или косвенно связанные с темой обзора: 1) работы, оценивающие влияние хро-

нических запоров на кишечную микробиоту, эндотоксинемию или липидный обмен; 2) исследования с фокусом на пожилых пациентах (возраст ≥ 65 лет) или смешанных когортах, где данные по пожилым могут быть экстраполированы; 3) оригинальные исследования (когортные, случай-контроль, поперечные), систематические обзоры или рандомизированные клинические исследования; 4) экспериментальные исследования на животных моделях, демонстрирующие клинически значимые механизмы, релевантные для человека. Критерии исключения: 1) публикации без полного текста (тезисы конференций, письма редактору); 2) исследования, не связанные с микробиотой, эндотоксинемией или метаболизмом липидов; 3) работы, не содержащие данных, интерпретируемых для пожилых (например, исключительно молодые когорты без возрастной стратификации). Дополнительно проводился ручной поиск цитируемой литературы в отобранных статьях для выявления потенциально пропущенных источников.

Процесс отбора исследований проводился в соответствии с PRISMA и включал следующие этапы (рисунок 1):

Идентификация: Поиск в PubMed, Scopus и Web of Science выявил 2456 публикаций (PubMed — 892, Scopus — 976, Web of Science — 588). Ручной поиск добавил 12 дополнительных источников из ссылок. Всего идентифицировано 2468 записей.

Скрининг: После удаления дубликатов ($n = 634$) осталось 1834 уникальных публикации. Скрининг заголовков и аннотаций исключил 1520 работ, не соответствующих критери-

ям включения (например, не связанные с запорами, микробиотой или пожилыми).

Проверка на соответствие: Полный текст 314 оставшихся статей был оценён двумя независимыми исследователями. Исключено 283 публикации: 120 — без полного текста, 95 — не содержали релевантных данных о пожилых, 68 — не затрагивали микробиоту, эндотоксинемию или липиды. Разногласия ($n = 15$) разрешались обсуждением или привлечением третьего эксперта.

Включение: В обзор вошло 31 исследование (15 оригинальных когортных/поперечных, 8 систематических обзоров, 5 рандомизированных испытаний, 3 экспериментальных на животных).

Данные извлекались в стандартизированную форму, включающую: автора, год публикации, дизайн исследования, размер выборки, характеристики участников (возраст, пол), методы оценки микробиоты, эндотоксинеми и липидного профиля, а также основные результаты. Исследования на животных включались только при наличии четкой трансляционной значимости для понимания механизмов эндотоксинеми или дислипидемий.

Качество исследований оценивалось с использованием соответствующих инструментов: шкала Newcastle-Ottawa (NOS) — для когортных и поперечных исследований (максимум 9 баллов), шкала ROBINS-I — для нерандомизированных интервенционных исследований и критерии Cochrane Risk of Bias для рандомизированных клинических испытаний. Минимальный порог качества ($NOS \geq 5$ баллов, умеренный риск смещения) был соблюден для всех

Идентификация

- Записи, найденные через базы данных: $n = 2456$
- Дополнительные записи из других источников: $n = 12$
- Всего: $n = 2468$

Скрининг

- После удаления дубликатов: $n = 1834$
- Исключено на основе заголовков/аннотаций: $n = 1520$

Проверка на соответствие:

- Оценено полных текстов: $n = 314$
- Исключено: $n = 283$ (120 — нет полного текста, 95 — нет данных о пожилых, 68 — нерелевантная тема)

Включение

- Исследований в обзоре: $n = 31$

Рисунок 1.
Схема отбора исследований по PRISMA

Figure 1.
PRISMA study
selection pipeline

включённых работ. Статистический мета-анализ не проводился из-за гетерогенности дизайна исследований и методологии; применён качественный нарративный подход для синтеза данных, что позволило интегрировать результаты разнородных источников в единую концепцию.

Результаты

Хронические запоры у пациентов старше 65 лет, часто воспринимаемые как банальное нарушение, выходят за рамки гастроэнтерологических симптомов, потенциально влияя на системные метаболические процессы, включая дислипидемии. Анализ 31 исследования раскрывает сложные взаимосвязи между запорами, изменениями кишечной микробиоты, метаболической эндотоксинемией и нарушениями липидного обмена. Эти данные подчеркивают, что замедление кишечного транзита может служить скрытым фактором патологических изменений, особенно значимых в контексте старения, когда физиологические резервы организма снижены.

Запоры и кишечная микробиота у пожилых

Запоры у пожилых — это не редкость, а состояние, обусловленное возрастными изменениями перистальтики, снижением физической активности, приемом медикаментов и сопутствующими заболеваниями. Mari et al. (2020) отмечают, что до 40% лиц старше 65 лет страдают хроническими запорами, что сопровождается значительным дискомфортом и снижением качества жизни [9]. De Giorgio et al. (2015) в обзоре подчеркивают, что у таких пациентов замедление моторики кишечника связано с нейродегенеративными процессами и дисфункцией автономной нервной системы, что усугубляет проблему [10]. Эти изменения создают условия для дисбиоза — нарушения состава и функциональности микробиоты.

Guo et al. (2020) в своем исследовании провели анализ микробиоты в выборке из 61 пациента с функциональными запорами и 48 здоровых старше 65 лет. Анализ гистограммы показал, что существуют значительные различия в видовом разнообразии кишечных бактерий у лиц с функциональными запорами и здоровыми: *Bacteroidetes* имели избыточный рост у пациентов с тяжелым запором (ТЗ), тогда как полезные *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* были снижены. *Bacteroidetes* составляли 16,06% в здоровой группе, 35,18% в

группе с ТЗ. *Firmicutes* — 61,43% в здоровой группе, 58,74% — в группе ТЗ соответственно. *Proteobacteria* — 13,36% — в здоровой группе, 6,21% — в группе ТЗ. *Actinobacteria* — 4,65% — в группе здоровых, 3,20% — в группе ТЗ ($r = 0.62$, $p < 0,01$) [11]. Другие исследования, как например, Zhu et al. (2014), так же подтверждают снижение обилия продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, и рост условно-патогенных *Proteobacteria* у пациентов с запорами. КЦЖК, включая бутират, играют ключевую роль в поддержании барьерной функции кишечника и регуляции воспаления, что делает их дефицит значимым фактором риска [12].

