



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону



Том 11 № 3/2020
Vol.

Научный медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издание выходит ежеквартально

Т. 11 № 3 2020
(июль–сентябрь)

Scientific medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol. 11 № 3 2020
(July–September)

Адрес редакции и издателя:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Тел. +79286116608

Postal address:
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

Цена свободная.
Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса
России».

Дизайн, верстка – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2020 г.
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Дата выхода в свет 22.09.2020 г. Зак. № 760.
Тираж 1000.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 - 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2020

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.05 – Кардиология, 14.01.06 – Психиатрия, 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.09 – Инфекционные болезни; 14.02.02 – Эпидемиология; 14.02.04 – Медицина труда; 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н. Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Коробкеев А.А. (Ставрополь, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Смирнов А.В. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Галимзянов Х.М. (Астрахань, Россия)

Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С.И. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Москва, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Editor-in-chief

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor - Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine) Belovolova R.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Gorblyansky Yu.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kira E.F. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)

DSc. (Biol.), Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petunina N.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N.Yu. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, MD, Prof. Rumyantsev S.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine) Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Smirnov A.V. (Volgograd, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Chaplygina Ye V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfi ster. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Consulting Editors

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)

Academician of RAS, DSc. Biol., Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kutsev S.I. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rumyantsev A.G. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov A.V. (Moscow, Russia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

- ▶ Бибеекова Ж.Б., Заровный К.В., Цыганова В.О.
ОТМЕНА ПРЕПАРАТОВ В ПСИХИАТРИИ: ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ6–14
- ▶ Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С.
МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ 15–19
- ▶ Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н.
ХИРУРГИЧЕСКИЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 20–26
- ▶ Перевезенцев О.А., Холодная Т.О., Самсонов А.Е., Бурцев Д.В.
МЕТОДЫ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 27–33

Оригинальные статьи

- ▶ Амбалов Ю.М., Сизякин Д.В., Донцов Д.В., Курдин А.А., Коваленко А.П., Пройдаков М.А.,
Мамедова Н.И., Рязанова Д.С.
НОВЫЙ СПОСОБ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГРИППОМ..... 34–39
- ▶ Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А.
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ 40–47
- ▶ Перевезенцев О.А., Холодная Т.О., Новиковаш Е.А., Самсонов А.Е., Бурцев Д.В.
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ SARS-COV-2 БЕССИМТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ
РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ 48–43

Клинические случаи

- ▶ Бережанская С.Б., Афонин А.А., Папшева Е.А., Вострых Н.Н., Галкина Г.А.,
Созаева Д.И., Лукьянова Е.А.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У РЕБЕНКА
РАННЕГО ВОЗРАСТА 54–59
- ▶ Борщева А.А., Перцева Г.М., Симрок В.В.
ИХТИОЗ КАК ОДНА ИЗ ФОРМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА И
НОВОРОЖДЕННОГО 60–64
- ▶ Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р., Акбиров Э.И.
СИНДРОМ СВАЙЕРА..... 65–68

Обмен опытом

- ▶ Ковалев Е.В., Твердохлебова Т.И., Карпущенко Г.В., Ерганова Е.Г., Агафонова В.В.,
Рындич А.А., Суладзе А.Г., Колпаков Д.С., Долгова Н.Н., Алексанина А.В., Алешукина А.В.,
Литовко А.Р., Алешукин Г.С., Денисенко В.В.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
(COVID-19) В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ: АНАЛИЗ И ПРОГНОЗ 69–78
- ▶ Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., Черникова М.П., Думбадзе О.С.,
Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Ненадская С.А.
САНИТАРНО-ПАЗИТОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ
РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ..... 79–83

CONTENTS:

Reviews

- ▶ Bibekova Zh.B., Zarovnyy K.V., Tsyganova V.O.
DEPRESCRIBING IN PSYCHIATRY: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES6–14
- ▶ Volkova N.I., Degtyareva Yu.S.
MECHANISMS OF FERTILITY DISORDERS IN OBESE WOMEN 15–10
- ▶ Kantsurova M.R., A.N. Rymashevsky
SURGICAL HEMOSTASIS FOR OBSTETRIC HEMORRHAGE: EXPERIMENTAL
AND CLINICAL STUDIES 20–26
- ▶ Perevesentsev O.A., Cholodnaya T.O., Samsonov A.E., Burtsev D.V.
METHODS OF SPECIFIC LABORATORY TESTING OF NEW CORONAVIRUS INFECTION 27–33

Origins

- ▶ Ambalov Yu.M., Sizyakin D.V., Dontsov D.V., Kurdin A.A., Kovalenko A.P.,
Proydakov M.A., Mamedova N.I., Ryazanova D.S.
A NEW METHOD OF ETIOPATHOGENETIC TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLUENZA..... 34–39
- ▶ Naumov A.V., Prokofiev T.V., Polunina O.S., Saroyants L.V., Polunina E.A.
PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE..... 40–47
- ▶ Perevesentsev O.A., Cholodnaya T.O., Novikova E.A., Samsonov A.E., Burtsev D.V.
MOLECULAR GENETIC ANALYSIS SARS-COV-2 OF ASYMPTOMATIC PATIENTS
IN ROSTOV REGION 48–53

Clinical cases

- ▶ Berezhansky S.B., Afonin A.A., Papsheva E.A., Vostrykh N.N., Galkina G.A., Sozaeva D.I.,
Lukyanova E.A.
A CLINICAL CASE OF CONGENITAL HYPERINSULINISM IN AN EARLY CHILD 54–59
- ▶ Pertseva G.M., Borscheva A.A., Simrok V.V.
ICHTHYOSIS AS ONE OF THE FORMS OF HEREDITARY PATHOLOGY
OF FETUS AND NEWBORN 60–64
- ▶ Gazizova G.R., Valeeva F.V., Shaydullina M.R., Akbirova E.I.
SWYER SYNDROME 65–68

Experience exchange

- ▶ Kovalev E.V., Tverdokhlebova T.I., Karpushenko G.V., Erganova E.G., Agafonova V.V.,
Ryndich A.A., Suladze A.G., Kolpakov D.S., Dolgova N.N., Aleksanina N.V.,
Aleshukina A.V., Litovko A.R., Aleshukin G.S., Denisenko V.V.
EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)
IN THE ROSTOV REGION: ANALYSIS AND FORECAST..... 69–78
- ▶ Tverdokhlebova T.I., Dimidova L.L., Khutoryanina I.V., Chernikova M.P., Dumbadze O.S., Kovalev E.V.,
Karpushchenko G.V., Nenadskaya S.A.
SANITARY AND PARASITOLOGICAL MONITORING OF ENVIRONMENTAL OBJECTS
IN THE ROSTOV REGION 79–83

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616-08-07

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-6-14

Deprescribing in psychiatry: challenges and opportunities

Zh.B. Bibekova¹, K.V. Zarovnyy¹, V.O. Tsyganova²

¹Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

²Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

Many recommendations, protocols describe the indications for starting medication, but only some of them indicate when they should be discontinued. An analysis of publications indicates a deficit of research in this area, especially in psychiatry. As part of this review, we tried to provide information that provides valuable information about this procedure, about the experience of other countries. Based on a literature review, it was found that in some countries there is already consensus on how to identify a patient who may be reevaluated, recommendations and algorithms have been developed for this procedure with minimal risk to the patient.

Keywords: deprescribing, treatment, withdrawal of treatment, psychiatry, polypharmacy, review

For citation: Bibekova Zh.B., Zarovnyy K.V., Tsyganova V.O. Deprescribing in psychiatry: challenges and opportunities. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):6-14. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-6-14.

Corresponding author: Kirill V. Zarovnyy, Kirill_777_09@list.ru.

Отмена препаратов в психиатрии: проблемы и возможности

Ж.Б. Бибекова¹, К.В. Заровный¹, В.О. Цыганова²

¹Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан

²Казахстанско-Российский медицинский университет, Алмата, Казахстан

Многие рекомендации, протоколы описывают показания к началу приема лекарств, но только некоторые из них указывают, когда их приём следует прекратить. Анализ публикаций указывает на дефицит исследований в этой области, особенно в психиатрии. В рамках этого обзора мы постарались предоставить информацию, которая предоставляет ценную информацию об этой процедуре, об опыте других стран. На основании обзора литературы было установлено, что в некоторых странах уже существует консенсус в отношении того, как определить пациента, лечение которого может быть отменено, для этой процедуры были разработаны рекомендации и алгоритмы с минимальным риском для пациента.

Ключевые слова: депрескрайбинг, лечение, отмена лечения, психиатрия, полипрагмазия, обзор.

Для цитирования: Бибекова Ж.Б., Заровный К.В., Цыганова В.О. Отмена препаратов в психиатрии: проблемы и возможности. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):6-14. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-6-14.

Контактное лицо: Кирилл Владимирович Заровный, kirill_777_09@list.ru.

Deprescribing is the process of reducing or discontinuing medicines that are unnecessary or deemed to be harmful [1,2]. The goal of deprescribing is to reduce medication burden and harm, while maintaining or improving quality of life [3]. Many guidelines describe the indications for treatment initiating, but only some of them give recommendation to stop therapy. The aim of the study was to present up-to-date information on deprescribing, its fields of application, and the experience of other countries.

Deprescribing is a proposed antidote to the harms of polypharmacy and is associated with numerous health benefits including improvement in cognition, a reduction in falls, a decrease in fractures, better medication adherence and improvement in quality of life [1].

Deprescribing is an inherent component of good prescribing practice, but is rarely implemented in routine clinical care, and physician practice or views on deprescribing vary greatly [4-6]. It is important to recognize that deprescribing involves more than just identifying inappropriate medicine use [7]. It

involves reviewing of all medical appointments, identifying un-necessary and potentially harmful drugs, deciding which of them can be stopped and setting the order of cancellation or change of dose, form of drug, with adequate monitoring for this. A deprescribing medication management plan is a final step of this process and should include discussion of changes with the patient and getting patient's consent.

Accordingly, the concept of deprescribing first arose in geriatric medicine. Recently, it has been mentioned that deprescribing is also associated with other medical specialties, including cardiology and psychiatry. The increase in potentially inadequate polypharmacy in child psychiatry (observed in many countries) without a clear improvement in functioning is just one reason to focus and stimulate the practice of a thoughtful withdrawal process [8, 9].

The term deprescribing was used in the English language health literature in 2003 in an Australian hospital pharmacy journal in an article titled, «*De-prescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications*» [10].

The literature from January 1, 2003 to March 30, 2020, was searched to identify published systematic reviews and meta-analyses that were relevant to the project. Search terms included Deprescribing, polypharmacy, suboptimal drug therapy, Deprescribing in psychiatry. Terms were searched alone and in combination. Search limits included human subjects, English language. Data sources for the initial search included PubMed, and references lists of selected articles that the panel.

The initial search identified 50 citations, of which 30 were selected for preliminary review. 20 were excluded for not meeting the study purpose or not containing primary data. An additional research was conducted with the supplementary terms such as antipsychotics and, geriatrics, and elderly prescribing. Previous searches were used to develop additional terms to be included in subsequent searches, such as a list of authors whose work was relevant to the goals of the project. When evidence was sparse on older medications, searches were conducted on drug class and individual medication names and included older search dates for these drugs. Additional articles were found in a manual search of the identified articles reference lists and the panelist's files, book chapter, and recent articles review.

Deprescribing is necessary in connection with the developing polypharmacy of the medical community, which is associated with the multimorbidity of patients, affecting more than 50% of people in primary care [11]. As a result, patients are often prescribed several drugs. In addition, old age and weakness contribute to a decrease in life expectancy [12]. Therefore, physicians often must balance a variety of factors, including the disease (s) the patient may have, the benefit-risk profile of the prescribed drugs, the personal views of the patients, and the opinions of other prescribers. Patients who visit four or more doctors experience problems, like a conflicting medical advice, because of which the number of drugs taken does not decrease [13].

Due to the stigma associated with mental illness, which is often heightened by news media coverage, and an initial treatment focus on remission, a patient's first impression of the psychiatrist may be that of a «pill pusher». Alternatively, a patient may desire to please the prescriber through continued adherence, which might also generate conflict regarding treatment [14]. Medicaid claims data have shown that psychotropic polypharmacy has risen consistently over the past two decades in various states [15,16]. Although certain combinations of

psychotropics have been shown to be beneficial in «treatment resistant» psychiatric disorders, the stability of the treatment-resistant label over time is unknown. In fact, Stahl and Grady found in their review that most practitioners do not try to discontinue one of the drugs after a combination proves beneficial, even if cancellation is necessary [17].

Biological, psychological, and social factors must align to produce a favorable risk-benefit ratio such that a medication regimen becomes established for a patient. Over time, this risk-benefit ratio can change, providing an indication for deprescribing: certain adverse effects may develop only after longer-term use (for example, tardive dyskinesia with antipsychotics and renal impairment with lithium); normal aging alters both the pharmacodynamics and the kinetics of medications, increasing vulnerability to side effects; pregnancy; development of general medical comorbidities; new medication interactions; substance abuse raise. Psychological factors, such as patients' choice, their understanding of illness and medication, and their coping strategies, may evolve over time, shifting their individual risk-benefit ratio. Social factors, such as geographical relocation, changes in financial and insurance status, and changes in religion, may prompt a reappraisal. The growth of the recovery movement and patient-centered care in psychiatry, including in pharmacological management, further necessitates the development of deprescribing skills [14].

The imperfection of psychiatric classifications leads to the fact that in psychiatry (as in geriatrics) often several diagnoses can coexist in one patient. The practice of prescribing treatment «syndromically» is quite common, although international recommendations advise sticking to monotherapy. There are not so many combinations effectiveness of which would be confirmed by high-level studies. In the same way, the point of recommendations on the use of the lowest possible doses is not always followed: often the patient continues the therapy that was needed during the exacerbation, in spite of the fact that smaller doses are sufficient for maintenance therapy. Firstly, it is obvious, deprescribing is not suitable for all patients. This opportunity should be considered if: the patient is determined to participate in resolving issues about his treatment; the majority of the disorder symptom is currently absent; for this patient, unlikely behavior associated with a danger to themselves and others (auto- and hetero-aggressiveness), at the moment and for a long time there were no facts of drugs abuse; the social environment can support the patient, track changes in his condition; it is possible to turn to psychological therapy [18].

Secondly, to cancel drugs is the same science as to prescribe. There are only few studies that would specifically explore the cancellation process. A review of deprescribing processes in medical practice identified five key components: preparing a comprehensive medication history, identifying potentially inappropriate medications, determining whether a potentially inappropriate medication can be ceased, planning the withdrawal regimen (e.g. tapering where necessary), and provision of monitoring, support and documentation [19]. For use in psychiatry, this five-step process has been expanded to include appropriate timing, inclusion of the patient's family, friends and mental health team in the deprescribing process, and development of a plan for relapse identification, prevention and management (Table 1) [9,14, 18].

Deprescribing hinges on effective relapse prevention. A biopsychosocial perspective on relapse prevention, for example, in schizophrenia highlights the significance of psychosocial

Table 1

Steps of deprescribing in psychiatry

Step	Purpose	Implementation
Assess the timing of the intervention	To avoid initiating deprescribing at a time when the individual may be particularly vulnerable to a relapse, e.g. a period of psychosocial instability and/or heavy substance use, recent hospital admission	Assess housing, employment, financial status, social relationships, impending changes in these, and substance use
Review psychiatric and medication history	To minimise chances of relapse or clinical risk during deprescribing	Review psychiatric records, obtain history from the patient and available collateral sources Assess any previous trials of deprescribing/ attempts at reduction or discontinuation Contact other physicians involved in the patient's care and compile a complete medication list Document the dose, route, duration, indication, perceived benefit and side-effects for each medication
Initiate the discussion about deprescribing	To assess the patient's thoughts and feelings about deprescribing If appropriate (e.g. in antipsychotic polypharmacy) a hierarchy of medications with highest to lowest risk/ benefit ratio could be generated	Assess the patient's learning style and check for understanding Explore preferences and values Explore current knowledge Explain risks and benefits Examine choices
Involve the team and social supports	If the patient agrees, to acknowledge and support them in their decision, help them maintain wellness, monitor for early signs of relapse and notify the care team if signs are noticed. With the patient's consent, all providers involved in care should be aware of the initiation of deprescribing, including visiting nurse services, therapists, case managers and primary care	Consider a meeting with family, friends and other significant individuals Establish reliable means of contact, such as telephone or secure email Invite participation and contact from friends and family as desired by the patient
Develop and initiate psychosocial interventions	To help define, detect, and address any increase in symptoms To add supports to help the patient cope with anxiety, threats and challenges related to deprescribing	Develop a relapse prevention plan such as WRAP Consider additional support through psychotherapy, potentially targeting specific symptoms Consider self-help and mutual support groups
Develop and initiate the antipsychotic taper	To reduce the dose in a controlled and conservative way, to minimize negative impact	Decide which antipsychotic to taper Decide the rate of taper Adjust concomitant medications such as anticholinergics accordingly
Monitor and adjust taper according to response	To prevent, as much as possible, relapse or life disruptions due to the taper	Monitor for early signs of relapse Monitor functioning Monitor metabolic and neurological side-effects Slow the rate of taper if needed Reverse the taper if needed

stressors such as loss of employment or housing, bereavement or disruption of relationships. As well stressors of a biological nature such as substance misuse and, perhaps, precipitous, or ill-timed discontinuation of antipsychotics. They root deprescribing in psychiatry in recovery-oriented practices (Table 2), including shared decision-making, a person-centered approach and the nurturing of empowerment and hope [9, 20-23].

Consider the clinical situations in psychiatry in which deprescription can be used. Maintenance Phase of Treatment of Chronic Psychotic Disorders or Bipolar Disorder - the dose of antipsychotic drugs needed to prevent relapse (maintenance

therapy) can be reduced. Medications prescribed for certain side effects. Anticholinergics used to treat extrapyramidal symptoms may not be needed after a certain period due to the development of tolerance to the parkinsonian effects of antipsychotic drugs. Medications Prescribed for Off-Label Uses. Highly sedating antipsychotic medications such as quetiapine are often prescribed for management of insomnia in patients with psychiatric disorders. Similarly, antipsychotic medications are often prescribed for aggression and other behavioral problems not necessarily caused by psychosis or for the control of transient psychotic symptoms in post-traumatic

Table 2

Recovery-oriented practices in mental healthcare and their application to deprescribing

Practice	Description	Application to deprescribing
Shared decision-making	A process of collaboration to arrive at a mutually acceptable treatment plan. It involves two experts: one who knows the scientific literature and has clinical experience, and one who knows their own preferences and subjective experiences	Collaboration and solicitation of the patient's preferences and values at every step are essential components of deprescribing
Person-centered care	Designed to promote service engagement by increasing patient self-determination during treatment. It is defined as a highly individual comprehensive approach to assessment and services and is more focused on developing customized plans for achieving life goals rather than on symptom relief	Deprescribing aims to increase patient engagement and participation in treatment. Person-centered care offers a framework in which individualized antipsychotic tapering plans as well as psychosocial supports are nested
Hope	Hope is the belief that recovery is possible. It involves the recognition and acceptance of the problem and a commitment to change	With its emphasis on individual goals and preferences, deprescribing is based on hope and, by its nature, instils hope
Empowerment	Empowerment may be viewed as a corrective for the helplessness and lack of control that an individual may face in the mental health system. It includes autonomy, courage and responsibility	Deprescribing empowers the individual by encouraging them to take charge of their treatment and providing the space for them to take risks, should they choose to do so

stress disorder. These off-label uses put the patient at risk for serious side effects when other less risky medications or behavioral interventions such as cognitive behavioral therapy for insomnia may be equally or more effective [18, 24].

Another example is Alzheimer's disease (AD) incidence. AD represents a significant challenge for the aging health of our over the world. Because of medical advances, the life expectancy of our residents is increasing. By the year 2030, it is estimated that more than 20% of the United States residents will be older than 65 yr [25]. Advancing age is related to an increased risk of dementia. AD is the most common cause of dementia, accounting for an estimated 60% to 80% of cases [26]. Review Renn examined published practice recommendations for discontinuation of cholinesterase inhibitors (ChEI) in AD. ChEI are widely used and typically employed as first-line pharmacotherapy for symptomatic treatment of major neurocognitive disorder caused by AD; however, treatment often continues through advanced disease stages [27]. A recent Cochrane Review found that ChEI treatment effects are small and of uncertain clinical importance [28]. The trials reviewed did not elucidate the relationship between duration of treatment and response. Because cognitive and behavioral impairments change during the progressive disease course, the effects of medications may be unpredictable, especially over long durations of treatment. Persons with advanced dementia may receive overly aggressive care that does not align with person-centered care goals, and polypharmacy from medications that are minimally beneficial may place patients at unnecessary risk [29-31]. However, ChEI treatment may contribute to meaningful improvements in noncognitive domains, such as reduction in neuropsychiatric symptoms and behavioral disturbance [32].

Twenty years ago antipsychotic polypharmacy (APP) was criticized as being more expensive, having unproven efficacy, and causing more side effects. However, in recent years, anti-

psychotic polypharmacy has become acceptable in the views of clinical practitioners and academic researchers. In an early 1970s survey of 4 states of the United States, the results revealed that New York psychiatrists most frequently prescribed a combination of 2 drugs, and some even prescribed 6 drugs at a time. Currently, no consensus regarding the definition of APP is available; however, most of the research papers have referred to it as the simultaneous use of 2 or more types of antipsychotic medication [33, 34].

Interesting that Currently, APP has become more acceptable than in previous decades, and more evidence-based studies have proved its benefit. As there is no consensus on the ideal rate of APP and the combined use of other psychotropic drugs, the conception of a Health Care Quality Indicator Project can be utilized [35, 36]. In this project, a set of indicators is developed by comparing data from different resources, and then the exact positions of these indicators can be learned by clinicians and health administrators to obtain consistent results. Thus, according to the 2 compatible results from Asia and Europe and previous reports of APP, they suggest the following approximated ideal rates of maintenance treatments in patients with schizophrenia: APP, 30%; combined mood stabilizer, 15%; combined antidepressant, 10%; combined anxiolytics, 30%; and combined hypnotic, 10%. A large discrepancy in the use of anticholinergics exists between Asia and Europe (45,1% vs 16%). This difference might be because Asian patients have been more susceptible to extrapyramidal side effects [37-41]. Thus, the doctor should constantly review the drugs that are prescribed to the patient, especially at the stage of maintenance therapy.

Other scientists-researchers from the Bruyere Research Institute and the Ontario Pharmacy Research Collaboration developed evidence-based guidelines for deprescribing. Each guideline is summarized in an easy-to-use algorithm and information brochure [42]. Algorithm of this guideline

is shown in Figure 1. These recommendations apply to adult patients who have been prescribed antipsychotics for insomnia or behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD), provided the symptoms of the latter are controlled or the patient is unresponsive to a reasonable trial of therapy.

Combined with clinical judgment and an individualized approach to care, this guideline is intended to support clinicians and patients in successfully deprescribing antipsychotics, ultimately striving for better patient care. They also issued guidelines for the abolition of memantine and agonist benzodiazepine receptor [43, 44].

A few studies have been conducted to study about doctors' opinion of this methodology. Many specialists were inclined to believe that deprescribing as «swimming against the tide» of patient expectations, the medical culture of prescribing, and organizational constraints; deprescribing came with inherent risks for both themselves and patients and conveyed a sense of vulnerability in practice. The only incentive to deprescribing they identified was the duty to do what was right for the patient. Some note that even despite existing drug withdrawal algorithms, specialists ignore them (Australia) or general practitioners refuse to do this, citing the fact that these are the duties of specialists. Very often, doctors simply do not have enough information on how to cancel the medication. Physicians fear that patients may perceive deprescribing as withdrawal of care before their end of life. These misconceptions prevent physicians from implementing deprescribing. For many GPs, «maintaining the status quo» for multimorbid patients with polypharmacy who are stable, is seen as the most reasonable course of action to undertake. In addition, clinicians recognize that clinical guidelines are rarely based on evidence from studies in older populations and rarely address modifying clinical targets with advancing age or care goals [12, 45-48]. Physicians recommended organizational changes to support safer prescribing, including targeted funding for annual medicines reviews, computer prompts, improved information flows between prescribers, improved access to expert advice and user-friendly decision support, increased availability of non-pharmaceutical therapies, and enhanced patient engagement in medicines management.

There is another vulnerable group - adults with intellectual disabilities. There are many complexities in prescribing, dispensing, and administering psychotropic medication for such patients. Two large pharmaco-epidemiological studies in UK and England have indicated a marked disassociation between rates of psychotropic prescription in people with intellectual disabilities and recording of underlying mental illness for which they are indicated [49-51].

Ten principles of good deprescribing during medication review in the population with intellectual disabilities, based on the British Pharmacological Society's Principles for Good Prescribing 2010:

1. Be clear about the reasons for de-prescribing psychotropic medication.
2. Consider the patient's medication history before de-prescribing.
3. Consider other factors that might alter the benefits and risks of deprescribing psychotropic medication.
4. Consider the patient's/carer's/families/advocates ideas, concerns and expectations. Share information about the benefits and harms of different options and allow patients/carers to clarify what is important to them about these options.
5. Ensure all medicines are effective, safe, cost-effective, in appropriate form and individualized for the patient with intellectual disability, behaviors that challenge and other conditions such as dysphagia, autism.
6. Adhere to national guidelines and local formularies where appropriate. Use caution where the population with intellectual disabilities have not been considered in the guideline/formulary development process.
7. Write unambiguous accurate documentation detailing reason for de-prescribing psychotropic medications (or other medications).
8. Monitor and document the beneficial and adverse effects of de-prescribing psychotropic medicines and any effects on behavior.
9. Communicate and document all de-prescribing decisions and the reasons for them and ensure information communicated to appropriate personnel such as GP, pharmacist, psychiatrist, epileptologist, carer and patient.