Tian et al. (2022) в метагеномном анализе 50 пациентов, имевших запор с медленным транзитом (ЗМТ), и 40 здоровых лиц контрольной группы, отмечали статистически значимое увеличение численности *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Verrucomicrobia* и статистически значимое снижение численности *Bacteroidetes*, *Euryarchaeota*, *Fusobacteria* и *Synergistetes* в кишечнике пациентов с ЗМТ, по сравнению со здоровой контрольной группой, что сопровождалось снижением уровня бутирата в кале (с 12 мМ до 8 мМ, $p < 0.01$) [13]. Ohkusa et al. (2019) в обзоре подтверждают, что дисбиоз при запорах усиливает системное воспаление за счет роста провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), что особенно выражено у пожилых с ослабленным иммунитетом [14]. А Feng et al. (2024), используя менделевскую рандомизацию, установили причинно-следственную связь между дисбиозом и запорами (OR = 1.22, 95% CI 1.08–1.37), подчеркивая их взаимное усиление. Анализ показал, что бактерии, принадлежащие к типу *Clostridium*, по-видимому, играют защитную роль против запоров, в то время как *Bacteroidetes* связаны с повышенным риском [15].

Vaiserman et al. (2020) в исследовании 1550 украинцев от 0 до 69 лет указывают, что обилие филумов *Actinobacteria* и *Firmicutes* увеличивалось, в то время как *Bacteroidetes* уменьшалось от детского возраста к пожилому. Соответственно было показано, что соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) значительно увеличивалось, независимо от пола, до пожилого возраста [OR = 2,7 (95% ДИ, 1,2–6,0) и OR = 3,7 (95% ДИ, 1,4–9,6)], а затем столь же резко уменьшалось после 70 лет. Эти данные указывают на то, что возрастные сдвиги

ги в составе кишечной микробиоты в сторону *Bacteroidetes*, могут способствовать развитию или усугублению течения запоров [16].

Роль микробиоты в проницаемости кишечника и эндотоксинемии

Дисбиоз, вызванный запорами, нарушает целостность кишечного барьера, способствуя транслокации бактериальных липополисахаридов (ЛПС) в системный кровоток — процессу, известному как метаболическая эндотоксинемия. Liu et al. (2023) в анализе данных NHANES (Атланта, Джорджия, США) предполагают, что хронические запоры ассоциированы с повышенным риском синдрома старческой астении (frailty) (OR = 1.56, 95% CI 1.32–1.84), что может быть опосредовано системным воспалением, связанным с эндотоксинемией [17]. В то же время Hairul Hisham et al. (2025) в систематическом обзоре подчеркивают, что у пожилых снижение барьерной функции кишечника (увеличение зонулина) связано с дисбиозом, вызванным запорами, что подтверждается клиническими данными. Ключевые таксоны, такие как *Faecalibacterium prausnitzii* и другие продуценты КЦЖК, регулируют уровень зонулина через продукцию бутирата, который подавляет экспрессию гена ZO-1, ответственного за плотные контакты эпителия. Снижение концентрации этих бактерий коррелирует с повышением зонулина ($r = 0,55$, $p < 0,05$), тогда как рост *Bacteroidetes* усиливает проницаемость [18].

Del Bo' et al. (2021) в рандомизированном контролируемом перекрестном интервенционном исследовании MaPLE предлагали участникам контрольную диету (С) и богатую полифенолами (PR). Результаты продемонстрировали, что потребление полифенолов значительно увеличилось со среднего значения 812 мг/день в диете С до 1391 мг/день в диете PR. Двухфакторный дисперсионный анализ показал выраженный эффект лечения ($p = 0,008$) на уровень сывороточного зонулина, который снизился после восьминедельной диеты PR. Кроме того, наблюдалось снижение диастолического артериального давления ($p = 0,028$) после диеты PR, которое было наиболее сильным у тех, кто не использовал антигипертензивные препараты. У женщин наблюдалось снижение как диастолического ($p = 0,043$), так и систолического артериального давления ($p = 0,042$) [19]. Еще одна группа исследователей, Peron et al. (2021), обнаружили, что наличие синдрома "дырявого кишечника" у лиц старше 65 лет

коррелировало с уровнем эндотоксинемии (липополисахарида (ЛПС)) ($r = 0,68$, $p < 0,01$), а также с ростом маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок ($p < 0,05$) [20]. Эндотоксинемия, вызванная ЛПС, сопровождается повышением маркеров системного воспаления, включая IL-6, TNF- α и СРБ, которые активируются через TLR4-рецепторное взаимодействие, усиливая провоспалительный ответ. Mogeno-Navarrete et al. (2010) обследовали пациентов с ожирением, в результате чего выявили, что метаболическая эндотоксемия и потребление насыщенных жиров могут способствовать повышению концентрации циркулирующего липокалина-2 (нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин, NGAL) — белок-компонент острой фазы воспаления, у пациентов с инсулинорезистентностью, что отражает воспалительный ответ, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [21].