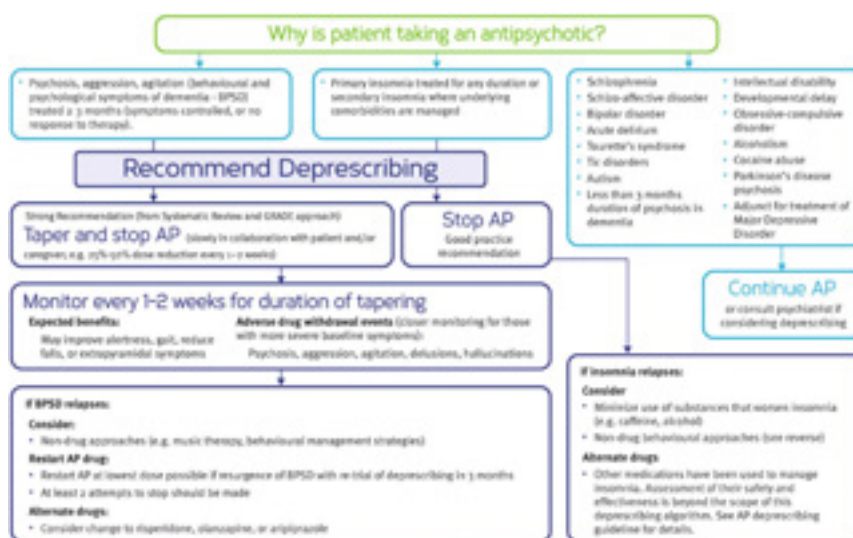


Figure 1. Antipsychotic (AP) Deprescribing Algorithm.

10. Deprescribe psychotropic medications within the limitations of your knowledge, skills and experience of the population with intellectual disabilities and behavior disorders [52].

In conclusion, it should be noted disputes around this topic and researches are only gaining momentum. Even though some data on deprescribing are contradictory, there is security information for this recommendation. Possible negative effects are associated with the return of medical conditions or symptoms and adverse reactions to drug withdrawal, which emphasize necessary control and monitoring of the process by a medical professional. «Deprescribing clinics» are promising the development as a part of a large outpatient psychiatric service or even as a consultation service. Important areas for future researches include the suitability of deprescribing certain medications in specific populations, how to implement deprescribing processes into clinical care in a feasible and cost effective manner, and how to engage consumers throughout the process to achieve health and quality of life positive outcomes. Now, the «ideal» patient for

deprescribing is getting used to living with side symptoms: the «working» scheme often is given to doctors and patients with difficulty, and neither one nor the other is interested in further experiments. Nevertheless, the results of a few studies so far on painless drug withdrawal and numerous ones on their long-term effects make one wonder whether this situation is correct. In the long term, evidence-based deprescribing, like any good practice, could be the final stage of assistance in the chain from the hospital to the outpatient or rehabilitation departments. The concept of deprescribing calls for a shift in focus, a revision of our goals: not to reduce or eliminate symptoms at all costs, but to strive primarily to improve the quality of patients' life.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ailabouni N.J., Nishtala P.S., Mangin D., Tordoff J.M. Challenges and Enablers of Deprescribing: A General Practitioner Perspective. // PLoS One. – 2016. – V.11(4). – e0151066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151066>
2. Reeve E., Shakib S., Hendrix I., Roberts M.S., Wiese M.D. The benefits and harms of deprescribing. // Med J Aust. – 2014. – V.201. – P.386–9. <https://doi.org/10.5694/mja13.00200>
3. Farrell B., Pottie K., Rojas-Fernandez C.H., Bjerre L.M., Thompson W., Welch V. Methodology for Developing Deprescribing Guidelines: Using Evidence and GRADE to Guide Recommendations for Deprescribing. // PLoS One. – 2016. – V.11(8). – e0161248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161248>
4. Scott I.A., Le Couteur D.G. Physicians need to take the lead in deprescribing. // Intern Med J. – 2015. – V.45(3). – P.352–6. <https://doi.org/10.1111/imj.12693>
5. Betteridge T.M., Frampton C.M., Jardine D.L. Polypharmacy—we make it worse! A cross-sectional study from an acute admissions unit. // Intern Med J. – 2012. – V.42(2). – P.208–11. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02690.x>
6. Farrell B., Tsang C., Raman-Wilms L., Irving H., Conklin J., Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified delphi process. // PLoS One. – 2015. – V.10(4). – e0122246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122246>
7. Reeve E., Wiese M.D. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. // International journal of clinical pharmacy. – 2014. – V.36(1). – P.26–9. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9871-z>
8. Grudnikoff E., Bellonci C. Deprescribing in Child and Adolescent Psychiatry—A Sorely Needed Intervention. // American Journal of Therapeutics. – 2017. – V.24(1). e1–e2. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000552>
9. Gupta S., Cahill J., Miller R. Deprescribing antipsychotics: A guide for clinicians. // BJPsych Advances. – 2018. – V.24(5). – P.295–302. <https://doi.org/10.1192/bja.2018.2>
10. Woodward M.C. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People through Reducing Medications. // J. Pharm. Pract. Res. – 2003. – V.33. – P.323–328. <https://doi.org/10.1002/jppr2003334323>
11. Sinnott C., Hugh S.M., Boyce M.B., Bradley C.P. What to give the patient who has everything? A qualitative study of prescribing for multimorbidity in primary care. // Br J Gen Pract. – 2015. – V.65(632). – e184–91. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X684001>

REFERENCES

1. Ailabouni N.J., Nishtala P.S., Mangin D., Tordoff J.M. Challenges and Enablers of Deprescribing: A General Practitioner Perspective. PLoS One. 2016;11(4):e0151066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151066>
2. Reeve E., Shakib S., Hendrix I., Roberts M.S., Wiese M.D. The benefits and harms of deprescribing. Med J Aust. 2014;201:386–9. <https://doi.org/10.5694/mja13.00200>
3. Farrell B., Pottie K., Rojas-Fernandez C.H., Bjerre L.M., Thompson W., Welch V. Methodology for Developing Deprescribing Guidelines: Using Evidence and GRADE to Guide Recommendations for Deprescribing. PLoS One. 2016;11(8):e0161248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161248>
4. Scott I.A., Le Couteur D.G. Physicians need to take the lead in deprescribing. Intern Med J. 2015;45(3):352–6. <https://doi.org/10.1111/imj.12693>
5. Betteridge T.M., Frampton C.M., Jardine D.L. Polypharmacy—we make it worse! A cross-sectional study from an acute admissions unit. Intern Med J 2012;42(2):208–11. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02690.x>
6. Farrell B., Tsang C., Raman-Wilms L., Irving H., Conklin J., Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified delphi process. PLoS One. 2015;10(4):e0122246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122246>
7. Reeve E., Wiese M.D. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. International journal of clinical pharmacy. 2014;36(1):26–9. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9871-z>
8. Grudnikoff E., Bellonci C. Deprescribing in Child and Adolescent Psychiatry—A Sorely Needed Intervention. American Journal of Therapeutics. 2017;24(1):e1–e2. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000552>
9. Gupta S., Cahill J., Miller R. Deprescribing antipsychotics: A guide for clinicians. BJPsych Advances. 2018;24(5):295–302. <https://doi.org/10.1192/bja.2018.2>
10. Woodward M.C. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People through Reducing Medications. J. Pharm. Pract. Res. 2003;33:323–328. <https://doi.org/10.1002/jppr2003334323>
11. Sinnott C., Hugh S.M., Boyce M.B., Bradley C.P. What to give the patient who has everything? A qualitative study of prescribing for multimorbidity in primary care. Br J Gen Pract. 2015;65(632):e184–91. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X684001>

12. Schuling J, Gebben H, Veehof L.J., Haaijer-Ruskamp F.M. Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study. // BMC Fam Pract. – 2012. – V.13. – P.56. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-13-56>
13. Schoen C., Osborn R., Squires D., Doty M., Pierson R., Applebaum S. New 2011 survey of patients with complex care needs in eleven countries finds that care is often poorly coordinated. // Health Aff (Millwood). – 2011. – V.30(12). – P.2437–48. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0923>
14. Gupta S., Cahill J. A Prescription for “Deprescribing” in Psychiatry. // Psychiatric services (Washington, D.C.). – 2016. – V.67(8). – P.904–907. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500359>.
15. Essock S.M., Covell N.H., Leckman-Westin E., Lieberman J.A., Sederer L.I., et al: Identifying clinically questionable psychotropic prescribing practices for Medicaid recipients in New York State. // Psychiatric Services. – 2009. – V.60(12). – P.1595–1602. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.12.1595>
16. Ganguly R., Kotzan J.A., Miller L.S., Kennedy K., Martin B.C. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000. // Journal of Clinical Psychiatry. – 2004. – V.65(10). – P.1377–1388 <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1013>
17. Stahl S.M., Grady M.M. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. // Current Medicinal Chemistry. – 2004. – V.11(3). – P.313–327. <https://doi.org/10.2174/0929867043456070>
18. Gupta S., Miller R. Deprescribing and Its Application to Psychiatry. In: Steingard S. (eds) Critical Psychiatry. Springer, Cham; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02732-2_6
19. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process. // Br J Clin Pharmacol. – 2014. – V.78(4). – P.738–47. <https://doi.org/10.1111/bcp.12386>
20. Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB. Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. // Schizophr Res. – 1996. – V.20(1-2). – P.145–151. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00068-2](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00068-2)
21. Deegan PE, Drake RE. Shared decision making and medication management in the recovery process. // Psychiatr Serv. – 2006. – V. 57(11). – P. 1636–9. <https://doi.org/10.1176/ps.2006.57.11.1636>
22. Stanhope V, Ingoglia C, Schmelter B, Marcus SC. Impact of person-centered planning and collaborative documentation on treatment adherence. // Psychiatr Serv. – 2013. – V. 64(1). – P. 76–9. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201100489>.
23. Jacobson L, Greeley D. What is recovery? A conceptual model and explication. // Psychiatric Services. – 2001. – V. 52(4). – P. 482–5. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.4.482>
24. Taylor DJ, Pruiksma KE. Cognitive and behavioural therapy for insomnia (CBT-I) in psychiatric populations: a systematic review. // Int Rev Psychiatry. – 2014. – V.26(2). – P.205–13. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.902808>
25. Vincent G.K., Velkoff V. The next four decades: The older population in the United States: 2010–2050. // Current Population Reports. – 2010. – P.1–14.
26. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. // Alzheimers Dement. – 2015. – V. 11(3). – P. 332–84. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.003>
27. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, Catic A, Martini SR, et al. A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia. // Am J Geriatr Psychiatry. – 2018. – V.26(2). – P.134–147. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.09.027>
12. Schuling J, Gebben H, Veehof LJ, Haaijer-Ruskamp FM. Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study. BMC Fam Pract. 2012;13:56 <https://doi.org/10.1186/1471-2296-13-56>
13. Schoen C, Osborn R, Squires D, Doty M, Pierson R, Applebaum S. New 2011 survey of patients with complex care needs in eleven countries finds that care is often poorly coordinated. Health Aff (Millwood). 2011;30(12):2437–48. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0923>
14. Gupta S, Cahill J. A Prescription for “Deprescribing” in Psychiatry. Psychiatric services (Washington, D.C.). 2016;67(8):904–7. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500359>.
15. Essock SM, Covell NH, Leckman-Westin E, Lieberman JA, Sederer LI, et al: Identifying clinically questionable psychotropic prescribing practices for Medicaid recipients in New York State. Psychiatric Services. 2009;60(12):1595–1602. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.12.1595>
16. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000. Journal of Clinical Psychiatry. 2004;65(10):1377–1388. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1013>
17. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. Current Medicinal Chemistry. 2004;11(3):313–327. <https://doi.org/10.2174/0929867043456070>
18. Gupta S., Miller R. Deprescribing and Its Application to Psychiatry. In: Steingard S. (eds) Critical Psychiatry. Springer, Cham; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02732-2_6
19. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(4):738–47. <https://doi.org/10.1111/bcp.12386>
20. Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB. Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. Schizophr Res. 1996;20(1-2):145–151. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00068-2](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00068-2)
21. Deegan PE, Drake RE. Shared decision making and medication management in the recovery process. Psychiatr Serv. 2006;57(11):1636–9. <https://doi.org/10.1176/ps.2006.57.11.1636>
22. Stanhope V, Ingoglia C, Schmelter B, Marcus SC. Impact of person-centered planning and collaborative documentation on treatment adherence. Psychiatr Serv. 2013;64(1):76–9. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201100489>.
23. Jacobson L, Greeley D. What is recovery? A conceptual model and explication. Psychiatric Services. 2001;52(4): 482–5. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.4.482>
24. Taylor DJ, Pruiksma KE. Cognitive and behavioural therapy for insomnia (CBT-I) in psychiatric populations: a systematic review. Int Rev Psychiatry. 2014;26(2):205–13. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.902808>
25. Vincent G.K., Velkoff V. The next four decades: The older population in the United States: 2010–2050. Current Population Reports. 2010:1–14.
26. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2015;11(3):332–84. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.003>
27. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, Catic A, Martini SR, et al. A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2018;26(2):134–147. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.09.027>
28. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(4):CD001191. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub4>.

28. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – V.4. – CD001191. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub4>.
29. Mitchell SL, Morris JN, Park PS, Fries BE. Terminal care for persons with advanced dementia in the nursing home and home care settings. // *J Palliat Med.* – 2004. – V.7(6). – P.808-16. <https://doi.org/10.1089/jpm.2004.7.808>
30. Parsons C, Hughes CM, Passmore AP, Lapane KL. Withholding, discontinuing and withdrawing medications in dementia patients at the end of life: a neglected problem in the disadvantaged dying? // *Drugs Aging.* – 2010. – V. 27(6). – P. 435-49. <https://doi.org/10.2165/11536760-000000000-00000>
31. Vetrano DL, Tosato M, Colloca G, Topinkova E, Fialova D, et al. Polypharmacy in nursing home residents with severe cognitive impairment: results from the SHELTER Study. // *Alzheimers Dement.* – 2013. – V.9(5). – P.587-93. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.009>.
32. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – V.1. – CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
33. Lin SK. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2020. – V.23(2). – P. 125–131. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
34. Brett J, Daniels B, Karanges EA, Buckley NA, Schneider C, et al. Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2017. – V.83(11). – P.2581-2588. <https://doi.org/10.1111/bcp.13369>
35. Arah OA, Westert GP, Hurst J, Klazinga NS. A conceptual framework for the OECD Health Care Quality Indicators Project. // *Int J Qual Health Care.* – 2006. – V.(1). – P. 5-13. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzl024>
36. Carinci F, Van Gool K, Mainz J, Veillard J, Pichora EC, et al. Towards actionable international comparisons of health system performance: expert revision of the OECD framework and quality indicators. *Int J Qual Health Care.* 2015;27(2):137-46. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzv004>
37. Yang SY, Chen LY, Najoan E, Kallivayalil RA, Viboonma K, et al. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – V.72(8). – P.572-579. <https://doi.org/10.1111/pcn.12676>
38. Toto S, Grohmann R, Bleich S, Frieling H, Maier HB, et al. Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia Over Time in 30 908 Inpatients: Data From the AMSP Study. // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2019. – V.22(9). – P.560-573. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz037>
39. Binder RL, Levy R. Extrapyramidal reactions in Asians. // *Am J Psychiatry.* – 1981. – V.138(9). – P.1243-1244. <https://doi.org/10.1176/ajp.138.9.1243>
40. Ormerod S, McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Ethnic differences in the risks of adverse reactions to drugs used in the treatment of psychoses and depression: a systematic review and meta-analysis. // *Drug Saf.* – 2008. V.31(7). – P.597-607. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831070-00005>
41. Lin SK. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2020. – V.23(2). – P.125–131. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
42. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. // *Can Fam Physician.* – 2018. – V.64(1). – P.17-27. PMID: 29358245.
43. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, et al. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. // *Med J Aust.* – 2019. – V.210(4). – P.174-179. <https://doi.org/10.5694/mja2.50015>
44. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2018;64(5):339-351. PMID: 29760253
29. Mitchell SL, Morris JN, Park PS, Fries BE. Terminal care for persons with advanced dementia in the nursing home and home care settings. *J Palliat Med.* 2004;7(6):808-16. <https://doi.org/10.1089/jpm.2004.7.808>
30. Parsons C, Hughes CM, Passmore AP, Lapane KL. Withholding, discontinuing and withdrawing medications in dementia patients at the end of life: a neglected problem in the disadvantaged dying? *Drugs Aging.* 2010;27(6):435-49. <https://doi.org/10.2165/11536760-000000000-00000>
31. Vetrano DL, Tosato M, Colloca G, Topinkova E, Fialova D, et al. Polypharmacy in nursing home residents with severe cognitive impairment: results from the SHELTER Study. *Alzheimers Dement.* 2013;9(5):587-93. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.009>.
32. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
33. Lin SK. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020;23(2):125–131. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
34. Brett J, Daniels B, Karanges EA, Buckley NA, Schneider C, et al. Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(11):2581-2588. <https://doi.org/10.1111/bcp.13369>
35. Arah OA, Westert GP, Hurst J, Klazinga NS. A conceptual framework for the OECD Health Care Quality Indicators Project. *Int J Qual Health Care.* 2006;(1):5-13. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzl024>
36. Carinci F, Van Gool K, Mainz J, Veillard J, Pichora EC, et al. Towards actionable international comparisons of health system performance: expert revision of the OECD framework and quality indicators. *Int J Qual Health Care.* 2015;27(2):137-46. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzv004>
37. Yang SY, Chen LY, Najoan E, Kallivayalil RA, Viboonma K, et al. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(8):572-579. <https://doi.org/10.1111/pcn.12676>
38. Toto S, Grohmann R, Bleich S, Frieling H, Maier HB, et al. Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia Over Time in 30 908 Inpatients: Data From the AMSP Study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(9):560-573. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz037>
39. Binder RL, Levy R. Extrapyramidal reactions in Asians. *Am J Psychiatry.* 1981;138(9):1243–1244. <https://doi.org/10.1176/ajp.138.9.1243>
40. Ormerod S, McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Ethnic differences in the risks of adverse reactions to drugs used in the treatment of psychoses and depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2008;31(7):597–607. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831070-00005>
41. Lin SK. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020;23(2):125–131. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
42. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2018;64(1):17-27. PMID: 29358245.
43. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, et al. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust.* 2019;210(4):174-179. <https://doi.org/10.5694/mja2.50015>
44. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2018;64(5):339-351. PMID: 29760253

44. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. // Can Fam Physician. – 2018. – V.64(5). – P.339-351. PMID: 29760253
45. Wallis KA, Andrews A, Henderson M. Swimming Against the Tide: Primary Care Physicians' Views on Deprescribing in Everyday Practice. // Ann Fam Med. – 2017. – V.15(4). – P.341–346. <https://doi.org/10.1370/afm.2094>
46. Kouladjian L, Gnjdic D, Reeve E, Chen TF, Hilmer SN. Health Care Practitioners' Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults. // Ann Pharmacother. – 2016. – V.50(8). – P.625-636. <https://doi.org/10.1177/1060028016652997>
47. Ailabouni NJ, Nishtala PS, Mangin D, Tordoff JM. Challenges and Enablers of Deprescribing: A General Practitioner Perspective. // PLoS One. – 2016. – V.11(4). – e0151066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151066>
48. Farrell B, Tsang C, Raman-Wilms L, Irving H, Conklin J, Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified delphi process. PLoS One. 2015;10(4):e0122246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122246>
49. Sheehan R, Hassiotis A, Walters K, Osborn D, Strydom A, Horsfall L. Mental illness, challenging behaviour, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population based cohort study. // BMJ. 2015;351:h4326. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4326>
50. Glover G.; Williams R.; et al. Prescribing of Psychotropic Drugs to People with Learning Disabilities and/or Autism by General Practitioners in England. - Public Health England: London, UK, 2015.
51. Flood B. De-Prescribing of Psychotropic Medications in the Adult Population with Intellectual Disabilities: A Commentary. // Pharmacy (Basel). – 2018. – V.6(2). – P.28. <https://doi.org/10.3390/pharmacy6020028>.
52. British Pharmacological Society. Ten Principles of Good Prescribing. British Pharmacological Society: London, UK, 2012.
45. Wallis KA, Andrews A, Henderson M. Swimming Against the Tide: Primary Care Physicians' Views on Deprescribing in Everyday Practice. Ann Fam Med. 2017;15(4):341–346. <https://doi.org/10.1370/afm.2094>
46. Kouladjian L, Gnjdic D, Reeve E, Chen TF, Hilmer SN. Health Care Practitioners' Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults. Ann Pharmacother. 2016;50(8):625-636. <https://doi.org/10.1177/1060028016652997>
47. Ailabouni NJ, Nishtala PS, Mangin D, Tordoff JM. Challenges and Enablers of Deprescribing: A General Practitioner Perspective. PLoS One. 2016;11(4):e0151066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151066>
48. Farrell B, Tsang C, Raman-Wilms L, Irving H, Conklin J, Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified delphi process. PLoS One. 2015;10(4):e0122246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122246>
49. Sheehan R, Hassiotis A, Walters K, Osborn D, Strydom A, Horsfall L. Mental illness, challenging behaviour, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population based cohort study. BMJ. 2015;351:h4326. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4326>
50. Glover G.; Williams R.; et al. Prescribing of Psychotropic Drugs to People with Learning Disabilities and/or Autism by General Practitioners in England. Public Health England: London, UK, 2015.
51. Flood B. De-Prescribing of Psychotropic Medications in the Adult Population with Intellectual Disabilities: A Commentary. Pharmacy (Basel). 2018;6(2):28. <https://doi.org/10.3390/pharmacy6020028>.
52. British Pharmacological Society. Ten Principles of Good Prescribing. British Pharmacological Society: London, UK, 2012.

Информация об авторах

Жазира Бектурсыновна Бибикова — ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии, Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-2743-3223. E-mail: zhaz88@bk.ru.

Кирилл Владимирович Заровный — врач-резидент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии, Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0003-2787-4536. E-mail: kirill_777_09@list.ru.

Виктория Олеговна Цыганова — врач-резидент кафедры психиатрии, наркологии и неврологии, Казахстанско-Российский медицинский университет, Алмата, Казахстан. ORCID: 0000-0002-0695-5479. E-mail: viki_13@inbox.ru.

Вклад авторов

Ж.Б. Бибикова – разработка дизайна исследования;
К.В. Заровный – анализ данных, написание текста рукописи;
В.О. Цыганова – обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Zhazira B. Bibekova — assistant of Neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-2743-3223. E-mail: zhaz88@bk.ru.

Kirill V. Zarovnyy — resident doctor of Neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-2787-4536. E-mail: kirill_777_09@list.ru

Viktoriya O. Tsyganova — resident doctor of psychiatry, narcology and neurology department, Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-0695-5479. E-mail: viki_13@inbox.ru

Authors contribution

Zh.B. Bibekova – research design development;
K.V. Zarovnyy – analysis of the data, writing the text of the manuscript;
V.O. Tsyganova - review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 21.05.2020

Принято к печати / Accepted: 08.06.2020

© Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С., 2020
УДК: 616-06
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-15-19

Механизмы нарушения фертильности у женщин с ожирением

Н.И. Волкова, Ю.С. Дегтярева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Ожирение — распространенная проблема среди женщин репродуктивного возраста. Известно, что избыточная масса тела оказывает негативное влияние на фертильность женщины. Так, женщины репродуктивного возраста с ожирением могут столкнуться с нарушением менструального цикла, патологией эндометрия и, в конечном счете, бесплодием. Патогенетические механизмы нарушения репродуктивной функции при ожирении остаются активно изучаемыми вопросами. Установлено, что лептин, синтезируемый жировой тканью, ингибирует гранулезу, клеточный стероидогенез и вмешивается в процесс овуляции, что напрямую может оказывать влияние на репродуктивную функцию. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, которые сопровождают ожирение у женщин, могут способствовать нарушениям менструального цикла, овуляции и, в конечном счете, фертильности. Ожирение также характеризуется состоянием «относительного функционального гиперандрогенизма», которое может влиять на функцию яичников, способствуя развитию бесплодия. Более того, ожирение характеризуется состоянием гипосоматотропинизма, которое может влиять на фертильность, посредством изменения функции яичников и эндометрия. Потеря веса, вероятно, способна восстановить фертильность в большинстве случаев, но нет практических указаний, которые бы помогли клиницисту выбрать наилучший метод по снижению массы тела из увеличения физической активности, диетических ограничений, медикаментозной терапии и бариатрической хирургии.

Ключевые слова: ожирение, нарушение фертильности женщины, бесплодие, обзор.

Для цитирования: Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С. Механизмы нарушения фертильности у женщин с ожирением. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):15-19. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-15-19.

Контактное лицо: Дегтярева Юлия Сергеевна, i.s.degtiareva@gmail.com.

Mechanisms of fertility disorders in obese women

N.I. Volkova, Yu.S. Degtyareva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Obesity is a common problem among women of reproductive age. Overweight is known to negatively affect a woman's fertility. So, women of reproductive age who are obese may experience menstrual irregularities, endometrial pathology and, ultimately, infertility. The pathogenetic mechanisms of reproductive dysfunction in obesity remain actively studied issues. It was established that leptin synthesized by adipose tissue inhibits granulosa, cell steroidogenesis and interferes with the ovulation process, which can directly affect reproductive function. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, which accompany obesity in women, can contribute to menstrual irregularities, ovulation and, ultimately, fertility. Obesity is also characterized by a state of «relative functional hyperandrogenism», which can affect ovarian function, contributing to the development of infertility. Moreover, obesity is characterized by a state of hypsomatotropinism, which can affect fertility, through changes in ovarian and endometrial function. Weight loss is most likely able to restore fertility in most cases, but there are no practical guidelines that would help the clinician choose the best method to reduce body weight from increased physical activity, dietary restrictions, drug therapy and bariatric surgery.