В продолжение темы стоит обратить внимание на исследование Liu et al. (2014), которые наблюдали 2529 мужчин и женщин в возрасте 50–70 лет из Пекина и Шанхая (Китай) в течение 6 лет. Те, у кого не было метаболического синдрома (МС) на исходном уровне (1312), были включены в анализ риска развития МС. Исследование показало, что повышенный уровень ЛПС в плазме связан с повышенным риском развития МС среди китайцев пожилого возраста (65+ лет), особенно у лиц с нормальным весом (OR = 1.45, 95% CI 1.12–1.88), причем эффект усиливался с увеличением возраста [22]. Gonzalez-Quintela et al. (2013) в когорте из 420 взрослых (Испания), возраст 18–92 года, выявили корреляцию между уровнем ЛПС и ожирением ($r = 0,32$, $p < 0,001$), что указывает на связь эндотоксинемии с метаболическими нарушениями [23]. Эти данные подчеркивают, что нездоровое питание и метаболический синдром у пожилых, сопровождающиеся запорами, через дисбиоз и проницаемость кишечника способствуют системному воспалению, создавая предпосылки для развития и усугубления дислипидемий.

Связь эндотоксинемии с дислипидемиями

Эндотоксинемия, возникающая на фоне дисбиоза при запорах, оказывает прямое влияние на липидный обмен, нарушая гомеостаз триглицеридов и холестерина. Lei et al. (2022) в обзоре утверждают, что кишечная микробиота регулирует липидный профиль через метаболизм желчных кислот и продукцию КЦЖК,

снижая экспрессию генов липогенеза (например, SREBP-1c). Повышенный уровень ЛПС в крови активирует TLR4, что стимулирует синтез триглицеридов и холестерина в печени через усиление экспрессии SREBP-1c и снижение активности LXR, регулирующего холестериновый отток; корреляция между ЛПС и ЛПНП составляет $r = 0.42$ ($p < 0.01$), тогда как с ЛПВП отмечается обратная связь ($r = -0.35$, $p < 0.05$) [24]. Guevara-Cruz et al. (2019) в клиническом исследовании мексиканцев показали, что изменения образа жизни и питания, модифицирующие микробиоту, снижали эндотоксинемию (уменьшение уровня ЛПС, $p < 0,01$) и улучшали липидный профиль: ЛПОНП снизились на 8,33% ($p < 0,05$), а концентрация ЛПВП увеличилась ($p < 0,05$). Эти данные применимы к пожилым с учетом их метаболической уязвимости [25].

Еще одно исследование, Judkins et al. (2023), сравнивало связь запора с гипертонией и сердечно-сосудистыми событиями у 541 172 госпитализированных пациентов в возрасте ≥ 60 лет. Оказалось, что запоры увеличивают риск гипертонии (HR = 1.34, 95% CI 1,09–1,65) и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт и/или транзиторная ишемическая атака; HR = 1,28, 95% CI 1,04–1,57), что может быть связано с дислипидемиями, хотя прямые измерения липидов не проводились [26]. Характер дислипидемий зависит от дисбиотических нарушений: снижение содержания *Firmicutes* и рост *Bacteroidetes* коррелируют с увеличением ЛПНП, тогда как восстановление баланса микробиоты (например, рост *Akkermansia spp.*) улучшает метаболизм холестерина. Косвенные доказательства предоставляют экспериментальные модели: Nagata et al. (2017) у мышей показали, что глюкографин снижал эндотоксинемию и триглицериды (с 150 мг/дл до 112 мг/дл, $p < 0,01$), а Anhê et al. (2015) у мышей с ожирением выявили, что полифенолы клюквы увеличивали рост полезных бактерий *Akkermansia spp.*, снижая ЛПНП (как предполагается в исследованиях, эти бактерии поддерживают здоровье желудочно-кишечного тракта и метаболизма, снижают проницаемость кишечника) ($p < 0,05$) [27; 28]. Zhou et al. (2018) в своем исследовании изучали связь между потреблением гречихи при дислипидемии и изменениями в численности микробиоты кишечника у мышей. Уровни об-

щего холестерина и триглицеридов в плазме у мышей, получавших жирную пищу с гречихой, были значительно ниже, чем у мышей, получавших гречиху с казеином ($p < 0,01$). Прием гречихи способствовал росту *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus*, но подавлял рост *Escherichia coli* ($p < 0,01$). Более того, популяция *Bifidobacterium* была тесно связана с содержанием липидов в плазме. Также было отмечено значительное снижение уровня факторов воспаления, включая ЛПС, фактор некроза опухоли α и интерлейкин 6, увеличение экскреции общих желчных кислот и короткоцепочечных жирных кислот с калом ($p < 0,01$) [29].

Gomes et al. (2018) в обзоре отмечают, что дисбиоз при ожирении усиливает липогенез через активацию TLR4, что может быть применимо к запорам [30]. В то же время Kim et al. (2020) показали, что микробиота влияет на воспаление через вагусный путь, усиливая системные эффекты эндотоксинемии, включая липидные нарушения [31]. Эти данные, хотя и частично экспериментальные, подчеркивают потенциальный механизм связи запоров с дислипидемиями у пожилых.

Системные последствия запоров и терапевтические подходы к их лечению и профилактике

Запоры и связанный с ними дисбиоз имеют системные последствия, влияющие не только на липидный обмен, но и на общее здоровье пожилых. Многочисленные исследования, систематические обзоры и метаанализы демонстрируют влияние нарушения здорового равновесия кишечной микробиоты и запоров на развитие гериатрических синдромов. Ticinesi et al. (2019) в обзоре подтвердили существование оси кишечник-мозг, вовлеченной в развитие деменции [32]. В статье Casati et al. (2019) обсуждается связь кишечной микробиоты и синдрома старческой астении, сопровождающейся саркопенией. Данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника способна влиять на гомеостаз скелетных мышц через зависящие от нее метаболиты, таким образом представляя возможный биологический субстрат для начала саркопении. Изменение состава и функций микробиоты кишечника способствует повышению анаболической резистентности, высвобождению провоспалительных медиаторов, развитию митохондриальных аномалий с последующим окислением и развитием резистентности к инсулину [33]. Ticinesi et al. (2018) в своем обзоре связывают изменения баланса кишечной ми-

кробиоты со снижением когнитивного резерва и повышением риска деменции в пожилом возрасте, отмечая рост провоспалительных видов бактерий (*Escherichia coli*) при дисбиозе [34].