Keywords: obesity, impaired fertility of a woman, infertility, overview

For citation: Volkova N.I., Degtyareva Yu.S. Mechanisms of fertility disorders in obese women. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):15-19. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-15-19.

Corresponding author: Yulia S. Degtyareva, i.s.degtiareva@gmail.com.

Введение

Ожирение является распространенной проблемой среди женщин репродуктивного возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения, в Соединенных Штатах и в большинстве европейских стран 60 % женщин имеют избыточный вес (ИМТ равен или превышает 25 кг/м²), 30 % страдают ожирением (ИМТ выше 30 кг/м²) [1]. Проблема ожирения затрагивает более 20 % женщин репродуктивного возраста [2]. В России, согласно официальной статистике, распространенность заболевания несколько ниже, но проблема ожирения стоит не менее остро, чем в других странах. Согласно данным Росстата, полученным в декабре 2019 г., 24,5 % женщин в России имеют ожирение, у 34,7 % выявлена избыточная масса тела¹.

Известно, что ожирение оказывает негативное влияние на различные виды обменов, многие органы и системы органов и, в частности, на фертильность женщины. Так, женщины репродуктивного возраста, имеющие ожирение, могут столкнуться с нарушением менструального цикла, патологией эндометрия и бесплодием [2]. Кроме того, согласно данным когортного исследования, проведенного среди 1,2 млн первородящих женщин, у потомства матерей с избыточной массой тела и ожирением повышен риск врожденных пороков, который увеличивается по мере повышения степени ожирения [3].

Несмотря на то, что клиническое влияние ожирения на фертильность женщины достаточно давно известно, патогенетические механизмы нарушения репродуктивной функции при ожирении остаются активно изучаемыми вопросами.

Роль адипокинов в нарушении фертильности при ожирении

Жировая ткань приравняется к эндокринным органам, играющим важную роль в регуляции многих физиологических событий, таких как репродукция, иммунный ответ, метаболизм глюкозы и липидов, путем секреции различных биоактивных цитокинов, называемых адипокинами. Нормальные уровни адипокинов имеют решающее значение для поддержания целостности оси гипоталамус-гипофиз-гонады, а также для регулирования овуляторных процессов, успешной имплантации эмбрионов и в целом физиологически протекающей беременности. Известно, что лептин (один из адипокинов) оказывает стимулирующее действие на импульсы гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), тем самым контролируя репродуктивную функцию [4]. Уровень лептина напрямую зависит от количества жировой ткани в организме. При дефиците массы тела происходит снижение уровня лептина, что само по себе подавляет фертильность, тогда как избыток массы тела ассоциирован с повышенной секрецией лептина, но, тем не менее, это не гарантирует нормальную фертильность. Вероятно, нарушение фертильности при повышенном уровне лептина связано с тем, что большинство форм ожирения характеризуется состоянием резистентности к лептину на центральном уровне посредством подавления экспрессии рецептора

[2] при сохраняющейся чувствительности к нему в других тканях, которые подвергаются воздействию высоких уровней циркулирующего адипокина. Так, в яичниках он ингибирует гранулезу, клеточный стероидогенез и вмешивается в процесс овуляции, что напрямую может влиять на репродуктивную функцию [5].

Инсулинорезистентность как фактор нарушения фертильности

Ожирение, особенно по центральному типу, характеризуется состоянием резистентности к инсулину и «компенсаторной гиперинсулинемии» вследствие влияния многих факторов, таких как свободные жирные кислоты (СЖК), лептин, цитокины, андрогены и др. [4]. Следует отметить, что инсулинорезистентность (ИР) при ожирении встречается не во всех тканях. Так, скелетно-мышечная и жировая ткани становятся резистентными к инсулину, что приводит к уменьшению поглощения глюкозы, увеличению липолиза и компенсаторной гиперинсулинемии. В то же время инсулин оказывает стимулирующее действие на яичники и надпочечники, не утратившие чувствительность к нему, что приводит к усилению выработки андрогенов [5]. Эти андрогены с высокой скоростью ароматизируются в эстрогены на периферии из-за избытка жировой ткани, что по принципу отрицательной обратной связи по оси гипоталамус-гипофиз-яичники влияет на выработку гонадотропина, приводя к нарушению фолликулогенеза и ановуляции [2]. Печень также длительно остается восприимчивой к инсулину, и в случае его избытка происходит подавление печеночной продукции глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что, в свою очередь, приводит к увеличению свободных фракций андрогенов, синтез которых и так увеличен [5].

Другой предполагаемый механизм гиперандрогенизма, индуцированного гиперинсулинемией, реализуется через инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I), секретируемый тканью яичников (рецепторы к ИФР-I также находятся в яичниках). Инсулин может взаимодействовать с рецепторами ИФР-I: А-субъединица рецептора связывает инсулин, а β-субъединица передает сигнал в цитоплазму, который активирует домен протеинкиназы рецептора. Протеинкиназы из рецепторных фосфорилирующих субстратов инсулин-ответа запускают другие химические внутриклеточные реакции. В результате чего белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста, с высокой аффинностью связываются с рецепторами ИФР-I и ИФР-II и модулируют биологические действия ИФР. В результате происходит снижение синтеза белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста, в печени, что делает ИФР-I более биологически доступным с конечным эффектом усиления выработки андрогенов интерстициальными и стромальными тека-клетками и ингибированием выработки гормона роста [5].

Инсулин также усиливает активность лютеинизирующего гормона (ЛГ) на клетках гранулезы, что способствует активации стероидогенеза и ингибированию митоза и приводит к сдерживанию терминальной дифференцировки этих клеток. В результате усиленного стероидогенеза за счет инсулина и его взаимодействия с ЛГ неблаго-

¹ Росстат изучил рацион россиян. Gks.ru. <https://gks.ru/folder/313/document/70761>. Published 2019. Accessed December 18, 2019.

приятная среда вызывает блокировку роста фолликула. Таким образом, преждевременная лютеинизация и последующая остановка развития фолликула приводят к нарушениям менструального цикла и олиго-ановуляции [5]. Благодаря перечисленным механизмам резистентность к инсулину и компенсаторная гиперинсулинемия, которые сопровождают ожирение у женщин, могут способствовать нарушениям менструального цикла, овуляции и, в конечном счете, фертильности.

Ожирение и половые гормоны

Увеличение массы тела влечет за собой изменение уровня половых гормонов. В частности, ожирение связано с увеличением как эстрогенов (17 β -эстрадиол и эстрон), так и андрогенов (тестостерон, дигидротестостерон, андростендион и дегидроэпиандростерон), поскольку жировая ткань напрямую синтезирует андрогены и превращает их в эстрогены. Кроме того, ожирение ассоциировано с уменьшением уровней циркулирующего полового гормона, связывающего глобулин (ГСПГ), с последующим увеличением биодоступности андрогенов и эстрогенов для тканей-мишеней. Известно, что жировая ткань способна накапливать половые стероидные гормоны, что приводит к увеличению стероидного пула у женщин с ожирением [4]. В целом, эти явления приводят к состоянию «относительного функционального гиперандрогенизма», которое может влиять на функцию яичников, способствуя развитию бесплодия при ожирении.

Ожирение и соматотропный гормон

Известно, что гормон роста (ГР) имеет важное значение для нормальной фертильности: ГР стимулирует рост мелких фолликулов и предотвращает их атрезию, вместе с гонадотропинами участвует в стимуляции поздних стадий фолликулогенеза и лютеинизации и облегчает развитие доминантного фолликула. Кроме того, ГР увеличивает выработку эстрогенов и прогестерона в яичниках, стимулирует эндометрий и миометрий в матке, другими словами, занимает важное место в осуществлении репродуктивной функции. Пациенты с ожирением характеризуются снижением уровня ГР в плазме из-за снижения его секреции и увеличения клиренса. К факторам, ответственным за снижение уровня ГР в плазме при ожирении, относят: дисрегуляцию путей соматотропин-релизинг-гормона, соматостатина и грелина, а также гиперинсулинемию и избыток циркулирующих СЖК. Ожирение характеризуется повышением уровня общего и свободного ИФР-1, в результате чего происходит ингибирование высвобождения ГР по обратной отрицательной связи [4]. Эти данные свидетельствуют о том, что ожирение характеризуется состоянием гипосоматотропинизма [6], которое может негативно влиять на функции яичников и эндометрия, и, следовательно, участвовать в изменении фертильности.

Ожирение и яичники

Ожирение влияет на функцию яичников посредством гиперинсулинемии, гиперандрогении, и гипосоматотропинизма [4-6]. Исследования на людях и животных де-

монстрируют, что ожирение может и напрямую влиять на яйцеклетку, ухудшая ее качество. Так, при сравнении неудачно оплодотворенных ооцитов пациенток с тяжелым ожирением и с нормальным весом, было установлено, что у женщин с ожирением значительно выше распространенность «беспорядочных мейотических веретен с невыровненными хромосомами» [7]. Один из предложенных механизмов, лежащих в основе измененного качества ооцитов у женщин с ожирением, заключается в изменении активности митохондрий, которые фактически выполняют многочисленные регуляторные функции во время созревания ооцитов, оплодотворения, преимплантации и нормального развития эмбрионов [4]. Кроме того, негативное влияние на качество яйцеклетки может оказывать липотоксичность, возникающая при избыточном поступлении свободных жирных кислот (СЖК) из рациона. СЖК хранятся в адипоцитах в виде триглицеридов. Однако при продолжающемся поступлении их с пищей, они накапливаются и в других тканях, оказывая токсическое действие, известное как липотоксичность. Высокий уровень СЖК у женщин с ожирением приводит к повреждению и апоптозу клеток, в том числе и ооцитов, за счет митохондриального стресса и стресса эндоплазматического ретикулуума, вследствие увеличения количества активных форм кислорода [8]. Этот эффект тесно связан с хроническим воспалением, что подтверждается повышенными уровнями циркулирующего С-реактивного белка, лактата и триглицеридов в фолликулярной жидкости и повышенной экспрессией генов провоспалительного и окислительного стресса [5]. Эти данные дают новое представление о механизмах, которые могут привести к нарушению овуляции, снижению качества ооцитов и эмбрионов и, следовательно, к бесплодию у женщин с ожирением.

Ожирение и эндометрий

Эндометрий является еще одной мишенью ожирения. Помимо пониженной восприимчивости эндометрия из-за относительной гиперэстрогении и снижения гликоделина вследствие гиперинсулинемии и дисрегуляции лептина у женщин с ожирением выявлена нарушенная децидуализация эндометрия, что продемонстрировано исследованиями на людях и мышах [9]. Патогенез этого феномена может быть объяснен опосредовано через эндотелиальную дисфункцию, спровоцированную провоспалительными цитокинами и активными формами кислорода [10], а также гаптоглобулином, уровень экспрессии которого в эндометрии был повышен у женщин с ожирением и повторными выкидышами [11]. Кроме того установлено, что трансдукция сигнала ERK, которая относится к путям MAPK / ERK, необходимым для инвазии трофобластов в эндометрий, подавляется во время имплантации у женщин с ожирением [4]. Все эти явления представляют собой возможные механизмы снижения имплантации и высокой частоты выкидышей у женщин с ожирением.

Снижение веса и фертильность

Ожирение — одно из наиболее легко диагностируемых, но трудно поддающихся лечению заболеваний.

В то же время снижение веса у женщин с ожирением и бесплодием является необходимым для возобновления овуляции, улучшения частоты спонтанной беременности и снижения частоты выкидышей. В недавнем исследовании было установлено, что снижение веса на 6,9 % от первоначальной массы тела достаточно для повышения частоты беременности [12]. Более ранние данные свидетельствуют о том, что потеря веса, равная 5 – 10 % от массы тела, может определенно улучшить коэффициент фертильности [5]. В настоящее время для лечения ожирения доступны диетотерапия, поведенческая модификационная терапия, медикаментозное и хирургическое лечение. Какой из методов снижения веса является наиболее предпочтительным для восстановления фертильности еще только предстоит выяснить. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у женщин с тяжелым ожирением бариатрическая хирургия улучшает фертильность, но на сегодняшний день нет единого мнения о роли бариатрических операций в лечении бесплодия, ассоциированного с ожирением. Благоприятное влияние бариатрической хирургии на ановуляторное бесплодие было продемонстрировано в опросном исследовании 195 женщин с ожирением, страдающих ановуляцией. В 71 % случаев после операции овуляция была восстановлена [13]. С другой стороны, недавно проведенное пилотное исследование продемонстрировало, что кратковременное интенсивное вмешательство по снижению веса у бесплодных женщин с тяжелым ожирением приводило к улучшению овуляции, подобно бариатрической хирургии [14]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить эти результаты, которые могут определить алгоритм ведения пациенток с бесплодием вследствие ожирения. Независимо от выбранного метода лечения ожирения у бесплодных женщин, снижение веса является самым недорогим и наиболее физиологическим методом восстановления фертильности, без побочных эффектов и с другими преимуществами для здоровья, и, следовательно, он должен быть лечением первой линии для женщин с ожирением и ановуляторным бесплодием. Однако решение отложить лечение бесплодия, чтобы снизить вес, часто приводит к дальнейшему увеличению материнского возраста у женщин. Эффект снижения массы тела на восстановление фертильности, по-видимому, уменьшается с возрастом, и у женщин 36 лет и старше по-

теря веса может приводить к неэффективности влияния на фертильность женщины [5]. Вероятно, материнский возраст является одним из наиболее значимых факторов при выборе метода снижения веса для восстановления фертильности у женщин с ожирением.

Заключение

Ожирение ассоциировано с бесплодием у женщин через многочисленные, сложные и до конца не изученные механизмы. Жировая ткань за счет продукции многих биологически активных факторов, таких как лептин, свободные жирные кислоты и цитокины, может влиять как на функции яичника, так и на эндометрий, с окончательным изменением созревания ооцитов и восприимчивости эндометрия. Кроме того, благодаря развитию периферической резистентности к инсулину ожирение вызывает состояние функционального гиперандрогенизма и гиперэстрогенизма, которые способствуют возникновению ановуляции и уменьшают восприимчивость эндометрия и, следовательно, участвуют в возникновении бесплодия. Все эти данные подтверждают мнение о том, что ожирение может привести к нарушению овуляции, снижению качества ооцитов и эмбрионов, и, следовательно, к бесплодию, которое также поддерживается неблагоприятной внутриутробной средой и нарушенной восприимчивостью эндометрия. Потеря веса, вероятно, способна восстановить фертильность в большинстве случаев, но нет практических указаний, которые бы помогли клиницисту выбрать наилучший метод по снижению массы тела из увеличения физической активности, диетических ограничений, медикаментозной терапии и бариатрической хирургии. Несомненно, возраст женщины имеет важное значение для определения тактики лечения бесплодия у женщин с ожирением, однако нужно больше качественных исследований для решения этого вопроса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haslam D., James W. Obesity. // *The Lancet*. – 2005. – V.366(9492). – P. 1197-1209. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67483-1)
2. Broughton D., Moley K. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. // *Fertil Steril*. – 2017. – V.107(4). – P. 840-847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
3. Persson M., Cnattingius S., Villamor E., Söderling J., Pasternak B., et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. // *BMJ*. – 2017. – j2563. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2563>
4. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., Radellini S., Colao A., Savastano S. Female infertility: which role for obesity? // *Int J Obes Suppl*. – 2019. – V.9(1). – P. 65-72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>

REFERENCES

1. Haslam D., James W. Obesity. *The Lancet*. 2005;366(9492):1197-1209. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67483-1)
2. Broughton D., Moley K. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
3. Persson M., Cnattingius S., Villamor E., Söderling J., Pasternak B., et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ*. 2017;j2563. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2563>
4. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., Radellini S., Colao A., Savastano S. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl*. 2019;9(1):65-72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>

5. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2018. – V. 16(1). – P.22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
6. Savastano S., Di Somma C., Barrea L., Colao A. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road. // *Growth Hormone & IGF Research*. – 2014. – V. 24(6). – P. 221-226. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.09.002>
7. Machtinger R., Combelles C., Missmer S., Correia K., Fox J., Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. // *Human Reproduction*. – 2012. – V. 27(11). – P.3198-3207. <https://doi.org/10.1093/humrep/des308>
8. Broughton D., Jungheim E. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. // *Semin Reprod Med*. – 2015. – V.34(01). – P.005-010. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570032>
9. Rhee J.S., Saben J.L., Mayer A.L., Schulte M.B., Asghar Z, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. // *Human Reproduction*. – 2016. – V.31(6). – P.1315-1326. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew048>
10. Palomba S., de Wilde M., Falbo A., Koster M., La Sala G., Fauser B. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. // *Hum Reprod Update*. – 2015. – V.21(5). – P. 575-592. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv029>
11. Metwally M., Preece R., Thomas J., Ledger W., Li T. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2014. – V.12(1). – P.75. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-75>
12. Sim K., Dezarnaulds G., Denyer G., Skilton M., Caterson I. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. // *Clin Obes*. – 2014. – V.4(2). – P.61-68. <https://doi.org/10.1111/cob.12048>
13. Teitelman M., Grotegut C., Williams N., Lewis J. The Impact of Bariatric Surgery on Menstrual Patterns. // *Obes Surg*. – 2006. – V.16(11). – P.1457-1463. <https://doi.org/10.1381/096089206778870148>
14. Rothberg A., Lanham M., Randolph J., Fowler C., Miller N., Smith Y. Feasibility of a brief, intensive weight loss intervention to improve reproductive outcomes in obese, subfertile women: a pilot study. // *Fertil Steril*. – 2016. – V.106(5). – P. 1212-1220. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.004>
5. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
6. Savastano S., Di Somma C., Barrea L., Colao A. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road. *Growth Hormone & IGF Research*. 2014;24(6):221-226. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.09.002>
7. Machtinger R., Combelles C., Missmer S., Correia K., Fox J., Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Human Reproduction*. 2012;27(11):3198-3207. <https://doi.org/10.1093/humrep/des308>
8. Broughton D., Jungheim E. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. *Semin Reprod Med*. 2015;34(01):005-010. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570032>
9. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Human Reproduction*. 2016;31(6):1315-1326. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew048>
10. Palomba S, de Wilde M, Falbo A, Koster M, La Sala G, Fauser B. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):575-592. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv029>
11. Metwally M, Preece R, Thomas J, Ledger W, Li T. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(1):75. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-75>
12. Sim K, Dezarnaulds G, Denyer G, Skilton M, Caterson I. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes*. 2014;4(2):61-68. <https://doi.org/10.1111/cob.12048>
13. Teitelman M, Grotegut C, Williams N, Lewis J. The Impact of Bariatric Surgery on Menstrual Patterns. *Obes Surg*. 2006;16(11):1457-1463. <https://doi.org/10.1381/096089206778870148>
14. Rothberg A, Lanham M, Randolph J, Fowler C, Miller N, Smith Y. Feasibility of a brief, intensive weight loss intervention to improve reproductive outcomes in obese, subfertile women: a pilot study. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1212-1220. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.004>

Информация об авторах

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4874-7835, e-mail: dim3.rostgmu@gmail.com.

Дегтярева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5838-4383, e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Получено / Received: 21.05.2020

Принято к печати / Accepted: 08.06.2020

Information about the authors

Natalia I. Volkova, Dr.Sci. (Med.) Professor, Head of Department of Internal Medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4874-7835, e-mail: dim3.rostgmu@gmail.com.

Yuliya S. Degtyareva, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5838-4383; e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

Authors contribution

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

© Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С., 2020
УДК: 616-06
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-15-19

Mechanisms of fertility disorders in obese women

N.I. Volkova, Yu.S. Degtyareva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Obesity is a common problem among women of reproductive age. Overweight is known to negatively affect a woman's fertility. So, women of reproductive age who are obese may experience menstrual irregularities, endometrial pathology and, ultimately, infertility. The pathogenetic mechanisms of reproductive dysfunction in obesity remain actively studied issues. It was established that leptin synthesized by adipose tissue inhibits granulosa, cell steroidogenesis and interferes with the ovulation process, which can directly affect reproductive function. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, which accompany obesity in women, can contribute to menstrual irregularities, ovulation and, ultimately, fertility. Obesity is also characterized by a state of «relative functional hyperandrogenism», which can affect ovarian function, contributing to the development of infertility. Moreover, obesity is characterized by a state of hypsomatotropism, which can affect fertility, through changes in ovarian and endometrial function. Weight loss is most likely able to restore fertility in most cases, but there are no practical guidelines that would help the clinician choose the best method to reduce body weight from increased physical activity, dietary restrictions, drug therapy and bariatric surgery.

Keywords: obesity, impaired fertility of a woman, infertility, overview

For citation: Volkova N.I., Degtyareva Yu.S. Mechanisms of fertility disorders in obese women. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):15-19. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-15-19.

Corresponding author: Yulia S. Degtyareva, i.s.degtyareva@gmail.com.

Механизмы нарушения фертильности у женщин с ожирением

Н.И. Волкова, Ю.С. Дегтярева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Ожирение — распространенная проблема среди женщин репродуктивного возраста. Известно, что избыточная масса тела оказывает негативное влияние на фертильность женщины. Так, женщины репродуктивного возраста с ожирением могут столкнуться с нарушением менструального цикла, патологией эндометрия и, в конечном счете, бесплодием. Патогенетические механизмы нарушения репродуктивной функции при ожирении остаются активно изучаемыми вопросами. Установлено, что лептин, синтезируемый жировой тканью, ингибирует гранулезу, клеточный стероидогенез и вмешивается в процесс овуляции, что напрямую может оказывать влияние на репродуктивную функцию. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, которые сопровождают ожирение у женщин, могут способствовать нарушениям менструального цикла, овуляции и, в конечном счете, фертильности. Ожирение также характеризуется состоянием «относительного функционального гиперандрогенизма», которое может влиять на функцию яичников, способствуя развитию бесплодия. Более того, ожирение характеризуется состоянием гипсоматотропизма, которое может влиять на фертильность, посредством изменения функции яичников и эндометрия. Потеря веса, вероятнее всего, способна восстановить фертильность в большинстве случаев, но нет практических указаний, которые бы помогли клиницисту выбрать наилучший метод по снижению массы тела из увеличения физической активности, диетических ограничений, медикаментозной терапии и бариатрической хирургии.

Ключевые слова: ожирение, нарушение фертильности женщины, бесплодие, обзор.

Для цитирования: Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С. Механизмы нарушения фертильности у женщин с ожирением. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):15-19. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-15-19.

Контактное лицо: Дегтярева Юлия Сергеевна, i.s.degtyareva@gmail.com.

Mechanisms of impaired fertility in obese women

Introduction

Obesity is a common problem among women of reproductive age. According to the World Health Organization, 60% of women in the United States and most European countries are overweight, 30% are obese [1]. Obesity affects more than 20% of women of reproductive age [2]. In Russia, according to official statistics, the prevalence of the disease is somewhat lower, but the problem of obesity is no less acute than in other countries. According to Federal State Statistics Service data obtained in December 2019, 24.5% of women in Russia are obese, 34.7% are overweight [3].

The negative effect of excess weight on various types of metabolism, many organs and systems is known. Thus, women who are obese may face menstrual irregularities, endometrial pathology and, ultimately, infertility [2]. A cohort study of 1.2 million nulliparous women showed that overweight mothers have an increased risk of having children with birth defects [4].

Despite the fact that the clinical effect of obesity on fertility in women has been studied, the pathogenetic mechanisms of impaired reproductive function in overweight are still actively studied.

Adipokines and impaired fertility

Adipose tissue is equated with endocrine organs due to the secretion of bioactive cytokines called adipokines, which play an important role in the regulation of reproduction, immune response, glucose and lipid metabolism. If we talk about reproductive function, then adipokines are of decisive importance in this matter: normal levels of adipokines are necessary to maintain the integrity of the hypothalamus-pituitary-gonad axis, to regulate ovulatory processes, successful implantation of embryos and, in general, physiological pregnancy.

It has been established that leptin has a stimulating effect on the impulses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), thereby controlling reproductive function [5]. Leptin levels are directly related to the amount of adipose tissue in the body. When underweight, there is a decrease in leptin levels, which in itself suppresses fertility, while excess body weight is associated with increased secretion of leptin, but, nevertheless, this does not guarantee normal fertility. Probably, impaired fertility with an increased level of leptin is due to the fact that most forms of obesity are characterized by a state of resistance to leptin at the central level by suppressing the expression of the receptor [2], while maintaining sensitivity to it in other tissues. So, in the ovaries, it suppresses granulosa, the production of steroid hormones and interferes with the ovulation process, which can directly affect the reproduction of women, worsening it [6].

Insulin resistance and impaired fertility

It is known that obesity, mainly of the central type, is characterized by the presence of a state of insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia, which is caused by the influence of free fatty acids (FFA), leptin, cytokines, androgens [5]. It should be noted that IR with excess body weight is not expressed in all tissues. Thus, musculoskeletal and adipose tissue lose their sensitivity to insulin, which leads

to compensatory hyperinsulinemia. At the same time, an excessive level of insulin has a stimulating effect on the ovaries and adrenal glands, which have not lost their sensitivity to it, which leads to an increase in the synthesis of androgens and the development of hyperandrogenism [6]. These androgens are aromatized at a high rate into estrogens at the periphery (the high rate of aromatization is also due to the presence of excess adipose tissue). An excess of androgens affects the production of gonadotropin according to the principle of negative feedback, leading to impaired follicular formation and anovulation [2]. The liver also remains susceptible to insulin, and in the presence of its excess, the liver suppresses the production of sex hormone binding globulin (SHBG), which leads to an increase in free fractions of androgens [6].