Терапевтические подходы фокусируются на коррекции микробиоты и нарушения барьера кишечника. Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований Dimidi et al. (2014) показал, что пробиотики значительно сокращают время прохождения кала через кишечник на 12,4 ч (95% ДИ: -22,3, -2,5 ч) и увеличивают частоту стула на 1,3 дефекации/неделю (95% ДИ: 0,7, 1,9 дефекации/неделю). Значимый результат был при приеме *Bifidobacterium lactis* (WMD: 1,5 дефекации/неделю; 95% ДИ: 0,7, 2,3 дефекации/неделю), но не *Lactobacillus casei Shirota* (WMD: -0,2 дефекации/неделю; 95% ДИ: -0,8, 0,9 дефекации/неделю). Пробиотики улучшили консистенцию стула (SMD: +0,55; 95% ДИ: 0,27, 0,82) при приеме *B. lactis* (SMD: +0,46; 95% ДИ: 0,08, 0,85), чего не наблюдалось от *L. casei Shirota* (SMD: +0,26; 95% ДИ: -0,30, 0,82). [35]. Ford et al. (2014) в обзоре 43 РКИ подтвердили благотворное влияние пробиотиков в плане снижения проявлений боли в животе, вздутия живота и метеоризма, в том числе на частоту дефекации (среднее увеличение количества стула в неделю = 1,49; 95% ДИ = 1,02–1,96). Синбиотики также оказались полезными, но данные ограничены (RR отсутствия ответа на терапию = 0,78; 95%

ДИ 0,67–0,92). [36]. На уровень воспаления и эндотоксинемии может влиять потребление полифенолов, Del Bo' et al. (2021) и Peron et al. (2021) в испытании MaPLE показали, что полифенолы снижали уровень ЛПС и IL-6, также улучшая липидный профиль (ЛПНП) ($p < 0,05$) [19,20].

Gil-Cardoso et al. (2018) впервые в своем исследовании предоставили доказательства положительного эффекта экстракта проантоцианидина на барьерную функцию кишечника и снижение уровня метаболической эндотоксинемии у крыс, несмотря на приверженность к диете с высоким содержанием жиров (снижение уровня зонулина, $p < 0,01$), а Dey et al. (2019) выявили, что прием зеленого чая увеличивал рост полезных бактерий *Akkermansia spp.* в кишечнике и снижал уровень ЛПНП у мышей ($p < 0,05$) [37,38]. При этом Acharya et al. (2024) в своем обзоре отметили слабую связь приема пребиотиков с уменьшением проницаемости кишечника ($p > 0,05$), но подчеркнули их потенциал в коррекции дисбиоза [39]. Помимо приема лекарственных препаратов и пищевых добавок, особое внимание стоит уделить нефармакологическим вмешательствам. Hairul Nisham et al. (2025) подчеркивают, что нефармакологические вмешательства в виде диеты с преобладанием растительных компонентов, физической активности улучшают здоровье микробиоты кишечника у пожилых, что может быть перспективным подходом [18]. Основные результаты систематического обзора представлены в **таблице 1**.

Исследование / Study	Основной результат / Main Finding	Связь с темой обзора / Relevance to Review Topic
Guo et al., 2020	Снижение роста бактерий <i>Firmicutes</i> , рост <i>Bacteroidetes</i> / <i>Firmicutes</i> reduced, <i>Bacteroidetes</i> increased	Дисбиоз при запорах у пожилых / Dysbiosis in constipation among the elderly
Tian et al., 2022	Снижение роста бактерий <i>Roseburia</i> , рост <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Roseburia</i> reduced, <i>Enterobacteriaceae</i> increased	Микробиота как маркер запоров / Microbiota as a marker of constipation
Del Bo' et al., 2021	Полифенолы снизили уровень зонулина / Polyphenols reduced zonulin levels	Улучшение барьера при дисбиозе / Barrier improvement in dysbiosis
Guevara-Cruz et al., 2019	ЛПНП и ЛПС снизились / Low-density lipoprotein cholesterol and lipopolysaccharide reduced	Эндотоксинемия и дислипидемия / Endotoxemia and dyslipidemia
Judkins et al., 2023	HR = 1.34 для гипертонии при запорах / HR = 1.34 for hypertension with constipation	ССЗ и метаболические сдвиги / Cardiovascular disease and metabolic shifts
Dimidi et al., 2014	Пробиотики увеличили частоту стула на 1.3 раза/неделю / Probiotics increased stool frequency by 1.3 times/week	Коррекция запоров / Constipation correction
Peron et al., 2021	Рост ЛПС коррелирует с воспалением (CRP) / Increase in lipopolysaccharide correlates with inflammation (C-reactive protein)	Эндотоксинемия у пожилых с запорами / Endotoxemia in elderly with constipation
Ticinesi et al., 2019	Дисбиоз коррелирует с саркопенией ($r = 0.45$) / Dysbiosis correlates with sarcopenia ($r = 0.45$)	Системные последствия дисбиоза / Systemic consequences of dysbiosis

Таблица 1.
Ключевые данные
проанализирован-
ных исследований

Table 1.
Key data from the
analyzed studies

Обсуждение

Хронические запоры у пожилых пациентов, традиционно рассматриваемые как локальное гастроэнтерологическое нарушение, выходят за рамки симптоматической патологии, выступая потенциальным триггером системных метаболических расстройств, включая дислипидемии. Настоящий систематический обзор позволил выявить сложную сеть патогенетических механизмов, связывающих запоры с дислипидемиями через изменения кишечной микробиоты и развитие метаболической эндотоксинемии, подчеркивая их особую значимость в контексте возрастных изменений.

На основе анализа полученных данных можно представить оригинальную схему патогенеза развития запоров с интеграцией возрастных особенностей (рисунок 2). У пожилых замедление кишечного транзита обусловлено нейродегенеративными изменениями, снижением активности перистальтики кишечника и частым приемом препаратов, что приводит к храни-

ческим запорам [10]. Эти изменения вызывают дисбиоз, характеризующийся уменьшением содержания продуцентов КЦЖК (например, *Faecalibacterium prausnitzii*) и ростом условно-патогенных *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [11, 13]. Возрастной фактор усугубляет дисбиоз за счет снижения микробного разнообразия, что особенно выражено после 65 лет [16]. Дисбиоз способствует нарушению целостности кишечного барьера, увеличивая проницаемость (повышение уровня зонулина) и способствуя транслокации ЛПС в кровотоки, вызывая метаболическую эндотоксинемию [18, 20]. Эндотоксинемия активирует провоспалительные пути (рост IL-6, TNF- α , СРБ), нарушая липидный гомеостаз через активацию TLR4 и усиление липогенеза (SREBP-1c – активатор генов, участвующих в синтезе жирных кислот), что приводит к накоплению атерогенных липопротеинов (ЛПНП, триглицериды) и снижению ЛПВП [24, 30]. Возрастное снижение физиологических резервов, включая ослабление иммунной регуляции и метаболической компенсации, делает пожилых особенно уязвимыми к этим процессам.

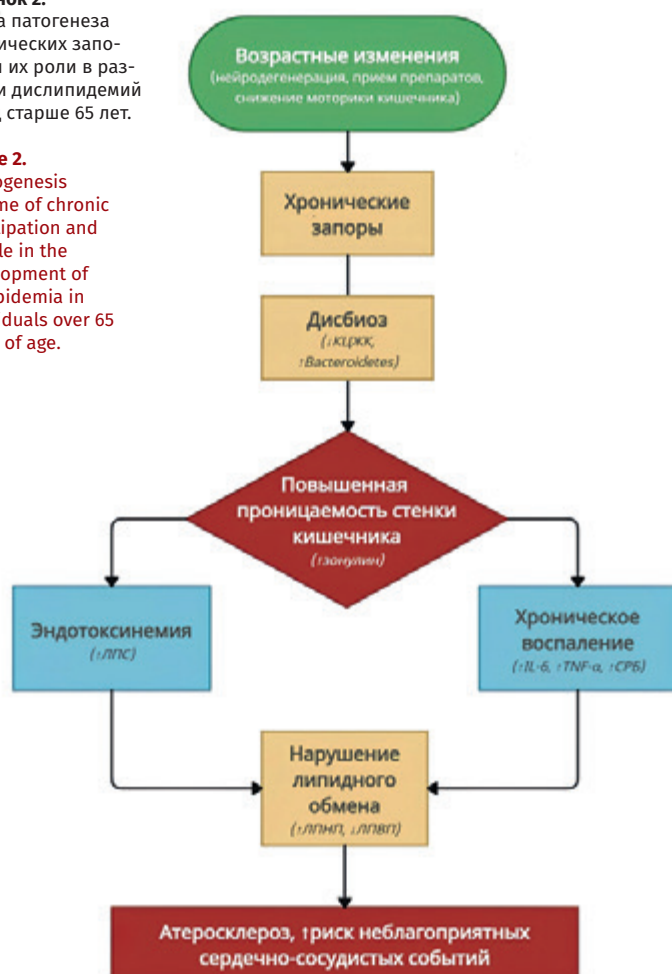
Также хронические запоры выступают не только следствием патологических изменений, но и активным драйвером метаболических нарушений у пожилых. Дисбиоз, вызванный запорами, снижает продукцию бутирата, ключевого метаболита, поддерживающего барьерную функцию кишечника и подавляющего воспаление [12, 13]. Это подтверждается снижением уровня бутирата с 12 мМ до 8 мМ у пациентов с запорами ($p < 0,01$) [13]. Увеличение проницаемости кишечника, связанное с дисбиозом, облегчает транслокацию ЛПС, что запускает системное воспаление, коррелирующее с ростом маркеров, таких как СРБ ($r = 0.68$, $p < 0,01$) [20]. Эндотоксинемия нарушает липидный обмен, повышая экспрессию генов липогенеза и снижая метаболизм желчных кислот, что приводит к дислипидемиям [24]. Косвенно это подтверждается данными о повышенном риске гипертонии (HR = 1.34) и сердечно-сосудистых событий (HR = 1.28) у пациентов с запорами, что может быть опосредовано дислипидемиями [26].

Ограничения и перспективы

Несмотря на выявленные взаимосвязи, ряд вопросов остается нерешенным. Во-первых, гетерогенность данных ограничивает воз-

Рисунок 2.
Схема патогенеза хронических запоров и их роли в развитии дислипидемий у лиц старше 65 лет.

Figure 2.
Pathogenesis scheme of chronic constipation and its role in the development of dyslipidemia in individuals over 65 years of age.



возможность количественного мета-анализа, что подчеркивает необходимость стандартизированных протоколов исследований. Во-вторых, недостаточно изучена роль специфических бактериальных таксонов (например, *Clostridium* как защитного фактора) в патогенезе запоров и дислипидемий [15]. В-третьих, требуется больше клинических данных о терапевтических вмешательствах, таких как пробиотики (*Bifidobacterium lactis*) и полифенолы, которые показали эффективность в снижении эндотоксинемии и улучшении липидного профиля [19, 35]. Нефармакологические подходы, включая диету с высоким содержанием клетчатки и физическую активность, также требуют дальнейшего изучения,

учитывая их потенциал в коррекции дисбиоза [18].

Заключение

Хронические запоры у пожилых являются системным фактором риска, способствующим развитию и усугублению дислипидемий через дисбиоз и эндотоксинемии. Предложенная схема патогенеза подчеркивает возрастные особенности и синергическое влияние этих процессов. Будущие исследования необходимо сосредоточить на разработке таргетных стратегий, включая модуляцию микробиоты и усиление барьерной функции кишечника, чтобы снизить метаболические риски и улучшить прогноз у пожилых пациентов.