In addition, insulin can interact with IGF-I receptors, resulting in a decrease in the synthesis of proteins that bind insulin-like growth factors in the liver, which increases the bioavailability of IGF-I and leads to increased androgen production by interstitial and stromal theca cells and inhibition of growth hormone production. [6].

Among other things, insulin also enhances the activity of luteinizing hormone (LH) on granulosa cells, which promotes the activation of steroidogenesis and inhibition of mitosis and leads to inhibition of terminal differentiation of these cells. As a result, follicle growth is blocked, which clinically also manifests itself in the form of menstrual irregularities and oligoanovulation [6]. Through these mechanisms, IR can contribute to menstrual irregularities, ovulation, and ultimately fertility.

Obesity and sex hormones

It is known that adipose tissue directly synthesizes androgens and converts them into estrogens, in connection with which it becomes obvious that the level of estrogens and androgens increases in obesity in women. In addition, in obesity, a decrease in the level of SHBG is noted, which is associated with a subsequent increase in the bioavailability of androgens and estrogens for target tissues. It is logical that the ability of adipose tissue to accumulate sex steroids leads to an increase in the steroid pool in women with overweight [5].

Obesity and growth hormone

Growth hormone (GH) is known to be essential for normal fertility. Thus, GH stimulates the growth of small follicles and prevents their atresia, together with gonadotropins, it participates in the stimulation of the late stages of follicular maturation and luteinization, and promotes the development of the dominant follicle. GH has a stimulating effect on the endometrium and myometrium of the uterus, and in the ovaries it increases the synthesis of estrogen and progesterone, in other words, it plays an important role in the reproductive health of women.

It has been established that obesity is characterized by a state of hypsomatotropism caused by a decrease in GH secretion and an increase in its clearance. Factors responsible for the decrease in growth hormone levels include dysregulation of the somatotropin-releasing hormone, somatostatin and ghrelin pathways, increased plasma insulin levels, and excess circulating FFA. An increase in the level of total and free IGF-I in obesity

entails inhibition of GH secretion in a negative feedback loop [5]. Thus, hyposomatotropinism observed in obesity [7] may become another serious factor that negatively affects a woman's fertility.

Obesity and ovaries

The function of the ovaries in obesity may change due to the influence on them of factors such as hyperinsulinemia, hyperandrogenism and hyposomatotropinism [5-7]. In addition, obesity can also directly affect the eggs, leading to a deterioration in their quality. Thus, when comparing unsuccessfully fertilized oocytes of patients with severe obesity and normal weight, it was found that in women with obesity, the prevalence of "irregular meiotic spindles with misaligned chromosomes" is significantly higher [8]. One of the proposed mechanisms underlying the altered oocyte quality in obese women is the change in the activity of mitochondria, which, in fact, perform numerous regulatory functions during oocyte maturation, fertilization, preimplantation, and normal embryonic development [5]. In addition, lipotoxicity, which occurs when an excess intake of free fatty acids (FFA) from the diet, can have a negative impact on the quality of the egg. FFA in the form of triglycerides accumulate not only in adipocytes, but also in other tissues, provided that they continue to be excessively supplied with food. In tissues not suitable for storage of triglycerides, FFAs have a toxic effect known as lipotoxicity. Thus, lipotoxicity leads to damage and apoptosis of many cells, including oocytes [9]. This phenomenon is closely associated with chronic inflammation, as evidenced by increased levels of circulating C-reactive protein, lactate and triglycerides in follicular fluid and increased expression of genes for pro-inflammatory and oxidative stress [6].

Obesity and endometrium

In obese women, there is a decreased susceptibility of the endometrium, which is primarily due to relative hyperestrogenism, a decrease in glycodelin due to hyperinsulinemia, and an excess of leptin. In addition, overweight women have impaired endometrial decidualization [10], which may be due to the presence of endothelial dysfunction, which arose under the influence of circulating pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen species [11], as well as haptoglobulin (in women with obesity and recurrent miscarriages there is an increased expression of haptoglobulin in the endometrium) [12]. In addition, it was found that ERK signal transduction, which belongs to the MAPK / ERK pathways required for trophoblast invasion into the endometrium, is suppressed during implantation in obese women [5]. Thus, these mechanisms may be responsible not only for impaired reproductive function by reducing implantation, but also for the high frequency of miscarriages in obese women.

Weight loss and fertility

Obesity can rightfully be called one of the most easily diagnosed, but difficult to treat diseases. At the same time, weight loss in obese and infertile women is essential for the restoration of reproductive function. A recent study found that weight loss of 6.9% of initial body weight is sufficient to increase

pregnancy rates [13]. Earlier evidence suggests that weight loss of 5-10% of body weight can definitely improve fertility rates [6]. Diet, behavioral modification therapy, medication and surgery are currently available for the treatment of obesity. Which weight loss method is most preferred for restoring fertility remains to be seen. There is evidence that bariatric surgery improves fertility in severely obese women, but there is no consensus on the role of bariatric surgery in treating obesity-associated infertility. The beneficial effect of bariatric surgery on anovulatory infertility was demonstrated in a survey study of 195 obese women with anovulation. In 71% of cases, ovulation was restored after surgery [14]. However, a recent pilot study demonstrated that short-term intensive weight loss intervention in severely obese infertile women resulted in improved ovulation similar to bariatric surgery [15]. More research is needed to confirm these results, which may determine an algorithm for the management of obese infertility patients. Regardless of the chosen treatment for obesity in infertile women, weight loss is the most inexpensive and most physiological method of restoring fertility, with no side effects and other health benefits, and therefore should be the first line treatment for women with obesity and anovulatory infertility. However, the decision to postpone fertility treatments in order to reduce weight often results in a further increase in maternal age in women. The effect of weight loss on fertility recovery appears to decrease with age, and in women 36 years and older, weight loss may lead to ineffectiveness in influencing a woman's fertility [6]. Maternal age is probably one of the most significant factors in choosing a weight loss method to restore fertility in obese women.

Conclusion

Obesity is associated with infertility in women. Leptin, FFA and cytokines, can influence both ovarian and endometrial function, with a final change in oocyte maturation and endometrial susceptibility. Due to the development of peripheral insulin resistance, obesity causes a state of functional hyperandrogenism and hyperestrogenism, which contribute to the occurrence of anovulation and reduce the susceptibility of the endometrium and, therefore, are involved in the occurrence of infertility. All these data support the opinion that obesity can lead to impaired ovulation, a decrease in the quality of oocytes and embryos, and, consequently, to infertility, which is also supported by an unfavorable intrauterine environment and impaired endometrial susceptibility. Weight loss is likely to restore fertility in most cases, but there are no practical guidelines to guide the clinician in choosing the best weight loss method from increased physical activity, dietary restrictions, drug therapy, and bariatric surgery. Undoubtedly, the age of a woman is important in determining the tactics of treating infertility in obese women, but more qualitative research is needed to address this issue.

Financing. The study did not have sponsorship.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Haslam D, James W. Obesity. *The Lancet*. 2005;366(9492):1197-1209. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67483-1)
2. Broughton D, Moley K. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
3. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Söderling J, Pasternak B, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ*. 2017;j2563. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2563>
4. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl*. 2019;9(1):65-72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>
5. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
6. Savastano S, Di Somma C, Barrea L, Colao A. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road. *Growth Hormone & IGF Research*. 2014;24(6):221-226. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.09.002>
7. Machtinger R, Combelles C, Missmer S, Correia K, Fox J, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Human Reproduction*. 2012;27(11):3198-3207. <https://doi.org/10.1093/humrep/des308>
8. Broughton D, Jungheim E. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. *Semin Reprod Med*. 2015;34(01):005-010. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570032>
9. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Human Reproduction*. 2016;31(6):1315-1326. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew048>
10. Palomba S, de Wilde M, Falbo A, Koster M, La Sala G, Fauser B. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):575-592. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv029>
11. Metwally M, Preece R, Thomas J, Ledger W, Li T. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(1):75. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-75>
12. Sim K, Dezarnaulds G, Denyer G, Skilton M, Caterson I. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes*. 2014;4(2):61-68. <https://doi.org/10.1111/cob.12048>
13. Teitelman M, Grotegut C, Williams N, Lewis J. The Impact of Bariatric Surgery on Menstrual Patterns. *Obes Surg*. 2006;16(11):1457-1463. <https://doi.org/10.1381/096089206778870148>
14. Rothberg A, Lanham M, Randolph J, Fowler C, Miller N, Smith Y. Feasibility of a brief, intensive weight loss intervention to improve reproductive outcomes in obese, subfertile women: a pilot study. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1212-1220. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.004>

ЛИТЕРАТУРА

1. Haslam D., James W. Obesity. // *The Lancet*. – 2005. – V.366(9492). – P. 1197-1209. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67483-1)
2. Broughton D., Moley K. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. // *Fertil Steril*. – 2017. – V.107(4). – P. 840-847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
3. Persson M., Cnattingius S., Villamor E., Söderling J., Pasternak B., et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. // *BMJ*. – 2017. – j2563. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2563>
4. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., Radellini S., Colao A., Savastano S. Female infertility: which role for obesity? // *Int J Obes Suppl*. – 2019. – V.9(1). – P. 65-72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>
5. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2018. – V. 16(1). – P.22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
6. Savastano S., Di Somma C., Barrea L., Colao A. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road. // *Growth Hormone & IGF Research*. – 2014. – V. 24(6). – P. 221-226. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.09.002>
7. Machtinger R., Combelles C., Missmer S., Correia K., Fox J., Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. // *Human Reproduction*. – 2012. – V. 27(11). – P.3198-3207. <https://doi.org/10.1093/humrep/des308>
8. Broughton D., Jungheim E. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. // *Semin Reprod Med*. – 2015. – V.34(01). – P.005-010. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570032>
9. Rhee J.S., Saben J.L., Mayer A.L., Schulte M.B., Asghar Z, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. // *Human Reproduction*. – 2016. – V.31(6). – P.1315-1326. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew048>
10. Palomba S., de Wilde M., Falbo A., Koster M., La Sala G., Fauser B. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. // *Hum Reprod Update*. – 2015. – V.21(5). – P. 575-592. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv029>
11. Metwally M., Preece R., Thomas J., Ledger W., Li T. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2014. – V.12(1). – P.75. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-75>
12. Sim K., Dezarnaulds G., Denyer G., Skilton M., Caterson I. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. // *Clin Obes*. – 2014. – V.4(2). – P.61-68. <https://doi.org/10.1111/cob.12048>
13. Teitelman M., Grotegut C., Williams N., Lewis J. The Impact of Bariatric Surgery on Menstrual Patterns. // *Obes Surg*. – 2006. – V.16(11). – P.1457-1463. <https://doi.org/10.1381/096089206778870148>
14. Rothberg A., Lanham M., Randolph J., Fowler C., Miller N., Smith Y. Feasibility of a brief, intensive weight loss intervention to improve reproductive outcomes in obese, subfertile women: a pilot study. // *Fertil Steril*. – 2016. – V.106(5). – P. 1212-1220. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.004>

Information about the authors

Natalia I. Volkova, Dr.Sci. (Med.) Professor, Head of Department of Internal Medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4874-7835, e-mail: dim3.rostgmu@gmail.com.

Yuliya S. Degtyareva, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5838-4383; e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

Authors contribution

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Получено / Received: 21.05.2020

Принято к печати / Accepted: 08.06.2020

Информация об авторах

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4874-7835, e-mail: dim3.rostgmu@gmail.com.

Дегтярева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5838-4383, e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 616.6-092-089
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-20-26

Хирургический гемостаз при акушерских кровотечениях: экспериментальные и клинические исследования

М.Р. Канцурова, А.Н. Рымашевский

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Представлен обзор литературы, посвящённый проблемам лечения акушерских кровотечений в свете исторического развития и современных возможностей. Существующие на сегодня варианты хирургического гемостаза, такие как лигирование сосудов малого таза, перевязка внутренних подвздошных артерий, эмболизация маточных артерий и компрессионные швы на матку, рассматриваются с позиции экспериментальных работ и клинических исследований. В работе отражены мнения отечественных и зарубежных ученых, явившиеся вектором для дальнейшего изучения и проведения экспериментов.

Ключевые слова: хирургический гемостаз, лигирование сосудов малого таза, перевязка внутренних подвздошных артерий, компрессионные швы на матку, экспериментальные исследования на животных, репродуктивная функция.

Для цитирования: Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н. Хирургический гемостаз при акушерских кровотечениях: экспериментальные и клинические исследования. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):20-26. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-20-26.

Контактное лицо: Мария Руслановна Канцурова, madlax_san@mail.ru.

Surgical hemostasis for obstetric hemorrhage: experimental and clinical studies

M.R. Kantsurova, A.N. Rymashevsky

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The article presents a review of the literature on the problems of treatment of obstetric bleeding in the light of historical development and modern opportunities. Currently existing options for surgical hemostasis: ligation of pelvic vessels, ligation of internal iliac arteries, embolization of uterine arteries and compression sutures on the uterus are considered from the perspective of experimental work and clinical research. The paper reflects the opinions of domestic and foreign scientists, which were a vector for further study and experiments.

Keywords: surgical hemostasis, ligation of the vessels of the small pelvis, ligation of the internal iliac arteries, compression sutures on the uterus, experimental animal studies, reproductive function.

For citation: Kantsurova M.R., A.N. Rymashevsky Surgical hemostasis for obstetric hemorrhage: experimental and clinical studies. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):20-26. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-20-26.

Corresponding author: Maria R. Kantsurova, madlax_san@mail.ru.

Материнская смертность (МС) — это показатель уровня репродуктивного здоровья в регионе или государстве, который демонстрирует итог взаимодействия многих факторов (экономических, экологических, культурных, социально-гигиенических и медико-организационных) [1]. Несмотря на то, что МС имеет тенденцию к снижению (в 2008 г. она составляла 20,7 на 100 000 родившихся живыми, а к 2018 г. эта цифра уменьшилась до 9,1 на 100 000), акушерские кровотечения продолжают держать лидерскую позицию среди причин гибели матерей в Российской Федерации.¹

По данным Росстата 2018 г., естественный прирост населения составил минус 1,6 на 1000 человек населения. В структуре причин МС, по данным методического письма Минздрава РФ от 2018 г., кровотечения заняли второе место, их удельный вес снизился с 23,3 % до 18,6 %, уступив первенство экстрагенитальным заболеваниям (41,0 %). У сельских жительниц кровотечения по-прежнему занимают первое место (22,5 %), что в 2,5 раза превышает аналогичный показатель среди городского населения.

Существенное изменение социальной политики, критическая демографическая ситуация в стране, приоритет

¹ Материнская смертность в Российской Федерации в 2018г (методическое письмо), С.11.

«качества жизни», свобода выражения мыслей и влияние средств массовой информации обострили отношение общества ко многим проблемам здравоохранения [2].

Проблема массивной акушерской кровопотери остается актуальной как в нашей стране (особенно остро в условиях демографического кризиса), так и в мире в целом. В связи с этим огромные усилия всего медицинского сообщества направлены на снижение МС, рост рождаемости, а также повышение продолжительности и качества жизни женского населения.

Акушерские кровотечения — это частое и грозное осложнение, возникающее во время беременности, родов, в послеродовом и послеродовом периодах. Их особенностями являются внезапность и массивность. К факторам риска возникновения кровотечений относят преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, длительные роды, миому матки или миомэктомия во время кесарева сечения, рубец на матке, крупный плод, многоплодную беременность, многоводие, поздний гестоз, анемию, исходные нарушения в системе гемостаза (болезнь Виллебранда, тромбоцитопения, тромбоцитопатия, хронический ДВС-синдром, лейкозы) и др.

К развитию раннего послеродового кровотечения приводит нарушение одного из базовых этиологических процессов, так называемое правило 4 «Т»:

- тонус (tone) — нарушение сокращения матки (гипотония, атония) (90 %);
- ткань (tissue) — задержка частей плаценты или сгустков крови в полости матки;
- травма (trauma) — травма родовых путей, разрыв матки;
- тромбин (trombin) — нарушение свертывающей системы крови [3].

Оптимизация тактики лечения акушерских кровотечений является задачей первостепенной важности, требует продуманных методических подходов и их четкого исполнения. На сегодняшний день ВОЗ рекомендует придерживаться четкого алгоритма действий с целью профилактики кровотечения во время ведения третьего этапа родов, а также лечения в послеродовом периоде [4].

В России и в других цивилизованных странах лидируют именно гипотонические причины (50 %) в структуре кровотечений. Организационно выделяют четыре этапа остановки гипотонического кровотечения: предварительный, консервативный, промежуточный (установка внутриматочного гемостатического баллона) и хирургический. Каждый этап следует выполнять однократно, а при его неэффективности — переходить к следующему. Если кровопотеря превысила 1500 мл и кровотечение продолжается, то к хирургическому гемостазу переходят незамедлительно, минуя предыдущие этапы [3].

В то же самое время укрепляется стремление к органосохраняющей тактике, подразумевающей возобновление функции поврежденных органов [2]. Гистерэктомия является крайней мерой предупреждения материнской смертности. Она должна стоять на последнем месте при выборе оперативного пособия (особенно у молодых женщин). К удалению органа прибегают лишь при отсутствии эффекта от предпринятых хирургических мероприятий, а решение о проведении операции принимается только опытным хирургом [5].

По рекомендациям ВОЗ, на первой линии профилактики стоит консервативный гемостаз: окситоцин, метилэргометрин, мизопропрост (уровень доказательности А). Однако эффективность такой терапии составляет не более 70 %, и то — в случаях, когда матка еще не потеряла способности сокращаться [6]. При отсутствии положительного эффекта, что вероятнее всего обусловлено трофическими нарушениями, изменениями в системе гемостаза и переполнением миометрия кровью, переходят к хирургическому этапу [7].

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» (2019), оперативный гемостаз имеет определенный алгоритм действий, начиная от «простого к сложному»: наложение компрессионных швов на матку по методу B-Lynch или в других модификациях (по Рембезу, Pereira, Радзинскому-Рымашевскому, Nauman Cho, квадратные компрессионные швы и др.), лигирование маточных артерий (МА), яичниковых артерий (ЯА) и перевязка внутренних подвздошных артерий (ВПА) [4].

Параллельно с этим существует альтернатива перевязке МА и ВПА — эндоваскулярная эмболизация. После того как в гинекологической практике широкое распространение получила селективная эмболизация маточных артерий (ЭМА) для лечения миомы матки, ряд авторов предложили применять эту методику в акушерстве [8].

В России впервые ЭМА произвели в 1987 г. с целью остановки послеродового кровотечения [9]. Механизм действия такой же, как и при перевязке МА, — резко снижается кровоток в послеродовой матке. Несмотря на высокую эффективность, для этого требуются определенные условия: большой запас времени на процедуру (около 30 – 50 минут), наличие рентгенэндоваскулярного оборудования и, соответственно, опытный специалист-рентгенхирург. Помимо всего прочего, описывается ряд осложнений после проведения процедуры, такие как эмболия околоплодными водами, развитие ишемического некроза, ТЭЛА, непреднамеренная эмболизация яичниковой артерии [10].

Вышеперечисленные операции являются органосохраняющими, и только в случаях, когда все предыдущие хирургические мероприятия не дали должного эффекта, переходят к более радикальному методу — ампутации или экстирпации матки [4]. Понимание в полной мере анатомии во время выполнения хирургической манипуляции является неотъемлемой частью оперирующего врача.

Идея сохранения матки при массивных кровотечениях не нова. Достаточно накоплен как отечественный, так и зарубежный опыт хирургического гемостаза. Одним из этапов лечения является деваскуляризация малого таза посредством лигирования МА, ЯА и ВПА.

Впервые в 1879 г. А.А. Муратов произвел перевязку МА и ЯА [11]. Kronig в 1902 г. перевязал ЯА и ВПА у одной пациентки при атонии матки, а у другой — при высоком разрыве шейки матки. Кровотечение в обоих случаях удалось остановить [2]. В 1952 г. Waters описал перевязку МА с хорошими результатами при 8 случаях серьезных кровотечений в послеродовом периоде. Автор считал, что в результате остро наступившей гипоксии

быстрое сокращение матки позволяет успешно остановить кровотечение [11,12]. В 1997 г. ряд авторов (Н.J. Philippe et al.) предлагали перевязывать маточные сосуды через влагалищные своды, однако из-за высокого риска травматизации мочевого пузыря с мочеточниками и по сути работы «вслепую» от этой идеи отказались [13]. В исследованиях Жаркина Н.А. установлено, что двухуровневая перевязка МА во время кесарева сечения является высокоэффективным методом остановки кровотечения с сохранением матки (91,2 %) [7]. Хирургический гемостаз наступает вследствие не только уменьшения притока крови, но и сокращения матки в условиях гипоксии. Мнение о том, что лигатуры следует накладывать только на артерии, — неверное, так как кровотечение связано не с венозным застоем, но с присоединившейся коагулопатией [2].

М.П. Евсеева проводила ряд исследований по поводу течения послеоперационного периода у женщин, перенесших перевязку МА во время кесарева сечения. Реканализация сосудов наступала в течение первых двух суток, что подтверждалось доплерометрическим исследованием. В целом, перевязка МА и ЯА артерий является эффективным способом для остановки акушерского кровотечения, а также помогает сохранить репродуктивный орган и фертильность пациенток [14].

Перевязку ВПА в гинекологической практике с целью осуществления хирургического гемостаза впервые внедрил Н.А. Kelly в 1894 г., однако существенного применения этот метод не получил. В акушерстве, напротив, данное хирургическое вмешательство применялось достаточно широко. Ранее считалось, что механизм гемостатического эффекта был сопряжен с ишемизацией матки. Но в 1968 г. исследования R. Burchell установили, что остановка кровотечения связана не с механическим прекращением кровотока, а с изменением его характера и направления, благодаря подключению системы анастомозов, обеспечивающей полноценный приток крови к репродуктивному органу. Доказано, что метод способствует свертыванию крови вследствие снижения ипсилатерального пульсового давления (на 85 %) и кровотока (на 50 %), что не ведет к некротизированию. Кровоснабжение матки начинается осуществляться из сети мелких артерий, и в дальнейшем матка полностью восстанавливает свою функцию [15,16].

Данная манипуляция является достаточно сложной процедурой и должна выполняться опытным сосудистым хирургом, так как высока вероятность повреждения подвздошной вены, ранения мочеточника, ошибочная перевязка наружной подвздошной артерии. В большинстве случаев перевязка ВПА удачно комбинируется с лигированием МА, ЯА и наложением компрессионных швов, а также является одним из эффективных методов остановки массивных кровотечений. На сегодняшний день до сих пор разгораются жаркие дискуссии по поводу последствий перевязки ВПА, так как некоторые авторы считают, что полное прекращение кровотока в сосуде приводит к ишемизации и некрозу матки.

В последние десятилетия наряду с лигированием сосудов стали применяться гемостатические компрессионные швы. Их наложение было применено И.М. Рембзом и В.И. Рембзом еще в 60-е гг. прошлого века с целью

остановки атонического кровотечения. Данная операция предусматривает деваскуляризацию и компрессионное сдавление матки и является хорошей альтернативой гистерэктомии. На сегодняшний день существует множество модификаций швов (по B-Lynch, Pereira, Радзинскому-Рымашевскому и др.). В целом эффективность компрессионных швов по мнению О.А. Гюсан и соавт. может достигать 100 % при кровопотере до 1000 мл. В особенности положительных исходов в остановке кровотечения достигают комбинации нескольких видов хирургического гемостаза [4,17].

Данные зарубежной литературы свидетельствуют, что компрессионные швы на матку обеспечивают положительный эффект на 72 – 91 %, однако этот метод далеко не всегда сохраняет репродуктивную функцию, оставляя за собой риск развития некроза и гнойных процессов матки [18, 19].

В исследованиях S.A. Somalwar et al., E.J. Treloar после наложения компрессионного шва по методу B-Lynch эффективность остановки кровотечения составляла 90 %, однако описывались такие осложнения, как прорезывание швов, полный или частичный некроз матки, а также образование спаечных процессов в брюшной полости [20,21]. Это обусловливается тем, что при наложении такого шва захватывается большой объем матки, требующий сильного затягивания швов, что в последствии может приводить к некротизации миометрия. В 2002 г. Naymante et al. была предложена модификация компрессионного шва B-Lynch: во время наложения две параллельные нити в сагиттальной плоскости матки проводятся сквозь мышцу матки в нижнем сегменте [22]. Эффективность составляла 91 %, а метод имел ряд преимуществ: лигатуры шва не соскальзывали, отсутствовала чрезмерная компрессия дна матки, что способствовало профилактике некроза и инфекционных осложнений. Другая модификация по Pereira et al. уникальна тем, что игла не проникает в полость матки, и компрессия тела матки достигается наложением рассасывающихся обвивных швов в поперечной и сагиттальной плоскостях [23]. Остановка кровотечения после такой манипуляции также имела положительные результаты, но были описаны единичные случаи крашподобного синдрома (миоглобинемии) — патологического состояния, возникающего после длительного сдавления большой массы мягких тканей. Выраженная миоглобинемия приводила к острой почечной недостаточности. В 2000 г. Cho et al. сообщили о 30 случаях послеродового кровотечения, остановленного с помощью компрессионного квадратного шва (эффективность — 93 %) [24]. Метод прост в применении, но высок риск возникновения гематометры, пиометры и образования внутриматочных синехий. Модификация компрессионного шва, запатентованная В.Е. Радзинским и А.Н. Рымашевским, характеризовалась тем, что накладывались три циркулярных шва с двумя нитями от дна матки к нижнему сегменту и поочередно затягивались лигатуры, создавая дополнительную компрессию [25]. Данный метод также успешно сочетается с перевязкой магистральных сосудов, недостаток — в чрезвычайной ситуации сложен в исполнении [14].