Вклад авторов

А.В. Мартыненко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

П.С. Нуньес: сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи, полная ответственность за содержание.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Alexander V. Martynenko: conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

Sibelli P. Nunes: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

- Salari N., Ghasemianrad M., Ammari-Allahyari M., Rasoulpoor S., Shohaimi S., Mohammadi M. Global prevalence of constipation in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2023;135(15-16):389–398. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02156-w>
- Dong Q., Chen D., Zhang Y., Xu Y., Yan L., Jiang J. Constipation and cardiovascular disease: A two-sample Mendelian randomization analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1080982. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1080982>
- Zhang D., Jian Y.P., Zhang Y.N., Li Y., Gu L.T., Sun H.H. et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun. Signal.* 2023;21(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9>
- Vinchurkar K., Kumar B., Mane S. Gastrointestinal tract motility and transport. In: Parambath A., eds. *Polymers for oral drug delivery technologies*. Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Oxford: Elsevier Science Ltd, 2025:65–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-13774-7.00002-5>
- Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V., Lopetuso L.R., Scaldaferrì F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern. Emerg. Med.* 2024;19(2):275–293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
- Yoshida N., Emoto T., Yamashita T., Watanabe H., Hayashi T., Tabata T. et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation.* 2018;138(22):2486–2498. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714>
- Khaledi M., Poureslamfar B., Alsaab H.O., Tafaghodi S., Hjazzi A., Singh R. et al. The role of gut microbiota in human metabolism and inflammatory diseases: a focus on elderly individuals. *Ann. Microbiol.* 2024;74(1):1. <https://doi.org/10.1186/s13213-023-01744-5>
- Cheever C.R., Shams R.B., Willingham K.R., Sim H., Cook L.M., Ahmidouch M.Y. et al. Understanding constipation as a geriatric syndrome. *Geriatr. Nurs.* 2025;61:440–448. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2024.12.012>
- Mari A., Mahamid M., Amara H., Baker F.A., Yaccob A. Chronic Constipation in the Elderly Patient: Updates in Evaluation and Management. *Korean J. Fam. Med.* 2020;41(3):139–145. <https://doi.org/10.4082/kjfm.18.0182>
- De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V., Eusebi L.H., Bazzoli F., Chiarioni G. Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0366-3>
- Guo M., Yao J., Yang F., Liu W., Bai H., Ma J. et al. The composition of intestinal microbiota and its association with functional constipation of the elderly patients. *Future Microbiol.* 2020;15:163–175. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0283>
- Zhu L., Liu W., Alkhouri R., Baker R.D., Bard J.E., Quigley E.M. et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol. Genomics.* 2014;46(18):679–686. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00082.2014>
- Tian H., Ye C., Yang B., Cui J., Zheng Z., Wu C. et al. Gut Metagenome as a Potential Diagnostic and Predictive Biomarker in Slow Transit Constipation. *Front. Med. (Lausanne).* 2022;8:777961. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.777961>
- Ohkusa T., Koido S., Nishikawa Y., Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front. Med. (Lausanne).* 2019;6:19. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00019>
- Feng C., Gao G., Wu K., Weng X. Causal relationship between gut microbiota and constipation: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front. Microbiol.* 2024;15:1438778. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1438778>
- Vaiserman A., Romanenko M., Piven L., Moseiko V., Lushchak O., Kryzhanovska N. et al. Differences in the gut Firmicutes to Bacteroidetes ratio across age groups in healthy Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01903-7>