Экспериментальные работы всегда представляли большой научный интерес. Еще Н.И. Пирогов первым в

мире встал на эволюционный путь экспериментальной хирургии. Особенно интересным был вопрос о перевязке сосудов и развитии коллатерального кровообращения, называемого им «окольным».

Чтобы иметь представление обо всех изменениях в органах малого таза и тем самым внести ясность в решение вопроса о перевязке магистральных артерий, в клинике Н.Н. Рембес и Н.П. Клинская (1964) провели экспериментальные исследования состояния организма и органов малого таза после перевязки обеих ЯА и ВПА у животных женского пола (кроликов и собак). Ими было изучено коллатеральное кровообращение в области малого таза, его закономерности и сроки образования новых окольных путей, структурные изменения в тканях анемизированной матки, яичников, мочевого пузыря, мочеточников и сосудах малого таза, а также функциональная приспособляемость перечисленных органов, то есть сохранение присущих для них функций, после двусторонней перевязки упомянутых артерий [26].

У кроликов анатомия сосудов малого таза соответствует строению их в человеческом организме, то есть ВПА отходят от общей подвздошной артерии (ОПА). В опытах с крольчихами производили перевязку ВПА с двух сторон, подводя иглой Дешана шелковые лигатуры по две с каждой стороны и завязывая их на расстоянии 0,5 – 1 см друг от друга. Также в ряде опытов проводилась дополнительная перевязка яичниковых артерий на расстоянии 2 – 3 см от места их отхождения от брюшной аорты, т. е. латеральнее яичников [26].

В опытах на собаках-самках после вскрытия брюшной полости и ограждения кишечника с мочевым пузырем стерильными салфетками над пульсирующей аортой в месте ее деления на две ОПА и подчревно-крестцовую артерии двумя анатомическими пинцетами вскрывали задний листок брюшины, а края ее раздвигали на 2 – 3 см в длину, далее подчревно-крестцовую артерию пинцетами отсепаровывали. У собак перевязывали именно подчревно-крестцовую артерию, потому как она делится на две ВПА. Под выделенную артерию на тонкой тупой игле Дешана со стороны вены подводили две шелковые лигатуры, которые завязывали на расстоянии 1,5 – 2 см друг от друга. Вместе с шелковыми лигатурами под артерию подводили тонкие стальные проволоки, которые после перевязки лигатуры закручивали иглодержателем и отрезали вблизи от артерии. Благодаря этому на рентгенограммах отмечали места перевязки сосуда [26].

По прошествии от одного до трех месяцев животным вновь давали наркоз описанным выше способом и производили релапаротомию. Аорту выше места ее деления на 3 – 4 см отсепаровывали от окружающей ее соединительнотканной клетчатки и от нижней полой вены. Пинцетом под нее подводили марлевую полоску, с помощью которой приподнимали аорту и тем самым фиксировали ее в удобном положении, а получившийся при этом перегиб сосуда уменьшал скорость кровотока в нижнем отрезке аорты и ее разветвлениях. Рентгеновский снимок делали, когда до конца введения контрастного вещества оставалось 2 – 3 мл [26].

После рентгеновзаграфии животных вновь переносили в операционную комнату, где тщательно осматривали органы брюшной полости, особенно области малого таза,

потом результаты осмотра вносили в протокол. При этом обращали внимание на цвет и влажность брюшины, наличие или отсутствие признаков воспаления и других изменений, консистенцию и окраску матки, яичников, мочевого пузыря, характерные особенности мочи, заполнение сосудов кровью ниже места перевязки подчревно-крестцовой, или ВПА. Тщательно изучив и описав макроскопические изменения в органах малого таза, животных забивали путем прижизненного кровопускания из перерезанной аорты [26].

Для гистологического исследования иссекали кусочки с захватыванием всех слоев обоих рогов матки и яичников, мочевого пузыря, сосудов ниже места перевязки или иссекали весь сосудистый пучок [26].

Выполненные Н.Н. Рембесом и Н.П. Клинской экспериментальные исследования на животных-самках позволили заключить, что кровоснабжение ишемизированных органов и матки после перевязки магистральных сосудов осуществляется предсуществующими анастомозами и вновь образованными коллатеральными сосудами, вследствие чего жизненные и функциональные способности этих органов сохраняются. Анатомические различия строения сосудов у кроликов и собак привели к необходимости проведения анализа клинических наблюдений в разных экстренных ситуациях.

Таким образом, на основании экспериментальных и аналитических результатов исследования, особый интерес приобрело выявление закономерностей развития коллатерального кровообращения в органах малого таза, которые, как известно, являются частым объектом хирургических вмешательств, сопровождающихся в частых случаях именно перевязкой ВПА.

Двусторонняя перевязка ВПА в экстренных ситуациях может оказаться операцией спасения жизни женщины. Авторы при этом указывают, что анастомозы после такой операции появляются между геморроидальными артериями и нижней брыжеечной артерией. Ягодичные, боковые, крестцовые и поясничные артерии также дают анастомотические связи. Обширная венозная коллатеральная циркуляция хорошо обеспечивает отток крови в нижнюю полую вену [26].

На сегодняшний день из всех животных свиньи считаются лучшей и более доступной биологической моделью человека. Возможность использования свиней в качестве адекватного модельного объекта в медико-биологических экспериментах предопределяется их чрезвычайным сходством с человеком по целому набору анатомо-физиологических характеристик и биологических свойств. Сходство отмечается по морфологическому строению и функционированию внутренних органов и систем, в частности сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной, эндокринной и нервной, включая мозг и органы чувств; по организации метаболических процессов, строению и пигментации кожных и волосных покровов, пищевой всеядности и другим факторам [27].

Анализ мировой литературы свидетельствует о широко и эффективно использовании лабораторных свиней в медико-биологических и биотехнологических исследованиях, для решения фундаментальных и прикладных задач клинической и экспериментальной медицины [27].

При проведении экспериментов необходимо руководствоваться правилами гуманного обращения с лабораторными животными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000); основными морально-этическими принципами проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированными Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS); Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных Этического кодекса (1985); Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и для других научных целей, включающей основные положения Этического кодекса СММНО; Директивой Совета ЕС «О сближении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментов и других научных целей» [28].

Так, в своих работах Л.Н. Савельева изучала возрастные изменения, протекающие в репродуктивном органе свиней с 1-го месяца после рождения до наступления половозрелости [29].

Материалом для исследований служили собственная часть влагалища, рога, тело и шейка матки, яйцеводы клинически здоровых свинок крупной белой породы от 1- до 6-месячного возраста постнатального периода онтогенеза, по три животных в каждой группе [29].

Для гистологического и гистохимического анализов брали кусочки из собственной части влагалища, вентральной стенки шейки матки, средней части рогов матки и воронки, ампулы и перешейка яйцеводов. Изменения, наблюдаемые в связи с возрастом, выявляли методом сравнения окрашенных препаратов. Выводы, сделанные автором о строении половых органов свиней, их гистологических и гистохимических особенностях развития, констатировали, что в эпителиальной выстилке яйцеводов выявляются общий белок, гликоген, нейтральные, кислые сульфатированные гликопротеины, уровень последних с возрастом нарастает. В строме собственно слизистой, соединительнотканых прослойках мышечной оболочки, стенках кровеносных сосудов всех отделов яйцевода обнаруживаются нейтральные гликопротеины, кислые сульфатированные протеогликаны и гиалуронаты. В цитоплазме эпителиоцитов всех отделов матки, glanduloцитов обнаруживаются общий белок и углеводно-белковые соединения, с возрастом отмечается накопление нейтральных, кислых сульфатированных гликопротеинов, а в шейке матки и сиалогликопротеинов. Гликоген в небольшом количестве в эпителии рога матки

обнаруживается в первые два месяца, в теле матки — в первые три, в последующем он не идентифицируется, в шейке матки гликоген не выявляется. Гликоген обнаруживается в эпителии влагалища у 1-2-месячных животных, затем его количество снижается, а у 5-6-месячных свинок — нарастает. Уровень нейтральных, кислых сульфатированных и сиалогликопротеинов в эпителиальной выстилке с возрастом становится выше, а содержание общего белка не изменяется. В гладкомышечных клетках мышечной оболочки яйцеводов, матки и влагалища обнаруживаются общий белок, гликоген, углеводно-белковые биополимеры, содержание которых неодинаковое в различные возрастные периоды [29].

Хочется отметить, что экспериментальные работы носят как фундаментальный, так и прикладной характер, но на сегодняшний момент тема хирургического гемостаза в эксперименте и в клинической практике все еще остается дискуссионной. Практически отсутствуют работы, где экспериментальной моделью выполнения техник хирургического гемостаза являются свиньи. Гистохимические исследования после выполненных оперативных пособий отсутствуют в литературных источниках.

До сих пор остается открытым вопрос о восстановлении гемодинамики и развитии коллатерального кровообращения в малом тазу после перевязки МА, ЯА, ВПА и наложения компрессионных швов на матку. Существует мало работ по изучению отдаленных результатов и дальнейшей репродуктивной функции женщин после перенесенного органосохраняющего гемостаза. Отсутствуют достоверные данные о глубине нарушений тканевой микроциркуляции и жизнеспособности тканей в различных слоях матки после хирургического гемостаза, а также о процессах заживления в условиях сниженного кровотока. Единичны экспериментальные исследования по оценке состояния кровообращения, морфологической и гистохимической картины в тканях сохраненной матки, что таким образом является подспорьем для продолжения более глубокого изучения всех изменений, происходящих после проведения хирургического гемостаза [30].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Вклад авторов в написании работы равнозначный.

The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

ЛИТЕРАТУРА

1. Розенберг И.М. *Состояние здоровья женщин, переживших массивные акушерские кровотечения: дисс...канд. медиц.наук*: Ростов-на-Дону, 2018. – 147с.
2. Бреслав И.Ю. Кровотечения при поздних сроках беременности и во время родов. Возможности органосохраняющих операций // *Акушерство и гинекология*. –2016. - №10 – С.52-58. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.10.52-8>
3. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия, v.2.0*. – М., 2017.

REFERENCES

1. Rosenberg I.M. *The health status of women who have experienced massive obstetric hemorrhage: diss...candidate of Medical Sciences*: Rostov-on-Don, 2018. (in Russ.)
2. Breslav I.Yu. Bleeding during late pregnancy and labor. Possibilities of organ-sparing surgery. *Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology*. 2016;(10):52-8. (in Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.10.52-8>
3. Radzinsky V.E. *Obstetric aggression, v.2.0*. M.; 2017. (in Russ.)

22. Haumonte J.B, Sentilhes L., Mace P., Cravello L., Boubli L., d'Ercole C. Surgical treatment of postpartum hemorrhage // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2014. – V.4, №43(10). – P. 1083-103.
23. Pereira A., Nunes F., Pedroso S., Saraiva J., Retto H., Meirinho M. Compressive uterine sutures to treat postpartum bleeding secondary to uterine atony // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 106, №3. – P. 569-572.
24. Cho J.H., Jun H.S., Lee C.N. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery // *Obstetrics & Gynecology.* – 2000. – V. 96, №1. – P. 129-131. [https:// doi. org/10.1016/S0029-7844\(00\)00852-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00852-8)
25. Радзинский В.Е., Рымашевский А.Н., Лукаш А.И., Красникова Н.А., Оразмурадов А.А. и др. *Способ остановки гипотонического маточного кровотечения: патент на изобретение RU 2386407 C1.* – 2010. – 10с. eLIBRARY ID: 37697028
26. Рембез Н.Н., Клинская Н.П. *Перевязка магистральных артерий малого таза с целью остановки кровотечения.* – Ужгород, 1964.
27. Вачнадзе Д.И., Брешенков Д.Г., Дыдыкин С.С. Анестезиологическое пособие у свиней как модельного объекта в медико-биологических и биотехнологических исследованиях // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* – 2016, № 4 (59). – С.37-38. [https:// doi. org/10.17223/1814147/59/05](https://doi.org/10.17223/1814147/59/05)
28. *Биологическая этика: сб. нормативных документов по проведению медико-биологических исследований с использованием животных* (сост. Е.А. Борисенко, Ю.К. Кисюра). – Новосибирск, 2015.
29. Савельева Л.Н. *Гистологические и гистохимические изменения в репродуктивных органах самок свиней к периоду полового созревания: дисс...канд.медиц.наук:* Улан-Уде, 2007. – 134с.
30. Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н., Сапронов Р.С. Особенности состояния репродуктивной функции женщины после перенесенного ранее органосохраняющего хирургического гемостаза // *Медицинский вестник Юга России.* – 2020. – Т.11, №2. – С.117-121. [https://doi. org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-117-121](https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-117-121)
- Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2014;4;43(10):1083-103. [https:// doi. org/10.1016/j.jgyn.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.10.003)
23. Pereira A., Nunes F., Pedroso S., Saraiva J., Retto H., Meirinho M. Compressive uterine sutures to treat postpartum bleeding secondary to uterine atony. *Obstet. Gynecol.* 2005;106(3):569-72. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000168434.28222.d3>
24. Cho J.H., Jun H.S., Lee C.N. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology.* 2000;96(1):129-131. [https:// doi. org/10.1016/ S0029-7844\(00\)00852-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00852-8)
25. Radzinsky V.E., Rymashevsky A.N., Lukash A.I., Krasnikova N.A., Orazmuradov A.A. et al. *The method of stopping hypotonic uterine bleeding: patent RU 2386407 C1.* 2010. (in Russ.) eLIBRARY ID: 37697028
26. Rembaise N.N., Klinskaya N.P. *Ligation of the main arteries of the pelvis with the aim of stopping bleeding.* Uzhgorod, 1964. (in Russ.)
27. Vachnadze D.I., Breshenkov D.G., Dydykin S.S. Anesthesiological aid in pigs as a model object in biomedical and biotechnological research. *Problems of reconstructive and plastic surgery.* 2016;4(59):37-38. (in Russ.) [https:// doi. org/10.17223/1814147/59/05](https://doi.org/10.17223/1814147/59/05)
28. *Biological ethics: Sat. regulatory documents for biomedical research using animals* (comp. E.A. Borisenko, Y.K. Kissiora). Novosibirsk; 2015. (in Russ.)
29. Savelyeva L.N. *Histological and histochemical changes in the reproductive organs of female pigs by puberty: diss...candidate of Medical Sciences:* Ulan-Ude, 2007. (in Russ.)
30. Kantsurova M.R., Rymashevsky A.N., Sapronov R.S. Features of the state of reproductive function of a woman after previous organ-preserving surgical hemostasis. *Medical Bulletin of the South of Russia.* 2020;11(2):117-121. (in Russ.) [https://doi. org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-117-121](https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-117-121)

Информация об авторах

Канцурова Мария Руслановна, аспирант 1 года обучения кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: madlax_san@mail.ru.

Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Information about the authors

Maria R. Kantsurova, 1 year graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: madlax_san@mail.ru.

Alexander N. Rymashevsky, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Получено / Received: 08.07.2020

Принято к печати / Accepted: 17.07.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.981.21

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-27-33

Методы специфического лабораторного тестирования новой коронавирусной инфекции

О.А.Перевезенцев, Т.О.Холодная, А.Е.Самсонов, Д.В.Бурцев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

В обзоре представлено описание специфического лабораторного тестирования SARS-CoV-2. Показана эффективность определенных типов тестов в зависимости от поставленных медицинских и эпидемиологических задач. Также отмечена важность применения определенных методов диагностики для массового и оперативного тестирования пациентов на новую коронавирусную инфекцию, что позволит ускорить их выявление. Показана эффективность применения тест-систем, с которыми можно будет работать в амбулаторных условиях без наличия в медицинском учреждении стационарной лаборатории, что позволит упростить и увеличить пропускную способность медицинских учреждений, которые проводят диагностику SARS-CoV-2. Данный обзор будет полезен как медицинским работникам лабораторных специальностей, так и всем врачам клинического профиля, которые сейчас работают с новой коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID19, специфическая лабораторная диагностика, ПЦР, ИФА.

Для цитирования: Перевезенцев О.А., Холодная Т.О., Самсонов А.Е., Бурцев Д.В. Методы специфического лабораторного тестирования новой коронавирусной инфекции. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):27-33. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-27-33.

Контактное лицо: Перевезенцев Олег Александрович, PZPO@mail.ru.

Methods of specific laboratory testing of new coronavirus infection

O.A. Perevesentsev, T.O. Cholodnaya, A.E. Samsonov, D.V. Burtsev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The review presents a description of the specific laboratory testing of SARS-CoV-2. The effectiveness of certain types of tests depending on the set medical and epidemiological tasks is shown. The importance of using certain diagnostic methods for mass and rapid testing of patients for a new coronavirus infection, which will speed up their detection, was also noted. The effectiveness of using test systems that can be used in outpatient settings without the presence of a stationary laboratory in a medical facility is shown, which will simplify and increase the throughput of medical institutions that perform SARS-CoV-2 diagnostics. This review will be useful for both medical professionals of laboratory specialties and all clinical doctors who are currently working with a new coronavirus infection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID19, specific laboratory testing, PCR, IFA.

For citation: Perevesentsev O.A., Cholodnaya T.O., Samsonov A.E., Burtsev D.V. Methods of specific laboratory testing of new coronavirus infection. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):27-33. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-27-33.

Corresponding author: Oleg A. Perevesentsev, PZPO@mail.ru.

Коронавирусы (CoV) (Coronaviridae) — это семейство вирусов, содержащих в качестве генетического материала одноцепочечную (+) РНК со специфическими гликопротеидными шипами (спайками) вокруг вирусного капсида, которые при электронном микропировании похожи на солнечную корону [1]. Семейство коронавирусов делится на несколько подсемейств, включающих четыре рода (от альфа- до дельта-),

которые потенциально патогенны для различных видов млекопитающих, включая человека [2]. За последние 20 лет кроме ранее известных четырёх видов короавирусов у человека, входящих в структуру сезонных ОРВИ, были описаны новые более патогенные виды коронавирусов: SARS-CoV, описанный в 2002 г., который в 2002 – 2003 гг. явился причиной вспышки атипичной пневмонии в Китае; MERS-CoV, который 2012 г. вызвал вспышку ближ-

невосточного респираторного синдрома в Саудовской Аравии и в 2015 г. в Южной Корее (MERS) и новый коронавирус SARS-CoV-2, который вызвал вспышку болезни, названной COVID19, в китайской провинции Ухань, которая на настоящее время переросла в глобальную пандемию¹. Достаточно высокая степень передачи нового коронавируса (среднее медианное значение индекса репродукции 2.2, разброс 3.3-5.47) и потенциальная тяжесть последствий заболевания COVID19, вызываемого данным вирусом, превратили его в главную медицинскую проблему 2020 г. [1, 3].

Изучение факторов патогенности коронавируса SARS-CoV-2 показало, что в клетки человека он проникает через рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2 типа (ACE2), который достаточно широко представлен в различных тканях: он экспрессируется в легких на уровне альвеол, кишечнике, гонадах, почках и т.д. [4]. Поэтому потенциально при новой коронавирусной инфекции могут поражаться не только дыхательные пути, но и другие ткани и органы [1, 4, 5]. С диагностической точки зрения, это означает, что вирусная ДНК может детектироваться не только в биоматериале из дыхательных путей (назофарингеальные соскобы, БАЛ, мокрота), но и в других биологических жидкостях (фекалии, моча, кровь) [1,4,6,7]. Также, теоретически, он может обнаруживаться в моче и в семенной жидкости у мужчин [1].

В настоящее время референсным методом диагностики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является метод полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией вирусной РНК [8]. Из-за достаточно стремительного распространения нового коронавируса по миру особое значение приобретает максимально широкий охват данным молекулярно-генетическим тестированием населения различных стран для эффективного проведения противоэпидемических мероприятий [8]. Например, показано, что до начала глобального ограничения сообщения с Китаем как первичного источника пандемии число недиагностированных случаев инфицирования SARS-CoV-2 примерно 79 % от общего числа, что сыграло ключевую роль в перерастании локальной вспышки коронавирусной инфекции в глобальную пандемию [9]. Показателен опыт стран, где именно за счёт широкого охвата тестами максимального количества человек удалось снизить скорость эпидемического распространения SARS-CoV-2. Например, в Южной Корее за 9 недели после первого обнаруженного случая инфицирования SARS-CoV-2 было проведено более 300 тыс. тестов (5828,6 тестов на миллион человека населения) [10, 11]. Схожие подходы к тестированию были использованы в Сингапуре, Гонконге и на Тайване [12,13]. Кроме широкого охвата тестирования населения также важным является быстрое получение результата молекулярно-генетического тестирования, особенно у пациентов клиническими проявлениями COVID19, которые находятся в начале развивающегося патологического процесса, и у индивидов с бессимптомным но-

сительством SARS-CoV-2 [8]. Быстрая молекулярно-генетическая дифференциальная диагностика COVID19 с другими респираторными патологиями, в том числе, с сезонными ОРВИ и гриппом, позволяет нивелировать внутрибольничное распространение инфекции, что является важным фактором сдерживания эпидемического процесса и снижает нагрузку на медицинскую систему в целом [14,15].

Правильная оценка результатов молекулярно-генетического тестирования должна учитывать стадийность развития патологического процесса при инфицировании SARS-CoV-2² [8]. На рис. 1 показана схема постановки диагностических задач на различных стадиях развития инфекционного патологического процесса новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, для каждой из стадий развития инфекции SARS-CoV-2 максимально подходит только определённый тип лабораторного тестирования [8]. Дизайн теста должен соответствовать определённым параметрам: напрямую ли он детектирует вирусную ДНК (ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией) или же косвенно (исследование специфических антител), время выполнения исследования, его пропускная способность, его дозирование (возможность использования перед тестированием минимального количества образцов), а также возможность использования тестов в амбулатории или пункте оказания первичной медицинской помощи в случае отсутствия хорошо оснащенной молекулярно-генетической или иммунологической лаборатории. Также важным является специфичность и особенно чувствительность тест-системы. Если принять за базис стадийность степени репликации SARS-CoV-2 в зависимости от стадии заболевания и тяжести его протекания, ПЦР тесты с низкой чувствительностью подойдут для тестирования симптоматических пациентов, но у асимптомных индивидов могут дать ложноотрицательный результат. Разберём теперь, каким образом лучше проводить тестирование на SARS-CoV-2 с точки зрения развития заболевания и наблюдения с развитием эпидемического процесса. В задачи данного обзора не входит рассмотрение тест-систем конкретных производителей, но базисные параметры используемых лабораторных тестов рассмотреть необходимо.

В настоящее время, как уже было отмечено выше, базисным референсным методом диагностики инфекции SARS-CoV-2 является метод real-time PCR с обратной транскрипцией вирусной РНК. Но появляются новые методы диагностики рассматриваемой инфекции, в частности, иммунологические, которые для ряда задач подходят больше, чем молекулярно-генетическое исследование³ [8]. В табл. 1 представлен перечень типов специфического лабораторного тестирования нового коронавируса согласно стадийности развития заболевания и задач наблюдения за эпидемическим процессом по схеме, показанной на рис. 1.

¹ Center for Systems Science and Engineering (2020) CoronavirusCOVID-19 global cases. Johns Hopkins University. Accessed 3 Apr 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

² FIND. COVID-19 Diagnostics Resource Centre. <http://www.finddx.org/covid-19/>

³ FIND. COVID-19 Diagnostics Resource Centre. <http://www.finddx.org/covid-19/>



Рисунок 1. Диагностическая схема специфического лабораторного тестирования пациентов с подозрением на инфицирование SARS-CoV-2.

Figure 1. Diagnostic scheme for specific laboratory testing of patients with suspected SARS-CoV-2 infection.

В вышеприведённой таблице зелёным выделены ячейки, тесты в которых хорошо адаптированы для поставленных диагностических и прогностических задач с точки зрения точности тестирования, его формата и времени получения результата. Желтым выделены ячейки, тесты в которых доступны или разработаны для их использования в короткие сроки, но имеют существенные ограничения для своего применения (например, многие из существующих тест-систем для ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией могут давать ложно-отрицательные результаты у индивидуумов в инкубационном периоде с низкой вирусной нагрузкой или же у пациентов с вирусоносительством, где тоже может предполагаться низкая вирусная нагрузка). Красным выделены ячейки, которые не применяются для соответствующих поставленных задач. NAAT — тест амплификации нуклеиновых кислот (nucleic acid amplification test), который является альтернативой RT-PCR и для SARS-CoV-2 представлен методом изотермальной амплификации (TMA, LAMP).

Рассмотрим некоторые особенности забора материала для молекулярно-генетического анализа на SARS-CoV-2. CDC рекомендует брать материал из респираторного тракта [5]. В основном, анализируются назофарингеальные соскобы, но могут проводить анализ и орофарингеальных соскобов из средней носовой раковины и передней носовой полости¹ [16]. Для забора образцов предпочтительней использовать алюминиевые или пластиковые зонды с ватными тампонами, причем для увеличения концентрации вирусных частиц в образце желательнее материал, полученный из разных отделов респираторного тракта, помещать в одну пробирку с универсальной транспортной средой. Для анализа также может использоваться мокрота, БАЛ и эндотрахеальный

аспират, молекулярно-генетический анализ которых может дать, в ряде случаев. Более надежный результат, чем пробы, взятые из верхних дыхательных путей, так как вирус SARS-CoV-2 более тропен к клеткам нижних отделов респираторного тракта [5].