17. Liu X., Wang Y., Shen L., Sun Y., Zeng B., Zhu B. et al. Dai F. Association between frailty and chronic constipation and chronic diarrhea among American older adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):745. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04438-4>
18. Hairul Hisham H.I., Lim S.M., Neoh C.F., Abdul Majeed A.B., Shahar S., Ramasamy K. Effects of non-pharmacological interventions on gut microbiota and intestinal permeability in older adults: A systematic review: Non-pharmacological interventions on gut microbiota/barrier. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2025;128:105640. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105640>
19. Del Bo' C., Bernardi S., Cherubini A., Porrini M., Gargari G., Hidalgo-Liberona N. et al. A polyphenol-rich dietary pattern improves intestinal permeability, evaluated as serum zonulin levels, in older subjects: The MaPLE randomised controlled trial. *Clin. Nutr.* 2021;40(5):3006–3018. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.014>
20. Peron G., Gargari G., Meroño T., Miñarro A., Lozano E.V., Escuder P.C. et al. Crosstalk among intestinal barrier, gut microbiota and serum metabolome after a polyphenol-rich diet in older subjects with "leaky gut": The MaPLE trial. *Clin. Nutr.* 2021;40(10):5288–5297. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.08.027>
21. Moreno-Navarrete J.M., Manco M., Ibáñez J., García-Fuentes E., Ortega F., Gorostiaga E. et al. Metabolic endotoxemia and saturated fat contribute to circulating NGAL concentrations in subjects with insulin resistance. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2010;34(2):240–249. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.242>
22. Liu X., Lu L., Yao P., Ma Y., Wang F., Jin Q. et al. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: a prospective study among middle-aged and older Chinese. *Diabetologia.* 2014;57(9):1834–1841. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3288-7>
23. Gonzalez-Quintela A., Alonso M., Campos J., Vizcaino L., Loidi L., Gude F. Determinants of serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the adult population: the role of obesity. *PLoS One.* 2013;8(1):e54600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054600>
24. Lei L., Zhao N., Zhang L., Chen J., Liu X., Piao S. Gut microbiota is a potential goalkeeper of dyslipidemia. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:950826. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.950826>
25. Guevara-Cruz M., Flores-López A.G., Aguilar-López M., Sánchez-Tapia M., Medina-Vera I., Díaz D. Improvement of Lipoprotein Profile and Metabolic Endotoxemia by a Lifestyle Intervention That Modifies the Gut Microbiota in Subjects With Metabolic Syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(17):e012401. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012401>
26. Judkins C.P., Wang Y., Jelinic M., Bobik A., Vinh A., Sobey C.G. et al. Association of constipation with increased risk of hypertension and cardiovascular events in elderly Australian patients. *Sci. Rep.* 2023;13(1):10943. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38068-y>
27. Nagata N., Xu L., Kohno S., Ushida Y., Aoki Y., Umeda R. et al. Glucoraphanin Ameliorates Obesity and Insulin Resistance Through Adipose Tissue Browning and Reduction of Metabolic Endotoxemia in Mice. *Diabetes.* 2017;66(5):1222–1236. <https://doi.org/10.2337/db16-0662>
28. Anhê F.F., Roy D., Pilon G., Dudonné S., Matamoros S., Varin T.V. et al. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased Akkermansia spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut.* 2015;64(6):872–883. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142>
29. Gomes A.C., Hoffmann C., Mota J.F. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes.* 2018;9(4):308–325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
30. Kim J.S., Kirkland R.A., Lee S.H., Cawthon C.R., Rzepka K.W., Minaya D.M., et al. Gut microbiota composition modulates inflammation and structure of the vagal afferent pathway. *Physiol. Behav.* 2020;225:113082. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113082>
31. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A., Prati B., Lauretani F., Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clin. Interv. Aging.* 2018;13:1497–1511. <https://doi.org/10.2147/CIA.S139163>
32. Casati M., Ferri E., Azzolino D., Cesari M., Arosio B. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia. *Exp. Gerontol.* 2019;124:110639. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110639>
33. Ticinesi A., Nouvenne A., Cerundolo N., Catania P., Prati B., Tana C. et al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients.* 2019;11(7):1633. <https://doi.org/10.3390/nu11071633>
34. Dimidi E., Christodoulides S., Fragkos K.C., Scott S.M., Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100(4):1075–1084. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089151>
35. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109(10):1547–1561. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202>
36. Gil-Cardoso K., Ginés I., Piment M., Ardévol A., Blay M., Terra X. The co-administration of proanthocyanidins and an obesogenic diet prevents the increase in intestinal permeability and metabolic endotoxemia derived to the diet. *J. Nutr. Biochem.* 2018;62:35–42. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.012>
37. Dey P., Sasaki G.Y., Wei P., Li J., Wang L., Zhu J. et al. Green tea extract prevents obesity in male mice by alleviating gut dysbiosis in association with improved intestinal barrier function that limits endotoxin translocation and adipose inflammation. *J. Nutr. Biochem.* 2019;67:78–89. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.017>
38. Acharya B., Tofthagen M., Maciej-Hulme M.L., Suissa M.R., Karlsson N.G. Limited support for a direct connection between prebiotics and intestinal permeability - a systematic review. *Glycoconj J.* 2024;41(4-5):323–342. <https://doi.org/10.1007/s10719-024-10165-8>

References

1. Salari N., Ghasemianrad M., Ammari-Allahyari M., Rasoulpoor S., Shohaimi S., Mohammadi M. Global prevalence of constipation in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(15-16):389–398. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02156-w>
2. Dong Q., Chen D., Zhang Y., Xu Y., Yan L., Jiang J. Constipation and cardiovascular disease: A two-sample Mendelian randomization analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1080982. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1080982>
3. Zhang D., Jian Y.P., Zhang Y.N., Li Y., Gu L.T., Sun H.H. et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9>
4. Vinchurkar K., Kumar B., Mane S. Gastrointestinal tract motility and transport. In: Parambath A, eds. *Polymers for oral drug delivery technologies*. Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Oxford: Elsevier Science Ltd, 2025:65–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-13774-7.00002-5>
5. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V., Lopetuso L.R., Scaldaferrì F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):275–293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
6. Yoshida N., Emoto T., Yamashita T., Watanabe H., Hayashi T., Tabata T. et al. Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation.* 2018;138(22):2486–2498. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714>
7. Khaledi M., Poureslamfar B., Alsaab HO., Tafaghodi S., HJazi A., Singh R. et al. The role of gut microbiota in human metabolism and inflammatory diseases: a focus on elderly individuals. *Ann Microbiol.* 2024;74(1):1. <https://doi.org/10.1186/s13213-023-01744-5>
8. Cheever CR., Shams RB., Willingham KR., Sim H., Cook LM., Ahmidouch MY. et al. Understanding constipation as a geriatric syndrome. *Geriatr Nurs.* 2025;61:440–448. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2024.12.012>
9. Mari A., Mahamid M., Amara H., Baker FA., Yacob A. Chronic Constipation in the Elderly Patient: Updates in Evaluation and Management. *Korean J Fam Med.* 2020;41(3):139–145. <https://doi.org/10.4082/kjfm.18.0182>
10. De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V., Eusebi LH., Bazzoli F., Chiarioni G. Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0366-3>
11. Guo M., Yao J., Yang F., Liu W., Bai H., Ma J. et al. The composition of intesti-

- nal microbiota and its association with functional constipation of the elderly patients. *Future Microbiol.* 2020;15:163–175. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0283>
12. Zhu L, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Bard JE, Quigley EM et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics.* 2014;46(18):679–686. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00082.2014>
 13. Tian H, Ye C, Yang B, Cui J, Zheng Z, Wu C et al. Gut Metagenome as a Potential Diagnostic and Predictive Biomarker in Slow Transit Constipation. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:777961. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.777961>
 14. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:19. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00019>
 15. Feng C, Gao G, Wu K, Weng X. Causal relationship between gut microbiota and constipation: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Microbiol.* 2024;15:1438778. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1438778>
 16. Vaiserman A, Romanenko M, Piven L, Moseiko V, Lushchak O, Kryzhanovska N et al. Differences in the gut Firmicutes to Bacteroidetes ratio across age groups in healthy Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01903-7>
 17. Liu X, Wang Y, Shen L, Sun Y, Zeng B, Zhu B et al. Dai F. Association between frailty and chronic constipation and chronic diarrhea among American older adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):745. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04438-4>
 18. Hairul Hisham HI, Lim SM, Neoh CF, Abdul Majeed AB, Shahar S, Ramasamy K. Effects of non-pharmacological interventions on gut microbiota and intestinal permeability in older adults: A systematic review: Non-pharmacological interventions on gut microbiota/barrier. *Arch Gerontol Geriatr.* 2025;128:105640. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105640>
 19. Del Bo' C, Bernardi S, Cherubini A, Porrini M, Gargari G, Hidalgo-Liberona N et al. A polyphenol-rich dietary pattern improves intestinal permeability, evaluated as serum zonulin levels, in older subjects: The MaPLE randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3006–3018. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.014>
 20. Peron G, Gargari G, Meroño T, Miñarro A, Lozano EV, Escuder PC et al. Crosstalk among intestinal barrier, gut microbiota and serum metabolome after a polyphenol-rich diet in older subjects with "leaky gut": The MaPLE trial. *Clin Nutr.* 2021;40(10):5288–5297. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.08.027>
 21. Moreno-Navarrete JM, Manco M, Ibáñez J, García-Fuentes E, Ortega F, Gorostiaga E et al. Metabolic endotoxemia and saturated fat contribute to circulating NGAL concentrations in subjects with insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(2):240–249. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.242>
 22. Liu X, Lu L, Yao P, Ma Y, Wang F, Jin Q et al. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: a prospective study among middle-aged and older Chinese. *Diabetologia.* 2014;57(9):1834–1841. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3288-7>
 23. Gonzalez-Quintela A, Alonso M, Campos J, Vizcaino L, Loidi L, Gude F. Determinants of serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the adult population: the role of obesity. *PLoS One.* 2013;8(1):e54600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054600>
 24. Lei L, Zhao N, Zhang L, Chen J, Liu X, Piao S. Gut microbiota is a potential goalkeeper of dyslipidemia. *Fron. Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:950826. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.950826>
 25. Guevara-Cruz M, Flores-López AG, Aguilar-López M, Sánchez-Tapia M, Medina-Vera I, Díaz D. Improvement of Lipoprotein Profile and Metabolic Endotoxemia by a Lifestyle Intervention That Modifies the Gut Microbiota in Subjects With Metabolic Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e012401. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012401>
 26. Judkins CP, Wang Y, Jelinic M, Bobik A, Vinh A, Sobey CG et al. Association of constipation with increased risk of hypertension and cardiovascular events in elderly Australian patients. *Sci Rep.* 2023;13(1):10943. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38068-y>
 27. Nagata N, Xu L, Kohno S, Ushida Y, Aoki Y, Umeda R et al. Glucoraphanin Ameliorates Obesity and Insulin Resistance Through Adipose Tissue Browning and Reduction of Metabolic Endotoxemia in Mice. *Diabetes.* 2017;66(5):1222–1236. <https://doi.org/10.2337/db16-0662>
 28. Anhê FF, Roy D, Pilon G, Dudonné S, Matamoros S, Varin TV et al. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased Akkermansia spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut.* 2015;64(6):872–883. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142>
 29. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes.* 2018;9(4):308–325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
 30. Kim JS, Kirkland RA, Lee SH, Cawthon CR, Rzepka KW, Minaya DM et al. Gut microbiota composition modulates inflammation and structure of the vagal afferent pathway. *Physiol Behav.* 2020;225:113082. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113082>
 31. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, Prati B, Lauretani F, Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1497–1511. <https://doi.org/10.2147/CIA.S139163>
 32. Casati M, Ferri E, Azzolino D, Cesari M, Arosio B. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia. *Exp Gerontol.* 2019;124:110639. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110639>
 33. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C et al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients.* 2019;11(7):1633. <https://doi.org/10.3390/nu11071633>
 34. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1075–1084. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089151>
 35. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547–1561. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202>
 36. Gil-Cardoso K, Ginés I, Pinet M, Ardévol A, Blay M, Terra X. The co-administration of proanthocyanidins and an obesogenic diet prevents the increase in intestinal permeability and metabolic endotoxemia derived to the diet. *J Nutr Biochem.* 2018;62:35–42. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.012>
 37. Dey P, Sasaki GY, Wei P, Li J, Wang L, Zhu J et al. Green tea extract prevents obesity in male mice by alleviating gut dysbiosis in association with improved intestinal barrier function that limits endotoxin translocation and adipose inflammation. *J Nutr Biochem.* 2019;67:78–89. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.017>
 38. Acharya B, Tofthagen M, Maciej-Hulme ML, Suissa MR, Karlsson NG. Limited support for a direct connection between prebiotics and intestinal permeability - a systematic review. *Glycoconj J.* 2024;41(4-5):323–342. <https://doi.org/10.1007/s10719-024-10165-8>

Сведения об авторах

Мартыненко Александр Владимирович ✉, кандидат медицинских наук, врач-терапевт, гериатр, ООО «Многофункциональный медицинский центр» M-clinic.
ORCID: 0000-0002-5068-9753

Нунес Перейра Сибелли, врач-терапевт, физиотерапевт, нутрициолог Clínica Cuidar Fisio.
ORCID: 0000-0001-5979-8537

Authors

Dr. Aleksandr V. Martynenko ✉, MD, Cand. Sci. (Medicine), Therapist, Geriatrician, LLC "Multifunctional Medical Center" M-clinic.
ORCID: 0000-0002-5068-9753

Dr. Sibelli P. Nunes, MD, Therapist, Physiotherapist, Nutritionist, Clínica Cuidar Fisio.
ORCID: 0000-0001-5979-8537