В США для молекулярно-генетического тестирования новой коронавирусной инфекции применяется одобренный CDC тестовый набор, который содержит праймеры к двум локусам вирусного нуклеокапсида (N1 и N2) и для гена человеческой РКАазы Р [8]. Данный набор отличается от рекомендованного ВОЗ, в котором используются праймеры к генам SARS-CoV РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) и капсидного белка (Е) [17]. Оба тестовых набора обладают достаточно высокой аналитической чувствительностью и специфичностью и минимальной перекрёстной реакцией с другими циркулирующими видами коронавирусов, причем порог положительного результата в обоих тестах находится до 40-го цикла амплификации [8]. Данные тесты могут использоваться как в качестве скрининговых, так и в качестве подтверждающих и в референсных лабораториях, и в лабораториях, выполняющих массовое тестирование. Также FDA одобрено около 20 коммерческих тестов, которые могут быть использованы молекулярно-генетическими лабораториями для расширения тестирования на новый коронавирус. Что касается компонентов диагностического набора, рекомендованного ВОЗ, то показано, что диагностические ПЦР тест системы, основанные на выявлении специфической последовательности Е гена SARS-CoV-2, являются более чувствительными, чем основанные на выявлении RdRp, но в первых из них может быть затруднена интерпретация результата из-за высокой зависимости качества ПЦР от сторонних факторов [18].

¹ Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens%20html>

Таблица / Table 1

Релевантность методов специфического лабораторного тестирования на новую коронавирусную инфекцию для выполнения определенных медицинских задач
Relevance of methods of specific laboratory testing for a new coronavirus infection for performing certain medical tasks

Тип анализа	Поставленная диагностическая задача			
	Скрининг во время инкубации / скрининг асимптомных носителей	Диагностика в симптоматической фазе или симптоматического случая COVID-19	Скрининг подавления вирусной репликации окончания вирусывыделения в фазе выздоровления для принятия решения о снятии изоляции пациента	Эпидемиологическое наблюдение
ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией или другой тип NAAT на базе стационарной лаборатории	Неизвестная / недостаточно надежная / отрицательная прогностическая ценность	Текущий референсный стандарт	Неизвестная / недостаточно надежная / отрицательная прогностическая ценность	Пассивное наблюдение Неизвестная / недостаточно надежная / отрицательная прогностическая ценность для выявления случая инфицирования
2. Быстрое тестирование образца методом NAAT в пункте оказания первичной мед. помощи (в полевых условиях)	Неизвестная / недостаточно надежная / отрицательная прогностическая ценность	Скорее всего, сравнимая с референсным стандартом	Неизвестная / недостаточно надежная / отрицательная прогностическая ценность	Пассивное наблюдение Неизвестная / недостаточно надежная / отрицательная прогностическая ценность для выявления случая инфицирования
3. Ускоренное иммунологическое детектирование антигена в пункте оказания первичной мед. помощи (в полевых условиях) ¹	Неизвестная / недостаточно надежная / отрицательная прогностическая ценность	Находится в процессе разработки	Скорее всего, недостаточно надежная / или отрицательная прогностическая ценность	Скорее всего, менее чувствительная, чем метод NAAT, снижающее прогностическую ценность при низкой степени заболеваемости
4. Серологический тест на антитела (IgM / IgG) в полевых амбулаторных условиях или в условиях стационарной лаборатории	Возможны ложноотрицательные результаты на ранней стадии развития болезни	Возможны ложноотрицательные результаты на ранней стадии развития болезни ²	Валидный тест для оценки степени активности патологического инфекционного процесса	Серологическая оценка развития индивидуального или коллективного иммунитета

¹Предполагается, что анализы разрабатываются, и в настоящее время проводится оценка их точности.

²Применение анализов на детекцию антител для диагностики острой инфекции, возможно, сильно ограничено временем начала проявления симптомов, когда наиболее высоко вирусывыделение и способность вирусного агента к трансмиссии.

Для быстрого молекулярно-генетического анализа в режиме «полевых условий» амбулаторных учреждений здравоохранения первичного медицинского звена новой коронавирусной инфекции FDA был одобрен ряд тест-систем, с которыми может медицинский персонал вне стационарных лабораторий. Данные тесты позволяют получить результат максимум за 1 час, работа с ними не требует особой лабораторной квалификации. Это тест-

системы в виде готовых картриджей, работающих на платформах Abbott ID NOW (Abbott Laboratories), BioFire FilmArray (bioMérieux), cobas Liat (Roche Diagnostics), и GeneXpert (Cepheid) [19]. Использование таких тест-систем, которые быстро дают результат вне лаборатории, может иметь решающее значение для быстрого выявления инфицированных новым коронавирусом. Например, такие тесты на базе платформы GeneXpert хорошо себя

зарекомендовали для массового быстрого тестирования таких социально значимых инфекций, как туберкулез или ВИЧ [8]. Поэтому благодаря их пропускной способности можно будет проводить массовое тестирование на SARS-CoV-2 в странах и регионах со слабо развитой стационарной лабораторной службой, хотя у таких аналитических систем могут быть определённые ограничения касательно их чувствительности и специфичности.

Рассмотрим теперь кратко перспективы использования иммунологических тестов на новую коронавирусную инфекцию. Касательно тестов на вирусный антиген, как показывает практика иммунологического тестирования антигенов вирусов гриппа респираторно-синтициальной инфекции, данные тест-системы могут давать результаты в амбулаторных условиях первичного медицинского звена за время порядка минут [20]. Но такой тип тест-систем для выше указанных сезонных ОРВИ показывает неоптимальную чувствительность для подтверждения случая заболевания. Для нового коронавируса такие иммунологические тесты сейчас активно разрабатываются, причем их основой служат моноклональные антитела к нуклеокапсидному белку¹ [21]. Касательно же серологических тестов на специфические антитела класса IgA, IgM, и IgG, то для возможности их использования ситуация двоякая. С одной стороны, метод ИФА на поиск антител в периферической крови или слюне может быть проще по исполнению, чем все молекулярно-генетические методы, поэтому его можно использовать в определённых ситуациях [9, 22]. Однако данный метод имеет ряд ограничений, таких как зависимость от времени начала симптомов, когда, как уже отмечалось выше, пациент наиболее активно выделяет вирусные частицы в окружающую среду, инерционность активной выработки антител на инфекционный агент (антитела образуются через несколько дней до недели в количестве, достаточном для их обнаружения), перекрёстная реакция с другими видами коронавирусов человека [21,22]. Данные серологические тесты могут быть полезны у пациентов с поздних стадиях заболевания, когда снижается репликация и активное вирусное деление SARS-CoV-2, в этом случае молекулярно-генетические тесты дадут ложноположительный результат. Ряд исследований, например, показывает почти 100 % корреляции между положительным анализом методом RT-PCR

и уровнем выработанных специфических антител класса IgM, и IgG методом ИФА у пациентов, госпитализированных с симптомами COVID19 [23]. Также, как показано на выше приведенной схеме, такие тесты незаменимы для эпидемиологического наблюдения и эпидемиологических исследований, могут также применяться для разработки вакцинных препаратов и вакцин против нового коронавируса и. потенциально, полезны для медицинских работников, причем. Необязательно напрямую контактирующих с больными COVID19.

Резюмируя данный обзор, можно отметить следующее. Несмотря на активное развитие в настоящее время методов специфической лабораторной диагностики коронавирусной инфекции, к базисным методам (RT-PCR и серологические тесты) остается ещё много вопросов. Определённый тип тестов подходит только к определённой фазе развития патологического процесса. И главная проблема — точное выявление бессимптомных носителей инфекции и пациентов в инкубационном периоде. Учитывая достаточную длительность инкубации при COVID19 (в среднем, 5 – 6 дней, но возможно увеличение вплоть до 2-х недель) данные индивидуумы могут играть ключевую роль в развитии эпидемического процесса. Следует также отметить то факт, что до конца не изучена стадийность репликации и вирусного выделения SARS-CoV-2 при бессимптомном носительстве, что также усложняет точное выявление новой коронавирусной инфекции. Поэтому на данный момент необходима разработка тестов для выявления SARS-CoV, которые базировались бы не только свойствах этиологического агента, но и на особенностях патогенеза данной инфекции. Разработка таких тестов может сыграть решающую роль в выявлении асимптомных носителей заболевания, позволит уточнить особенности его этиопатогенеза и, в конечном итоге, взять под полный контроль развитие эпидемического процесса [24].

Финансирование. За счёт ГАУ РО Областной консультативно-диагностический центр.

Financing: at the cost Regional consulting and diagnostic center, Rostov-on-Don.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, Turriziani O, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. // *J Endocrinol Invest.* – 2020. – V.23. – P.1–4. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>
2. Ashour HM, Elkhatabi WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. // *Pathogens.* – 2020. – V.9(3). – P.186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
3. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Aug 10]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020*

REFERENCES

1. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest.* 2020;23:1–4. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>
2. Ashour HM, Elkhatabi WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens.* 2020;9(3):186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
3. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Aug 10]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020* Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

¹ FIND. SARS-CoV-2 Diagnostic Pipeline. <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>

- Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
4. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2020. – V.525, Is.1. – P. 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>.
5. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
6. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. // *Int J Infect Dis*. – 2020. – V.93. – P.264-267. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.050>.
7. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
8. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. // *Ann Intern Med*. – 2020. – V. 172(11). – P. 726-734. <https://doi.org/10.7326/M20-1301>.
9. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). // *Science*. – 2020. – V. 368(6490). – P. 489-493. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>
10. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. // *Nat Biotechnol*. – 2020. – V. 38(5). – P. 515-518. <https://doi.org/10.1038/d41587-020-00010-2>
11. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. // *J Korean Med Sci*. 2020;35(10):e112. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e112>
12. Lee VJ, Chiew CJ, Khong WX. Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore. // *J Travel Med*. – 2020. – V. 27(3). – P. taaa039. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa039>.
13. Wang CJ, Ng CY, Brook RH. Response to COVID-19 in Taiwan. // *JAMA*. – 2020. – V. 323(14). – P.1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3151>
14. Webb GF, Blaser MJ, Zhu H, Ardal S, Wu J. Critical role of nosocomial transmission in the toronto sars outbreak. // *Math Biosci Eng*. – 2004. – V. 1(1). – P.1-13. <https://doi.org/10.3934/mbe.2004.1.1>.
15. Wong T, Wallington T, McDonald LC, Abbas Z, Christian M, et al. Late recognition of SARS in nosocomial outbreak, Toronto. // *Emerg Infect Dis*. – 2005. – V.11(2). – P.322-5. <https://doi.org/10.3201/eid1102.040607>.
16. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. // *N Engl J Med*. – 2020. – V. 382(12). – P.1177-1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
17. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. // *JAMA*. – 2020. – V. 323(18). – P.1843-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
18. Konrad R, Eberle U, Dangel A, Treis B, Berger A, et al. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(9):2000173. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000173>.
19. A Hogan C, Caya C, Papenburg J. Rapid and simple molecular tests for the detection of respiratory syncytial virus: a re-
4. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;525(1):135-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>.
5. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
6. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis*. 2020;93:264-267. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.050>.
7. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
8. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):726-734. <https://doi.org/10.7326/M20-1301>.
9. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489-493. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>
10. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol*. 2020;38(5):515-518. <https://doi.org/10.1038/d41587-020-00010-2>
11. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci*. 2020;35(10):e112. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e112>
12. Lee VJ, Chiew CJ, Khong WX. Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore. *J Travel Med*. 2020;27(3):taaa039. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa039>.
13. Wang CJ, Ng CY, Brook RH. Response to COVID-19 in Taiwan. *JAMA*. 2020;323(14):1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3151>
14. Webb GF, Blaser MJ, Zhu H, Ardal S, Wu J. Critical role of nosocomial transmission in the toronto sars outbreak. *Math Biosci Eng*. 2004;1(1):1-13. <https://doi.org/10.3934/mbe.2004.1.1>.
15. Wong T, Wallington T, McDonald LC, Abbas Z, Christian M, et al. Late recognition of SARS in nosocomial outbreak, Toronto. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(2):322-5. <https://doi.org/10.3201/eid1102.040607>.
16. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
17. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
18. Konrad R, Eberle U, Dangel A, Treis B, Berger A, et al. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(9):2000173. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000173>.
19. A Hogan C, Caya C, Papenburg J. Rapid and simple molecular tests for the detection of respiratory syncytial virus: a re-

2020. // *Euro Surveill.* – 2020. – V.25(9). – 2000173. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000173>.
19. A Hogan C, Caya C, Papenburg J. Rapid and simple molecular tests for the detection of respiratory syncytial virus: a review. // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2018. – V.18(7). – P.617-629. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1487293>.
 20. Prendergast C, Papenburg J. Rapid antigen-based testing for respiratory syncytial virus: moving diagnostics from bench to bedside? // *Future Microbiol.* – 2013. – V.8(4). – P. 435-44. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.9>.
 21. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). // *Clin Infect Dis.* – 2020. – V. 71(15). – P. 778-785. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
 22. Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, et al. An Outbreak of Human Coronavirus OC43 Infection and Serological Cross-reactivity with SARS Coronavirus. // *Can J Infect Dis Med Microbiol.* – 2006. – V.17(6). – P.330-6. <https://doi.org/10.1155/2006/152612>.
 23. Infantino M, Grossi V, Lari B, Bambi R, Perri A, Manneschi M, et al. Diagnostic accuracy of an automated chemiluminescent immunoassay for anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: an Italian experience. // *Journal of Medical Virology.* – 2020. – V.92(9). – P. 1671-1675. <https://doi.org/10.1002/jmv.25932>.
 24. Бурцев Д.В., Аванян Н.Л., Кипайкин В.А., Скрипец Н.В. О системе эпидемиологической безопасности в областном консультативно-диагностическом центре. // *Инфекция и иммунитет.* – 2017. – № 5. – С. 113. eLIBRARY ID: 35379622
 - view. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(7):617-629. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1487293>.
 20. Prendergast C, Papenburg J. Rapid antigen-based testing for respiratory syncytial virus: moving diagnostics from bench to bedside? *Future Microbiol.* 2013;8(4):435-44. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.9>.
 21. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778-785. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
 22. Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, et al. An Outbreak of Human Coronavirus OC43 Infection and Serological Cross-reactivity with SARS Coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17(6):330-6. <https://doi.org/10.1155/2006/152612>.
 23. Infantino M, Grossi V, Lari B, Bambi R, Perri A, Manneschi M, et al. Diagnostic accuracy of an automated chemiluminescent immunoassay for anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: an Italian experience. // *Journal of Medical Virology.* – 2020. – V.92(9). – P. 1671-1675. <https://doi.org/10.1002/jmv.25932>.
 24. Burtsev D.V., Avanyan N.L., Kipajkin V.A., Skripec N.V. O sisteme jepidemiologicheskoy bezopasnosti v oblastnom konsul'tativno-diagnosticheskom centre. *Infekcija i immunitet.* 2017;5:113 (In Russ). eLIBRARY ID: 35379622

Информация об авторах

Перевезенцев Олег Александрович, к.м.н., ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-7070-3209. E-mail: PZPO@mail.ru.

Холодная Татьяна Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: tatiana_holodnaya@mail.ru.

Самсонов Андрей Евгеньевич, зав.учебной частью персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: drsamsonov@bk.ru.

Бурцев Дмитрий Владимирович, д.м.н., доцент, зав. кафедрой персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dr.burtsev@mail.ru.

Вклад авторов

Перевезенцев Олег Александрович — написание и коррекция текста.

Холодная Татьяна Олеговна — обзор научного материала.

Самсонов Андрей Евгеньевич — поиск научного материала.

Бурцев Дмитрий Владимирович — научное консультирование.

Получено / Received: 20.05.2020

Принято к печати / Accepted: 15.08.2020

Information about the authors

Oleg A. Perevesentsev, Cand. Sci. (Med.), assist.of department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-7070-3209. E-mail: PZPO@mail.ru.

Tatjana O. Cholodnaja, Cand. Sci. (Med.), assist.of department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: tatiana_holodnaya@mail.ru.

Andrei E.Samsonov, head of the educational department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: drsamsonov@bk.ru.

Dmitrii V. Burtsev, Dr. Sci. (Med.), Docent, head of department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dr.burtsev@mail.ru.

Authors contribution

Oleg A. Perevesentsev — writing and correction the article.

Tatjana O. Cholodnaj — review of science materials.

Andrei E. Samsonov — research of science materials.

Dmitrii V. Burtsev — science consulting.

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.24-089.87-037:616.921.5:616.2-002.6

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-34-49

Новый способ этиопатогенетического лечения больных гриппом

Ю.М. Амбалов¹, Д.В. Сизякин², Д.В. Донцов¹, А.А. Курдин¹, А.П. Коваленко¹,
М.А. Пройдаков¹, Н.И. Мамедова¹, Д.С. Рязанова¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: разработать эффективный и безопасный способ этиопатогенетического лечения больных гриппом, направленный на повышение эффективности существующего стандартного лечения с использованием противовирусного препарата озельтамивира. **Материалы и методы:** под наблюдение было взято 150 больных с верифицированным диагнозом гриппа. Все участники исследования методом рандомизации были разделены на две группы ($n_1 = 77$, $n_2 = 73$), имевшие равнозначные исходные клинико-лабораторные характеристики. Пациенты первой группы получали стандартную противовирусную терапию с использованием озельтамивира. Больные второй группы дополнительно к озельтамивиру получали водный раствор регидрона в течение 5 дней. Всем пациентам было выполнено определение кислотности слизистой ротоглотки непосредственно перед началом противовирусной терапии и сразу после ее завершения. **Результаты:** у пациентов, дополнительно получавших регидрон, отмечалось более быстрое нивелирование основных симптомов гриппа и снижение частоты его осложнений в сравнении с лицами, получавшими только стандартное лечение. **Выводы:** разработанный способ этиопатогенетического лечения больных гриппом характеризуется доказанным уровнем эффективности, что связано с корригирующим воздействием регидрона на кислотно-щелочное равновесие слизистых оболочек дыхательных путей. Полученные данные свидетельствуют не только об абсолютной научной новизне разработанного способа, но и о его прикладной значимости для практического здравоохранения.

Ключевые слова: грипп, кислотность дыхательных путей, коррекция.

Для цитирования: Амбалов Ю.М., Сизякин Д.В., Донцов Д.В., Курдин А.А., Коваленко А.П., Пройдаков М.А., Мамедова Н.И., Рязанова Д.С. Новый способ этиопатогенетического лечения больных гриппом. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):34-39. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-34-39.

Контактное лицо: Алексей Александрович Курдин, kurdin13@rambler.ru.

A new method of etiopathogenetic treatment of patients with influenza

Yu.M. Ambalov¹, D.V. Sizyakin², D.V. Dontsov¹, A.A. Kurdin¹, A.P. Kovalenko¹,
M.A. Proydakov¹, N.I. Mamedova¹, D.S. Ryazanova¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²City Hospital № 1 named after N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia

Purpose: to develop an effective and safe method for the etiopathogenetic treatment of influenza patients, aimed at increasing the effectiveness of the existing standard treatment using the antiviral drug oseltamivir. **Materials and methods:** 150 patients with a verified diagnosis of influenza were taken under observation. All of the participants were divided by randomization into two groups ($n_1 = 77$, $n_2 = 73$) which had the same initial clinical and laboratory characteristics. I group's patients received standard antiviral therapy using oseltamivir. Patients of the II group at the same time as oseltamivir additionally received an aqueous solution of rehydron for 5 days. All patients underwent determination of the acidity of the mucous membrane of the oropharynx immediately before the start of antiviral therapy and immediately after its completion. **Results:** patients additionally receiving rehydron had a more rapid leveling of the main symptoms of influenza and a decrease in the frequency of its complications compared with people who received only standard treatment. **Conclusions:** the developed method of etiopathogenetic treatment of patients with influenza is characterized by a proven level of effectiveness, which is associated with the corrective effect of rehydron on the acid-base balance of the mucous membranes of the respiratory tract. The data obtained in the course of the study indicate not only the absolute scientific novelty of the developed method, but also its applied significance for practical public health.

Key words: influenza, airway acidity, correction.

For citation: Ambalov Yu.M., Sizyakin D.V., Dontsov D.V., Kurdin A.A., Kovalenko A.P., Proydakov M.A., Mamedova N.I., Ryzanova D.S. A new method of etiopathogenetic treatment of patients with influenza. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):34-39. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-34-39.

Corresponding author: Alexey A. Kurdin, kurdin13@rambler.ru.

Введение

Несмотря на существенные достижения современной медицины в этиотропной терапии гриппа и разработки новых эффективных противовирусных препаратов, лечение этого широко распространенного инфекционного заболевания по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения [1, 2].

Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно гриппом болеет порядка 350 – 500 миллионов человек, причем у 3 – 5 миллионов из них инфекция характеризуется тяжелым течением с высокими показателями смертности не только среди пациентов, относящихся к так называемой «группе риска», но и среди лиц трудоспособного возраста, не имеющих выраженного коморбидного фона [3, 4]. Прогностически неблагоприятные осложнения гриппа со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем по-прежнему чаще отмечаются у лиц старше 65 лет, детей первых пяти лет жизни, беременных и пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями [5].

В конце XX в. в ряде мультицентровых исследований была доказана клиническая эффективность в лечении больных гриппом нового класса противовирусных препаратов, получивших название ингибиторы нейраминидазы [6]. Единственной лекарственной формой этой группы химических соединений, разработанной для перорального приема, остается до настоящего времени озельтамивир. Данный фармакологический препарат активен в отношении вирусов гриппа типа А и В, причем его максимальный эффект отмечается при приеме в первые 48 часов от начала заболевания, что проявляется в доказанном уменьшении продолжительности и степени выраженности таких симптомов, как заложенность носа, боль в горле, кашель; озноб, лихорадка, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо [7, 8].

К сожалению, в последние годы отмечается появление штаммов вируса гриппа, резистентных к озельтамивиру, что вынуждает исследователей осуществлять поиск новых схем терапии, направленных на повышение эффективности уже имеющихся противовирусных препаратов [9].

С этой целью сотрудники кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на протяжении продолжительного периода времени детально изучают различные патогенетические аспекты гриппа. В ходе проведенных исследований было установлено, что повышение уровня кислотности слизистых дыхательных путей у больных гриппом оказывает потенцирующее воздействие на способность возбудителя этого заболевания к репликации [10]. Полученные результаты в полной мере согласуются и с имеющимися литературными данными. Так, еще в 1984 г. профессором А.М. Чернухом с

соавт. [11] было замечено, что изменение кислотно-основного состояния человеческого организма оказывает модулирующее влияние на функциональную активность клеток иммунной системы, прежде всего, лимфоцитов и нейтрофилов. Причем снижение уровня pH слизистых оболочек дыхательных путей способствует угнетению процессов активации, пролиферации и дифференцировки клеток лимфоидного ряда, выполняющих, как известно, основную функциональную нагрузку в борьбе с вирусными инфекциями.

Установленный патогенетический феномен лег в основу разработанного «Способа прогноза бактериальных осложнений гриппа и других ОРВИ» авторов Амбалова Ю.М., Донцова Д.В., Курдина А.А., Коваленко А.П., Усаткина А.В., Рязановой Д.С., Пройдакова М.А., Мамедовой Н.И., Попова А.П., Патент Российской Федерации №2708387. Следующим логическим шагом проведенных исследований представлялось модифицировать на основе полученных данных стандартную противовирусную терапию больных гриппом.

Цель исследования — разработать новый способ этиопатогенетического лечения больных гриппом, направленный на повышение эффективности существующего стандартного лечения с использованием противовирусного препарата озельтамивира.

Материалы и методы

Для реализации поставленных задач в исследование первоначально было включено 172 больных гриппом, которые в период с 2017 по 2020 гг. находились на стационарном и / или амбулаторном лечении в инфекционном отделении № 5 МБУЗ «Городская больница № 1 имени Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», являющимся клинической базой кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также в инфекционном отделении МБУЗ Кашарского района Ростовской области «Центральная районная больница».

Необходимыми условиями включения больных гриппом в исследование были:

1) верифицированный диагноз гриппа путем выделения из мазков-отпечатков со слизистых носа и ротоглотки РНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);

2) письменное информированное согласие каждого пациента на обследование и лечение.

Критериями исключения участников из исследования являлись:

1) сопутствующее инфицирование ВИЧ и(или) вирусами гепатита А, В, D, С (5 человек);

2) хронические заболевания со стороны органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем (8 человек);

- 3) аутоиммунные заболевания (3 человека);
- 4) психические заболевания либо психопатологические эпизоды в анамнезе (2 человека);
- 5) беременность и грудное вскармливание (4 человека).

Таким образом, окончательную выборку участников исследования составили 150 больных гриппом. Лиц мужского пола из них было 68,7 %. Возраст наблюдавшихся пациентов находился в пределах от 20 до 55 лет.

Все участники исследования по случайному признаку были рандомизированы на две группы, численностью 77 и 73 человека соответственно. Как и следовало ожидать, исходные клинико-лабораторные характеристики пациентов обеих групп не имели между собой статистически значимых различий (во всех случаях $p > 0,05$).

В первой (контрольной) группе ($n = 77$) больные гриппом получали стандартную противовирусную терапию с использованием озельтамивира по 75 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5 дней. Больные второй (опытной) группы помимо озельтамивира, назначавшегося также в стандартной дозировке, дополнительно получали ежедневно регидрон в виде водного раствора 3,5

г (59,9 ммоль) натрия хлорида (NaCl), 2,5 г (33,5 ммоль) калия хлорида (KCl), 2,9 г (9,9 ммоль) натрия цитрата ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) и 2,9 г (9,9 ммоль) декстрозы ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$), разведенные в 1 литре свежеекипяченной охлажденной питьевой воды, принимавшегося по 100 мл каждый час на протяжении 10-15 часов в течение 5 дней.

Помимо этого у всех участников исследования ($n = 150$) было выполнено определение pH слизистой ротоглотки по методу С.В. Федоровича (1974) с использованием pH-метра «Extech-pH110». pH-метрию проводили дважды: непосредственно перед началом противовирусной терапии больных гриппом и сразу после ее завершения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием электронной программы Microsoft Excel 2007-2020, БИОСТАТ 4.03. Для выявления межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Проверку нормальности распределения показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Уровень ассо-

Таблица / Table 1

Сравнительный анализ клинических показателей больных гриппом I и II групп
Comparative analysis of clinical parameters of patients with influenza of the I and II groups

Показатель / Parameter		Группа I I group (n = 77)	Группа II II group (n = 73)	p
Возраст ≤ 40 лет / Age ≤ 40 years		58,4 $\pm$ 5,6 %	56,2 $\pm$ 5,8 %	> 0,05
Мужской пол / Male gender		68,8 $\pm$ 5,3 %	68,5 $\pm$ 5,4 %	> 0,05
Оценка тяжести болезни на момент обращения к врачу / Assessment of the severity of the disease at the time of going to the doctor	Тяжелая / Severe	20,8 $\pm$ 4,6 %	23,3 $\pm$ 4,9 %	> 0,05
	Средней тяжести / Moderate	79,2 $\pm$ 4,6%	76,7 $\pm$ 4,9 %	> 0,05
Показатель pH слизистой ротоглотки (до лечения) / The pH of the oropharynx mucosa (before treatment)		4,81 $\pm$ 0,03	4,86 $\pm$ 0,03	> 0,05
Показатель pH слизистой ротоглотки (после окончания лечения) / The pH of the oropharynx mucosa (after treatment)		5,42 $\pm$ 0,03	5,81 $\pm$ 0,02	< 0,001
Длительность лихорадки (в днях) / Duration of fever (in days)		4,4 $\pm$ 0,1	3,0 $\pm$ 0,1	< 0,001
Длительность катаральных явлений (без кашля) (в днях) / Duration of catarrhal events (without cough) (in days)		7,6 $\pm$ 0,1	5,4 $\pm$ 0,1	< 0,001
Частота развития бактериальной пневмонии / The incidence of bacterial pneumonia		11,7 $\pm$ 3,7 %	2,7 $\pm$ 1,9 %	< 0,05
Частота развития отита / The incidence of otitis media		10,4 $\pm$ 3,5 %	1,4 $\pm$ 1,4 %	< 0,05
Тяжесть состояния больного, оцененное при выписке из стационара / The severity of the patient's condition, assessed upon discharge from the hospital	Тяжелое / Severe	18,2 $\pm$ 4,4%	6,8 $\pm$ 2,9 %	< 0,05
	Средне-тяжелое / Moderate	81,8 $\pm$ 4,4 %	93,2 $\pm$ 2,9 %	< 0,05

циативной связи между показателями оценивали с помощью линейного коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты

Проведенное исследование позволило установить, что перед началом противовирусной терапии удельный вес пациентов, имевших тяжелое и среднетяжелое течение гриппа, оказался в обеих группах практически идентичным ($p > 0,05$), составив соответственно $20,8 \pm 4,6$ %, $79,2 \pm 4,6$ % в первой группе, и $23,3 \pm 4,9$ %, $76,7 \pm 4,9$ % во второй (табл. 1).

К моменту окончания проводимого лечения относительное число больных с тяжелым течением гриппа в группе пациентов, получавших только стандартную противовирусную терапию, оказалось достоверно выше, нежели у лиц, получавших дополнительно с озельтамивиром регидрон ($18,2 \pm 4,4$ % и $6,8 \pm 2,9$ % соответственно, $p < 0,05$).

Клинически это проявлялось статистически значимым сокращением в опытной группе в сравнении с контрольной продолжительности лихорадочного периода ($3,0 \pm 0,1$ дня и $4,4 \pm 0,1$ дня соответственно, $p < 0,001$) и катаральных симптомов ($5,4 \pm 0,1$ дня и $7,6 \pm 0,1$ дня соответственно, $p < 0,001$). Более того, в группе пациентов, получавших дополнительно регидрон, значительно реже, чем у больных, получавших только озельтамивир, ($p < 0,05$) регистрировались такие характерные для гриппа осложнения, как вторичная бактериальная пневмония ($2,7 \pm 1,9$ % и $11,7 \pm 3,7$ % соответственно, $p < 0,05$) и отит ($1,4 \pm 1,4$ % и $10,4 \pm 3,5$ % соответственно, $p < 0,05$) (см. табл. 1).

Результаты проведенного исследования были связаны с возможным корригирующим воздействием натрия цитрата, входящего в состав регидрона, на уровень кислотности слизистых оболочек дыхательных путей больных гриппом. Для объективной оценки данного предположения у наблюдавшихся пациентов I и II групп была выполнена рН-метрия слизистой ротоглотки. Стоит отметить, что исходный показатель рН слизистой ротоглотки, определяемый у больных гриппом непосредственно перед проводимым лечением, не имел у пациентов I и во II групп статистически значимых отличий, составив соответственно $4,81 \pm 0,03$ и $4,86 \pm 0,03$ ($p > 0,05$) (табл. 2).

Проведенный сравнительный анализ показал, что средний показатель рН слизистой ротоглотки, исследованный у пациентов после завершения терапии, составил в I группе $5,42 \pm 0,03$, что оказалось достоверно ниже, чем у лиц II группы — $5,81 \pm 0,02$ (см. табл. 2). Полученные данные подтверждают предположение о том, что дополнительное использование регидрона в качестве регулятора кислотно-щелочного равновесия позволяет уменьшить у больных гриппом кислотность слизистых оболочек дыхательных путей и воздействовать тем самым на основные этиопатогенетические аспекты этого заболевания.

На основе результатов выполненного исследования был разработан способ этиопатогенетического лечения больных гриппом (Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Курдин А.А., Коваленко А.П., Усаткин А.В., Рязанова Д.С., Попов А.П. Способ этиопатогенетического лечения больных гриппом: Пат. Российская Федерация 2721876, МПК А61К39/00(2006.01), А61К33/14(2006.01), А61Р319/00(2006.01). — № 2019135129/19; заявл. 31.10.2019; опубл. 25.05.2020. Бюл. № 15).

Стоит при этом отметить, что наряду с очевидной клинической эффективностью предложенного способа каких-либо нежелательных явлений при его применении у наблюдавшихся нами пациентов зафиксировано не было.

Обсуждение

Основной целью современной противовирусной терапии больных гриппом является прекращение репликации вируса и его полная элиминация из организма. Однако в последние годы отмечается неуклонный рост числа устойчивых к существующим противовирусным препаратам штаммов вируса гриппа, что и послужило основным побудительным мотивом к выполнению настоящего исследования [1].

Патогенетической основой выполненной работы явились научные данные, свидетельствующие о том, что повышение уровня кислотности слизистых дыхательных путей, развивающееся в месте основной репликации вируса гриппа, способствует подавлению киллерных свойств иммунокомпетентных клеток, в частности тканевых лимфоцитов, обеспечивающих, как известно, сни-

Таблица / Table 2

Сравнительный анализ показателей рН слизистой ротоглотки больных гриппом I и II групп *Comparative analysis of the pH of the mucous membrane of the oropharynx of patients with influenza of the I and II groups*

Показатель / Parameter	Группа I I group (n = 77)	Группа II II group (n = 73)	p
Показатель рН слизистой ротоглотки (до лечения) / The pH of the mucous membrane of the oropharynx (before treatment)	$4,81 \pm 0,03$	$4,86 \pm 0,03$	$> 0,05$
Показатель рН слизистой ротоглотки (после окончания лечения) / The pH of the mucous membrane of the oropharynx (after treatment)	$5,42 \pm 0,03$	$5,81 \pm 0,02$	$< 0,001$

жение репродуктивной активности возбудителя в эпителиальных клетках [10, 11].

С целью уменьшения у больных гриппом кислотности слизистых оболочек дыхательных путей был использован отечественный лекарственный препарат «Регидрон», который назначался пациентам в сочетании с рекомендуемым ВОЗ противовирусным средством «Озельтамивир». В состав регидрона помимо хлористых натрия и калия входят, как известно, цитрат натрия, являющийся регулятором кислотно-щелочного баланса, и декстроза, способствующая абсорбции электролитов и корректному тем самым метаболического ацидоза. Более того, регидрон сам по себе обладает слабощелочными свойствами, имея рН равный 8,2. Стоит отметить, что при лечении гриппа этот препарат ранее не применялся.

В ходе проведенного исследования было установлено, что назначаемая больным гриппом вышеуказанная комбинация лекарственных препаратов способствует повышению эффективности стандартной противовирусной терапии, о чем свидетельствует более быстрое нивелирование основных симптомов и снижение частоты осложнений этого заболевания.

Выводы

Разработанный способ этиопатогенетического лечения больных гриппом, заключающийся в одновременном приеме противовирусного препарата озельтамивира (75 мг два раза в день перорально в течение 5 дней) и водного раствора регидрона (100 мл перорально каждый час на протяжении 10 – 15 часов в течение 5 дней), характеризуется доказанным уровнем клинической эффективности и безопасности.

Техническим результатом разработанного изобретения является усиление противовирусной активности озельтамивира путем его сочетанного применения с препаратом, оказывающим корректирующее воздействие на уровень кислотности слизистых оболочек дыхательных путей регидроном.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kudaeva F, Speechley M, Klar N, Schieir O, Bartlett S.J., et al. Association of Arthritis Onset with Influenza: Analysis of the Canadian Early Inflammatory Arthritis Cohort. // *ACR Open Rheumatol.* – 2019. – V.1(1). – P. 63-69. <https://doi.org/10.1002/acr2.1009>
2. Brooke-Pearce F, Demertzi E. Introduction of Cobas Liat Influenza A/B for rapid point-of-care diagnosis of influenza infection in an acute trust. // *J. Infect. Prev.* – 2019. – V. 20(6). – P. 297-300. <https://doi.org/10.1177/1757177419853342>
3. Sawada S., Okutani F, Kobayashi T. Comprehensive Detection of Respiratory Bacterial and Viral Pathogens in the Middle Ear Fluid and Nasopharynx of Pediatric Patients With Acute Otitis Media. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2019. – V. 38(12). – P. 1199-1203. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002486>
4. Ilyushina N.A., Komatsu T.E., Ince W.L., Donaldson E.F., Lee N., et al. Influenza A virus hemagglutinin mutations associated with use of neuraminidase inhibitors correlate with decreased inhibition by anti-influenza antibodies. // *Virology*. – 2019. – V. 16(1). – P. 149. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1258-X>
5. Schoen K., Horvat N., Guerreiro N.F., de Castro I., de Giassi K.S. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. // *BMC Infectious Diseases.* – 2019. – V. 19(1). – P. 964. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4592-0>
6. Charbonneau D.H., James L.N. FluView and FluNet: Tools for Influenza Activity and Surveillance. // *Medical Reference Services Quarterly.* – 2019. – V. 38(4). – P. 358-368. <https://doi.org/10.1080/02763869.2019.1657734>
7. Kain T., Fowler R. Preparing intensive care for the next pandemic influenza. // *Critical Care.* – 2019. – V. 23(1). – P. 337. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2616-1>
8. Hartmann W., Brunn M.L., Stetter N., Gagliani N., Muscate F., et al. Helminth Infections Suppress the Efficacy of Vaccination against Seasonal Influenza. // *Cell. Rep.* – 2019. – V. 29(8). – P. 2243-2256. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.051>
9. Mahowald M., Shahan B., Forbes D. Respiratory Conditions: Lower Respiratory Tract Infections. // *FP Essent.* – 2019. – Vol. 486. – P. 19-25. PMID: 31710454.

REFERENCES

1. Kudaeva F, Speechley M, Klar N, Schieir O, Bartlett SJ, et al. Association of Arthritis Onset with Influenza: Analysis of the Canadian Early Inflammatory Arthritis Cohort. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(1):63-69. <https://doi.org/10.1002/acr2.1009>. eCollection 2019 Mar.
2. Brooke-Pearce F, Demertzi E. Introduction of Cobas Liat Influenza A/B for rapid point-of-care diagnosis of influenza infection in an acute trust. *J. Infect. Prev.* 2019;20(6):297-300. <https://doi.org/10.1177/1757177419853342>
3. Sawada S, Okutani F, Kobayashi T. Comprehensive Detection of Respiratory Bacterial and Viral Pathogens in the Middle Ear Fluid and Nasopharynx of Pediatric Patients With Acute Otitis Media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019;38(12):1199-1203. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002486>
4. Ilyushina NA, Komatsu TE, Ince WL, Donaldson EF, Lee N, et al. Influenza A virus hemagglutinin mutations associated with use of neuraminidase inhibitors correlate with decreased inhibition by anti-influenza antibodies. *Virology*. 2019;16(1):149. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1258-X>
5. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infectious Diseases.* 2019;19(1):964. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4592-0>
6. Charbonneau DH, James LN. FluView and FluNet: Tools for Influenza Activity and Surveillance. *Medical Reference Services Quarterly.* 2019;38(4):358-368. <https://doi.org/10.1080/02763869.2019.1657734>
7. Kain T, Fowler R. Preparing intensive care for the next pandemic influenza. *Critical Care.* 2019;23(1):337. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2616-1>
8. Hartmann W, Brunn ML, Stetter N, Gagliani N, Muscate F, et al. Helminth Infections Suppress the Efficacy of Vaccination against Seasonal Influenza. *Cell. Rep.* 2019;29(8):2243-2256. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.051>
9. Mahowald M., Shahan B., Forbes D. Respiratory Conditions: Lower Respiratory Tract Infections. *FP Essent.* 2019;486:19-25. PMID: 31710454.

10. Курдин А.А., Амбалов Ю.М., Коваленко А.П., Пшеничная Н.Ю., Донцов Д.В. и др. Клинико-патогенетическая роль снижения pH кожи и полиморфизмов генов INFL3 и INFL4 у больных гриппом и другими ОРВИ // *Инфекционные болезни*. – 2017. – Т. 15, №S1. – С. 151-152. eLIBRARY ID: 34869920
11. Чернух А.М. *Микроциркуляция*. – М.: Медицина, 1984.

10. Kurdin A.A., Ambalov Yu.M., Kovalenko A.P., Pshenichnaya N.U., Dontsov D.V., et al. Clinical and pathogenetic role of reducing skin pH and polymorphisms of the INFL3 and INFL4 genes in patients with influenza and other acute respiratory viral infections. *Infektsionnyye bolezni*. 2017;15(S1):151-152. (in Russ.) eLIBRARY ID: 34869920
11. Chernukh A.M. *Microcirculation*. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russ.)

Информация об авторах

Юрий Михайлович Амбалов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Дмитрий Владимирович Сизякин, Заслуженный Врач Российской Федерации, д.м.н., профессор, главный врач, Городская больница №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: center@gb-1.ru.

Денис Владимирович Донцов, д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-4938-2962 E-mail: d_dontcov@mail.ru.

Алексей Александрович Курдин, аспирант кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: kurdin13@rambler.ru.

Анна Петровна Коваленко, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Михаил Андреевич Пройдаков, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Нонна Ильясовна Мамедова, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Дарья Сергеевна Рязанова, староста студенческого кружка кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Вклад авторов

Ю.М. Амбалов — разработка дизайна исследования;
Д.В. Сизякин — получение и анализ данных;
Д.В. Донцов — получение и анализ данных, написание текста рукописи;
А.А. Курдин — получение и анализ данных;
А.П. Коваленко — обзор публикаций по теме статьи;
М.А. Пройдаков — обзор публикаций по теме статьи;
Н.И. Мамедова — обзор публикаций по теме статьи;
Д.С. Рязанова — обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Yury M. Ambalov, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the department of infectious diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Dmitry V. Sizyakin, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), professor, chief physician, City Hospital №1 named after N.A. Semashko of the city of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: center@gb-1.ru.

Denis V. Dontsov, Dr. Sci. (Med.), associate professor, professor of the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-4938-2962 E-mail: d_dontcov@mail.ru.

Alexey A. Kurdin, postgraduate student, Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: kurdin13@rambler.ru.

Anna P. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the department of infectious diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Mikhail A. Proydakov, Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the department of infectious diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Nonna I. Mamedova, Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the department of infectious diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Daria S. Ryazanova, head of the student group at the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Authors contribution

Yu.M. Ambalov — research design development;
D.V. Sizyakin — receiving and analyzing data;
D.V. Dontsov — receiving and analyzing data, writing manuscript text;
A.A. Kurdin — receiving and analyzing data;
A.P. Kovalenko — review of publications on the topic of the article;
M.A. Proydakov — review of publications on the topic of the article;
N.I. Mamedova — review of publications on the topic of the article;
D.S. Ryazanova — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 16.06.2020

Принято к печати / Accepted: 29.06.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.127-005.8-002:616.24-036.12

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-40-47

Провоспалительные цитокины у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких

А.В. Наумов¹, Т.В. Прокофьева¹, О.С. Полунина¹, Л.В. Сароянц², Е.А. Полунина¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Научно-исследовательский институт по изучению лепры, Астрахань, Россия

Цель: изучить и проанализировать сыровоточный уровень интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. **Материалы и методы:** всего обследовано 85 человек: 28 больных инфарктом миокарда, 37 больных коморбидной патологией (инфаркт миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких) и 20 соматически здоровых добровольца в качестве группы контроля. Определение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты: в группе больных инфарктом миокарда и у больных коморбидной патологией выявлено статистически значимое повышение уровня изучаемых цитокинов по сравнению с группой контроля. Самые высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 определялись в группе больных с коморбидной патологией. Установлено, что ИЛ-6 является независимым маркером повышенного риска инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, а увеличение его концентрации позже 12 часов от момента поступления связано с риском будущей сердечно-сосудистой смерти или повторного инфаркта миокарда. **Заключение:** анализ динамики уровня ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 обладает высокой прогностической значимостью как у больных с инфарктом миокарда, так и у больных с коморбидной патологией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, коморбидная патология, цитокины, интерлейкины.

Для цитирования: Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Провоспалительные цитокины у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):40-47. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-40-47.

Контактное лицо: Татьяна Васильевна Прокофьева, prokofeva-73@inbox.ru.

Proinflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease

A.V. Naumov¹, T.V. Prokofiev¹, O.S. Polunina¹, L.V. Saroyants², E.A. Polunina¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Scientific research Institute for the study of leprosy, Astrakhan, Russia

Objective: To study and analyze serum levels of interleukins (IL): IL-1 β , IL-2 and IL-6 in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods:** In 85 people were examined: 28 patients with myocardial infarction, 37 patients with comorbid pathology (myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease) and 20 somatically healthy volunteers as a control group. Determination of IL-1 β , IL-2 and IL-6 levels was basing on enzyme immunoassay.

Results: The median and inter-percentile range of IL-1 β , IL-2 and IL-6 in the donors did not differ significantly from the data of the manufacturer. In the group of patients with myocardial infarction and in patients with comorbid pathology a statistically significant increase in the level of median and inter-percentile range of cytokines was revealing compared with the control group. The highest levels of IL-1 β , IL-2 and IL-6 were detecting in the group of patients with comorbid pathology. IL-6 was found to be an independent marker of increased risk of STEMI and an increase in its concentration later than 12 hours after hospitalization is associated with the risk of future cardiovascular death or new myocardial infarction. **Conclusion:** Analysis of the dynamics of the level of IL-1 β , IL-2 and IL-6 has a high prognostic value in patients with myocardial infarction and in patients with comorbid pathology.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, comorbid pathology; cytokines, interleukins.

For citation: Naumov A.V., Prokofiev T.V., Polunina O.S., Saroyants L.V., Polunina E.A. Proinflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):40-47. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-40-47.

Corresponding author: Tatyana V. Prokofieva, prokofeva-73@inbox.ru.

Введение

В последние десятилетия коморбидный больной встречается на приеме у врача чаще, чем больной с монозаболеванием. Одним из заболеваний, для которых коморбидность является чрезвычайно характерной, является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Многочисленные исследования показали, что коморбидные хронические состояния встречаются чаще у пациентов с ХОБЛ, чем у субъектов без ХОБЛ, и способствуют неблагоприятным клиническим исходам у этих пациентов [1]. ХОБЛ по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет течение абсолютного большинства известных на сегодня заболеваний. Доказано, что частота сопутствующих заболеваний не зависит от степени ограничения воздушного потока при ХОБЛ, а встречается по всему спектру тяжести болезни [2].

Учитывая, что ХОБЛ и некоторые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) примерно одинаково распространены и имеют одинаковые факторы риска, эти заболевания часто наблюдаются у одного и того же человека. Более 70 % людей в возрасте старше 65 лет имеют коморбидные заболевания, и в значительной части случаев, по крайней мере, одно из заболеваний имеет сердечно-сосудистую природу [2, 3].

Нередко первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с ХОБЛ является инфаркт миокарда (ИМ). Диагностика этого грозного состояния может задерживаться или вообще пропускаться в силу атипичности клиники. В нескольких исследованиях сообщалось, что пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ с большей вероятностью будут иметь одышку, атипичные боли в груди и учащенное сердцебиение [4]. Исследование пациентов с ХОБЛ показало наличие перенесенного ИМ на электрокардиограмме у 27 %, но у большинства (70 %) данный факт не был задокументирован в истории болезни [5].

Среди пациентов с ХОБЛ сосуществующие ССЗ неизменно связаны с более высокими показателями госпитализации, внутрибольничной смертности и повторной госпитализации в течение 30 дней, а также с увеличением продолжительности пребывания в стационаре [6]. Кроме того, наличие ССЗ повышает риск и продолжительность частых обострений ХОБЛ, а возникновение обострений ХОБЛ, в свою очередь, увеличивает риск последующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССЗ [7]. ССЗ не только входят в число наиболее распространенных сопутствующих заболеваний при ХОБЛ, но также связаны с повышенным риском смерти [8].

Пациенты с ХОБЛ подвержены длительной или периферической гипоксии, которая может вызывать ишемию и ИМ. Известно, что гипоксия вызывает усиление системного воспаления, окислительного стресса, образование пенистых клеток и повышенную регуляцию молекул клеточной адгезии в эндотелиальных клетках, которые могут способствовать прогрессированию атеросклероза и, следовательно, развитию ССЗ [9].

Общим патогенетическим фактором, связывающим ХОБЛ и повышенный риск развития ССЗ, является хроническое воспаление. Недавно было высказано предположение, что обострения ХОБЛ и связанный с ними при-

ток нейтрофилов могут быть пусковыми механизмами для острых коронарных событий [10]. Инфекционные агенты приводят к воспалению в трахеобронхиальном дереве с активизацией, клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Немаловажная роль в процессе воспаления отводится цитокиновой активации. Воспалительный каскад высвобождает медиаторы воспаления, такие как интерлейкины и хемокины, которые рекрутируют и активируют иммунные клетки. Воспалительные цитокины, продуцируемые Т-клетками и макрофагами при обострении, включая IL-1 β , IL-2, IFN- γ , IL-6, TNF- α и др., влияют на функцию эндотелия, повышая его проницаемость. Активация IL-6 и фибриногена приводит к усиленной коагуляции [11]. Параллельно с формированием местного воспаления возникает системное воспаление, которое вместе с гипоксией приводит к повреждению сосудистой стенки с акселерацией процессов атерогенеза.

Таким образом, респираторно-кардиальная коморбидность у больных с ХОБЛ представляет собой серьезную диагностическую и терапевтическую проблему, в решении которой существенную роль может оказать понимание различных патофизиологических механизмов взаимоотношения ХОБЛ и ССЗ, включая и оценку цитокинового профиля. Это будет способствовать предотвращению осложнений и улучшению прогноза заболеваний.

Цель исследования — изучить и проанализировать сывороточный уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6) у больных ИМ на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели было обследовано 65 больных ИМ, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении регионального сосудистого центра ГБУЗ АО Александрo-Мариинской областной клинической больницы (г. Астрахань) в 2018 – 2019 гг. В зависимости от наличия ХОБЛ эти больные были разделены на две группы: больные ИМ (n = 28) и больные с коморбидной патологией ИМ+ХОБЛ (n = 37). В группу сравнения вошли 20 соматически здоровых лиц. Средний возраст обследованных составил 54,8 $\pm$ 2,4 года.

Диагностика и лечение острого ИМ осуществлялись в соответствии с утвержденными стандартами. Каждая из групп больных была разделена на группы с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема ST (ИМбпST).

Диагноз ХОБЛ больным был выставлен до госпитализации по поводу ИМ на основе Клинических рекомендаций «GOLD» (2019). Все больные имели II–III степени тяжести ХОБЛ. Средняя продолжительность ХОБЛ составила 16,7 [3; 23] лет. Анамнез курения имелся у всех пациентов.

Критериями исключения из исследования стало наличие таких хронических соматических заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарного диабета, хронических болезней почек, онкологических и психических заболеваний.

Группа контроля сформирована из лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани в 2018 – 2019 гг., согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации

определенных групп взрослого населения». Группа контроля была сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными.

Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 15 сентября 2016, протокол №1). От каждого участника исследования получено письменное информированное согласие на участие.

Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител с использованием наборов реагентов «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-2-ИФА -БЕСТ» и «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия), микропланшетный фотометр «Invitrologic» (Россия), промыватель планшет «StatFax 2600» (США) и шейкер-встряхиватель «ST-3 SkyLine» (Латвия).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 11,0 (StatSoft, Inc.). С учетом того, что распределение признаков было отличным от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и интерпроцентильные размахи (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения количественных признаков между двумя независимыми группами применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни, при количестве групп более трех — критерий Краскела-Уоллиса. Наличие и силу связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У всех больных с ИМ, независимо от наличия или отсутствия ХОБЛ, уровни всех изученных цитокинов были достоверно выше, чем в группе контроля (рисунок 1). При внутригрупповом сравнении достоверные различия определялись только в уровнях ИЛ-6. У больных с комор-

бидной патологией (ИМ+ХОБЛ) этот показатель был достоверно выше, чем в группе с ИМ ($p < 0,05$).

В настоящем исследовании также было выявлено статистически значимое повышение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-2 у больных ИМ по сравнению с группой контроля. Уровни этих интерлейкинов были повышены и у больных ИМ на фоне ХОБЛ, но различия в группах больных не были статистически значимы.

В связи с тем, что наиболее значимые межгрупповые различия при сравнении уровней цитокинов продемонстрировал ИЛ-6, представлялось целесообразным сопоставить его уровни у больных ИМ в зависимости от подтипа сегмента ST (рис. 2).

У больных с коморбидной патологией ИМпСТ отмечался достоверно более высокий уровень ИЛ-6 не только с группой больных ИМпСТ ($p < 0,05$), но с группами больных, у которых имелся ИМбпСТ ($p < 0,05$). Кроме того, в этой же группе по сравнению с группой ИМпСТ отмечалась тенденция к повышению уровня ИЛ-1 β ($p < 0,05$).

Была проанализирована взаимосвязь уровней цитокинов от времени начала заболевания (рис. 3).

Как видно из рис. 3, если ИМ был диагностирован в первые часы заболевания (до 12 часов), то уровни всех изученных цитокинов возрастали независимо от сопутствующей бронхолегочной патологии. Если же ИМ диагностировался в более поздние сроки, уровень ИЛ-6 заметно возрастал в группе коморбидных больных (ИМ+ХОБЛ) ($p < 0,01$). По всей видимости, на более поздних стадиях помимо повреждения миокарда у коморбидных больных за счет ХОБЛ нарастает левожелудочковая недостаточность.

Обсуждение

Высокий уровень циркулирующих в крови интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, выявленный в данной работе, подтверждается и рядом других исследователей, которые заявляют, что интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-18 отражают активность воспалительного процесса, а также могут являться предикторами острых форм ИБС при наличии атеросклеротических изменений в сосудах [12].

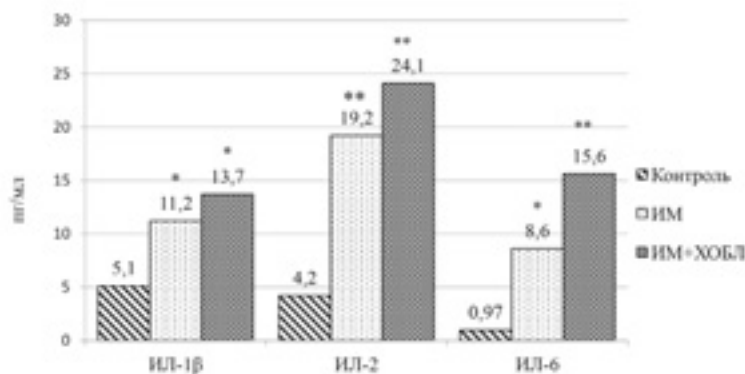


Рисунок 1. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 в обследуемых группах (пг/мл).

Примечание: * — статистически значимые различия с группой контроля (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$)

Figure 2. Levels of IL-1 β , IL-2, and IL-6 in the studied group.

Note: * — statistically significant differences with the control group (* — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$)

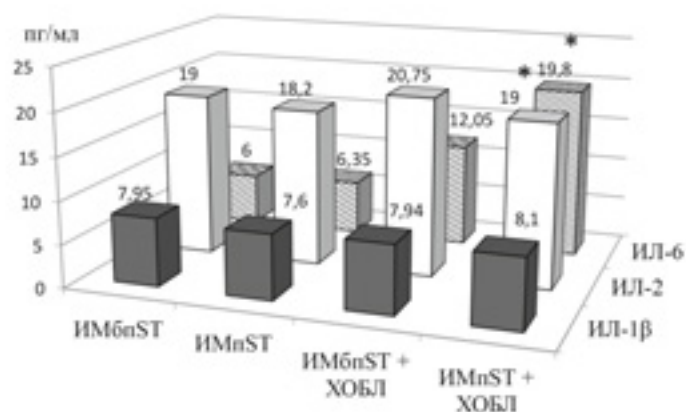


Рисунок 2. Значение уровня медианы ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6 в зависимости от подъёма сегмента ST при ИМ (пг/мл).

Примечание: * — статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,05$.

Figure 2. The value of the median IL-1β, IL-2, IL-6 for ST-elevation MI (pg/ml).

Note: * — statistically significant differences with the control group, $p < 0,05$.

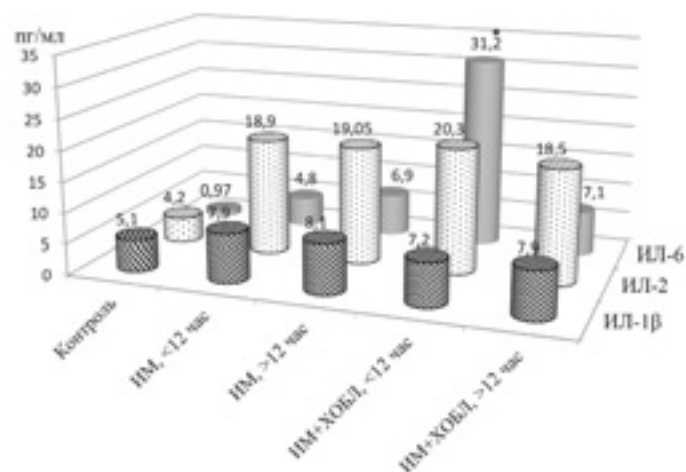


Рисунок 3. Значение уровня медианы ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6 в зависимости от времени начала заболевания (пг/мл).

Примечание: * — статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,05$.

Figure 3. The value of the median IL-1β, IL-2, IL-6 depend of the time from onset of the disease (pg/ml).

Note: * — statistically significant differences with the control group, $p < 0,05$.

Интерлейкин-1β является одним из ключевых медиаторов нейтрофильного воспаления дыхательных путей при ХОБЛ, и ряд авторов указывает на возможность использования его уровня в качестве маркера обострения ХОБЛ [13]. Поэтому нарушение коронарного кровотока в сочетании с нейтрофильным воспалением, по всей видимости, обуславливает наиболее высокие уровни ИЛ-1β в крови коморбидных больных.

Повышение концентрации ИЛ-2 у больных ИМ, выявленное в настоящем исследовании, согласуется с результатами ряда авторов. При этом данные в отношении концентрации ИЛ-2 у больных с сердечно-сосудистой патологией неоднозначны. Если в одних исследованиях уровень этого цитокина существенно не отличался от нормы у больных с ИБС [14], то в других исследованиях у больных со стабильной стенокардией уровень ИЛ-2 в

крови был существенно повышен [15]. Han SF и соавт. обнаружили, что концентрации в плазме цитокинов, продуцируемых Th1 (IFN-γ и IL-2), были значительно выше, чем концентрации, синтезированные Th2-лимфоцитами (IL-10) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией. Они также показали, что дисбаланс Th1/Th2 увеличивает цитотоксичность мононуклеарных клеток в отношении эндотелия сосудов, вызывая тем самым повреждение эндотелия у пациентов с ОКС [16]. Доказано, что Т-лимфоциты косвенно потенцируют фиброз через выработку ряда активных веществ и активацию фибробластов [17]. Поэтому выявленное повышение концентрации ИЛ-2 в группе коморбидных больных (ИМ+ХОБЛ) патогенетически значимо в развитии, а в последующем — в утяжелении сердечно-сосудистых па-

тологии на фоне ХОБЛ. Т-лимфоциты также обнаруживаются на каждом этапе развития атеросклеротической бляшки и составляют от 10 до 22 % от общего количества клеток в атероме. Повышенный уровень ИЛ-2 в группе больных с коморбидной патологией (ИМ+ХОБЛ), по-видимому, может отражать не только воспалительные реакции, имеющие системный характер, но и сопутствующую инфекционную составляющую.

ИЛ-6 играет особую роль в патогенезе атеросклероза, отражая тяжесть сердечно-сосудистой патологии. Риск ИМ увеличивался до 38 % с каждым квартилем увеличения базовых уровней ИЛ-6 [18].

Полученные в настоящем исследовании высокие уровни ИЛ-6 у больных с острым ИМ согласуются с рядом других исследований [19]. По всей видимости, статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 в группе больных с коморбидной патологией по сравнению с группой больных ИМ связано с изначально высокой концентрацией ИЛ-6 при ХОБЛ независимо от статуса курения [20].

Полученные данные о более высоком уровне ИЛ-6 в группе коморбидных больных с ИМпСТ подтверждаются результатами других исследователей, выявивших повышение уровней провоспалительных цитокинов у больных ИМпСТ [21]. Случаи осложненного течения ИМ на госпитальном периоде гораздо чаще регистрировались в группе коморбидных больных с ИМпСТ и у них зарегистрирован гораздо более высокий уровень госпитальной смертности, чем в группе без ХОБЛ. [22]. Ozdemir O. и соавт. продемонстрировали связь уровня ИЛ-6 с подъемом сегмента ST, заключая, что этот цитокин может рассматриваться как прогностический показатель сердечно-сосудистых событий [23].

В отношении уровня ИЛ-1β сообщаются неоднозначные результаты при подъеме сегмента ST. Так, Kilic T и соавт. [24] сообщили о повышенном уровне ИЛ-1β в плазме у больных ИМпСТ, в то время как L. Dizdarević-Hudić с соавт [25] отмечали, что только у двоих пациентов в каждой группе выявлялись определяемые концентрации ИЛ-1β. Однако это, по мнению авторов, было связано, скорее, с чувствительностью тест-системы.

Полученные данные о зависимости уровня ИЛ-6 от сроков госпитализации согласуются с результатами работы Groot H. E. с соавт. [26], продемонстрировавшими повышение уровня ИЛ-6 через 24 часа после поступления в три раза по сравнению с исходным уровнем, что, по их мнению, свидетельствует о большем размере инфаркта и снижении сердечной функции через 4 месяца. Нарастание уровня ИЛ-6 связано с неблагоприятными внутрибольничными исходами. Это подтверждается рядом исследований, где показано, что увеличение концентрации ИЛ-6 через 48 часов после поступления связано с риском будущей сердечно-сосудистой смерти или нового инфаркта миокарда [27]. Таким образом, увеличение концентрации ИЛ-6 при ИМ на фоне ХОБЛ в течение первых 48 часов является предиктором серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события.

Выводы:

1. Высокий уровень циркулирующих ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, выявленный в настоящем исследовании, отражает более выраженную системную воспалительную реакцию в группе коморбидных больных.
2. В оценке риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных ИМ на фоне ХОБЛ важное место занял ИЛ-6. Повышенный уровень ИЛ-6 ассоциируется не только с активностью воспалительного процесса и повышенного риска ИМ на фоне ХОБЛ, но и является чувствительным биомаркером ИМпСТ.
3. Полагая, что ИЛ-6 является потенциальной молекулой-мишенью для профилактики и улучшения течения ИМ, необходимо дополнительное изучение оценки влияния этого маркера на клинически значимые исходы ИМпСТ у больных с ХОБЛ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Divo M., Cote C., de Torres J.P., Casanova C., Marin J.M. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2012. – V. 186. – P. 155–161. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0034OC>
2. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V.P. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – V. 187. – P. 728–735. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>
3. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G.G., Wyke S. et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. // *Lancet*. – 2012. – V. 380. – P. 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
4. Andell P., Koul S., Martinsson A., Sundström J., Jernberg T. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease

REFERENCES

1. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:155–161. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0034OC>
2. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728–735. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt GG, Wyke S, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
4. Andell P, Koul S, Martinsson A, Sundström J, Jernberg T, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on mor-

- on morbidity and mortality after myocardial infarction. // *Open Heart*. – 2014. – 1:e000002. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2013-000002>
5. Brekke P.H., Omland T., Smith P., Soyseth V. Underdiagnoses of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. // *Respir Med*. – 2008. – V. 102. – P. 1243–1247. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.010>
 6. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? // *Ther. Respir. Dis*. – 2018. – V. 12. – P. 11–16. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
 7. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P.M. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a cohort analysis. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2018. – V. 198. P. 51–557. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>
 8. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Hubbard R.B., Wedzicha J.A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. // *Chest*. – 2010. – V. 137. – P. 1091–1097. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2029>
 9. Linden F., Domschke G., Erbel C., Akhavanpoor M., Katus H.A., Gleissner C.A. Inflammatory therapeutic targets in coronary atherosclerosis-from molecular biology to clinical application. // *Front Physiol*. – 2014. – V. 5. – P. 455. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00455>
 10. Van Eeden S., Leipsic J., Paul Man S.F., Sin D.D. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2012. – V. 186(1). – P. 11–16. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0455PP>
 11. Roversi S., Roversi P., Spadafora G., Rossi R., Fabbri L.M. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. // *Eur J Clin Invest*. – 2014. – V. 44. – P. 93–102. <https://doi.org/10.1111/eci.12181>
 12. Dinarello C.A. Interleukin 1b and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. // *Am.J.Clin. Nutr*. – 2006. 83. – V. 2. – P. 4447–455. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.447s>
 13. Chen B.B., Li Z.H., Gao S. Circulating miR-146a/b correlates with inflammatory cytokines in COPD and could predict the risk of acute exacerbation COPD. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – V. 97 (7). – P. e9820. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009820>
 14. Min X., Lu M., Tu S., Wang X., Pang S. et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease // *Biomed Research international*. – 2017. – 4013685. <https://doi.org/10.1155/2017/4013685>
 15. Simon A.D., Yazdani S., Wang W., Schwartz A., Rabbani L.E. Elevated plasma levels of interleukin-2 and soluble IL-2 receptor in ischemic heart disease // *Clin Cardiol*. – 2001. – V. 24. – № 3. – P. 253–256. <https://doi.org/10.1002/clc.4960240315>
 16. Han S.F., Li X.Y., Liu K.W., Wang L., Cui R. et al. Imbalance of T helper 1 cells/T helper 2 cells accelerated T-cell-mediated endothelium injury in patients with acute coronary syndromes. // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2008. – V. 36(12). – P. 1070–1073. PMID: 19134272 (in Chinese)
 17. Barczyk A., Pierzchała W., Kon O.M., Cosio B., Adcock I.M. et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2006. – V. 117. – № 11. – P. 1484–1492. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.013>
 18. Luc G., Bard J.M., Juhan-Vague I., Ferrieres J., Evans A. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: The PRIME study. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2003. – V. 23. – P. 1255–1261. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000079512.66448.1d>
 19. Shalenskova M.A., Mikhailova Z.D., Manyukova E.T., Basalgina T.A., Shishkina A.P. Levels of interleukins and melatonin in patients with acute coronary syndrome. *Meditsinskaya* morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart*. 2014;1:e000002. DOI:10.1136/openhrt-2013-000002
 5. Brekke P.H., Omland T., Smith P., Soyseth V. Underdiagnoses of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Respir Med*. 2008;102:1243–1247. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.010>
 6. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Respir. Dis*. 2018;12:11–16. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
 7. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a cohort analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:51–557. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>
 8. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137:1091–1097. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2029>
 9. Linden F, Domschke G, Erbel C, Akhavanpoor M, Katus HA, Gleissner CA. Inflammatory therapeutic targets in coronary atherosclerosis-from molecular biology to clinical application. *Front Physiol*. 2014;5:P. 455. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00455>
 10. Van Eeden S., Leipsic J., Paul Man S.F., Sin D.D. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):11–16. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0455PP>
 11. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:93–102. <https://doi.org/10.1111/eci.12181>
 12. Dinarello CA. Interleukin 1b and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am.J.Clin. Nutr*. 2006;83(2):4447–455. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.447s>
 13. Chen BB, Li ZH, Gao S. Circulating miR-146a/b correlates with inflammatory cytokines in COPD and could predict the risk of acute exacerbation COPD. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):e9820. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009820>
 14. Min X, Lu M, Tu S, Wang X, Pang S, et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease // *Biomed Research international*. 2017;2017:4013685. <https://doi.org/10.1155/2017/4013685>
 15. Simon AD, Yazdani S, Wang W, Schwartz A, Rabbani LE. Elevated plasma levels of interleukin-2 and soluble IL-2 receptor in ischemic heart disease. *Clin Cardiol*. 2001;24(3):253–256. <https://doi.org/10.1002/clc.4960240315>
 16. Han SF, Li XY, Liu KW, Wang L, Cui R, et al. Imbalance of T helper 1 cells/T helper 2 cells accelerated T-cell-mediated endothelium injury in patients with acute coronary syndromes. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2008;36(12):1070–1073. PMID: 19134272 (in Chinese)
 17. Barczyk A, Pierzchała W, Kon OM, Cosio B, Adcock IM, et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(11):1484–1492. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.013>
 18. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: The PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1255–1261. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000079512.66448.1d>
 19. Shalenskova M.A., Mikhailova Z.D., Manyukova E.T., Basalgina T.A., Shishkina A.P. Levels of interleukins and melatonin in patients with acute coronary syndrome. *Meditsinskaya*

19. Шаленкова М.А., Михайлова З.Д., Манюкова Э.Т., Басалгина Т.А., Шишкина А.П. Уровни содержания интерлейкинов и мелатонина у больных острым коронарным синдромом // *Медицинская иммунология*. - 2014. - Т. 16. - № 5. - С. 473-480. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-2-191-196>
20. Виткина Т.И., Денисенко Ю.К., Сидлецкая К.А. Изменение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // *Медицинская иммунология*. - 2017. - Т. 19. - № 2. - С. 191-196. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-2-191-196>.
21. Passoni F, Morelli B, Seveso G, Lazzati L, Beria G. et al. Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. // *Ital. Heart J.* - 2002. - V. 3(1). - P. 28-35. PMID: 11899586
22. Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Исходы инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Кемеровской области. // *Российский Кардиологический Журнал*. - 2014. - Т. 7 (111). - С. 91-97. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-7-91-97>
23. Ozdemir O., Gundogdu F., Karakelleoglu S., Sevimli S., Pirim I. et al. Comparison of serum levels of inflammatory markers and allelic variant of interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. // *Coron Artery Dis.* - 2008. - V. 19. - P. 15-19. <https://doi.org/10.1097/mca.0b013e3282f27bf7>
24. Kilic T. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. // *Heart.* - 2006. - V. 92. - P. 1041-1046. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.080382>
25. Dizdarević-Hudić L., Kušljagić Z., Baraković F., Brkić S., Sabitović D., et al. Correlation between interleukin 6 and interleukin 10 in acute myocardial infarction. // *Bosn J Basic Med Sci.* - 2009. - V. 9(4). - P. 301-306. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2009.2784>
26. Groot HE, Al Ali L, van der Horst I.C.C., Schurer R.A.J., van der Werf H.W., et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. // *Clinical Research in Cardiology*. - 2018. - V.108. - P. 612-621. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1387-z>
27. Bennermoa M., Held C., Green F., Strandberg L.-E., Ericsson C.-G. et al. Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. // *Atherosclerosis May*. - 2004. - V. 174 (1). - P. 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.019>
28. Аляви А.Л., Низомов А.А., Касимова Г.М. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и возможности коррекции нарушений у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. // *Тезисы Российского национального конгресса кардиологов*. - 2012. - №0024. - С. 43-44.
- immunologiya*. 2014;16(5):473-480. (in Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-2-191-196>
20. Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Sidletskaya K.A. Changes in IL-6 receptor expression on the surface of immunocompetent cells in the progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya*. 2017;19(2):191-196. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-2-191-196>.
21. Passoni F, Morelli B, Seveso G, Lazzati L, Beria G, et al. Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Ital. Heart J.* 2002;3(1):28-35. PMID: 11899586
22. Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Bazdyrev E.D., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. Outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Kemerovo region. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2014; 7(111):91-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-7-91-97>
23. Ozdemir O, Gundogdu F, Karakelleoglu S, Sevimli S, Pirim I, et al. Comparison of serum levels of inflammatory markers and allelic variant of interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Coron Artery Dis*. 2008;19:15-19. <https://doi.org/10.1097/mca.0b013e3282f27bf7>
24. Kilic T. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2006;92:1041-1046. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.080382>
25. Dizdarević-Hudić L, Kušljagić Z, Baraković F, Brkić S, Sabitović D, et al. Correlation between interleukin 6 and interleukin 10 in acute myocardial infarction. *Bosn J Basic Med Sci*. 2009;9(4):301-306. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2009.2784>
26. Groot HE, Al Ali L, van der Horst ICC, Schurer RAJ, van der Werf HW, et al Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;108:612-621. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1387-z>
27. Bennermoa M, Held C, Green F, Strandberg L-E, Ericsson C-G, et al. Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Atherosclerosis May*. 2004;174(1):157-163. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.019>
28. Alyavi A.L., Nizomov A.A., Kasimova G.M. Clinical and diagnostic significance of cytokine activation and the possibility of correcting disorders in patients with acute coronary syndrome with St segment elevation. *Tezisy Rossiiskogo natsional'nogo kongressa kardiologov*. - 2012. - №0024. - S. 43-44. (In Russ.)

Информация об авторах

Андрей Валентинович Наумов, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID 0000-0001-7874-7057. E-mail: andrey.naumov.93@mail.ru.

Information about the authors

Andrey V. Naumov, Post-graduate student of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID 0000-0001-7874-7057. E-mail: andrey.naumov.93@mail.ru.

Татьяна Васильевна Прокофьева, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID 0000-0002-3260-2677. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

Ольга Сергеевна Полунина, д.м.н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-8299-6582. e-mail: admed@yandex.ru.

Людмила Валентиновна Сароянц, д.м.н., заведующая лабораторно-экспериментальным отделом ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID 0000-0002-4426-3860. E-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Екатерина Андреевна Полунина, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-3679-432X. e-mail: gilti2@yandex.ru.

Вклад авторов

Т.В. Прокофьева — разработка концепции исследования;

А.В. Наумов — получение и анализ данных;

О.С. Полунина — обзор публикаций по теме статьи;

Л.В. Сароянц — написание текста рукописи;

Е.А. Полунина — интерпретация полученных данных, окончательное утверждение версии статьи для публикации.

Tatyana V. Prokofieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID 0000-0002-3260-2677. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0001-8299-6582. e-mail: admed@yandex.ru.

Lyudmila V. Saroyants, Dr. Sci. (Med.), head of the Laboratory and Experimental Department of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for the Study of Leprosy», Astrakhan, Russia. ORCID 0000-0002-4426-3860. E-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Ekaterina A. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-3679-432X. e-mail: gilti2@yandex.ru.

Authors contribution

T.V. Prokofieva — research design development;

A.V. Naumov — obtaining and analysis of the data;

O.S. Polunina — review of publications on the topic of the article;

L.V. Saroyants — writing the text of the manuscript;

E. A. Polunina — interpretation of the received data, final approval of the article version for publication.

Получено / Received: 22.06.2020

Принято к печати / Accepted: 04.07.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.981.21

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-48-53

Молекулярно-генетический анализ SARS-CoV-2 бессимптомных пациентов Ростовской области

О.А. Перевезенцев, Т.О. Холодная, Е.А. Новикова, А.Е. Самсонов, Д.В. Бурцев

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия*

Цель: провести молекулярно-генетическую диагностику SARS-CoV-2 у бессимптомных индивидуумов Ростовской области. **Материал и методы:** было обследовано 22037 индивидуумов, которые на момент сдачи материала не имели клинически выраженных симптомов респираторного заболевания COVID-19. Молекулярно-генетическая диагностика SARS-CoV-2 проводилась методами RT-PCR и изотерической амплификации с ручным и автоматическим выделением вирусной РНК. **Результаты:** положительный результат был выявлен у 297 индивидуумов, подтверждён результат региональным референсным центром у 149 человек (0.68 %). Среди общей выборки было обследовано 3090 «контактных» пациентов (положительный результат — в 78 случаях (2.52 %)), 8109 медицинских работников (положительный результат — в 23 случаях (0.28 %)) и 3098 «контактных» медработников (положительный результат — в 24 случаях (0.77 %)). **Выводы:** применение молекулярно-генетического тестирования SARS-CoV-2 для выявления асимптомных случаев имеет серьёзные ограничения, поэтому для данной диагностической задачи необходима разработка альтернативных методов лабораторной диагностики, основанной на особенностях этиопатогенеза новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, бессимптомная инфекция, ПЦР, LAMP.

Для цитирования: Перевезенцев О.А., Холодная Т.О., Новикова Е.А., Самсонов А.Е., Бурцев Д.В. Молекулярно-генетический анализ SARS-CoV-2 бессимптомных пациентов Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):48-53. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-48-53.

Контактное лицо: Перевезенцев Олег Александрович, PZPO@mail.ru.

Molecular genetic analysis SARS-CoV-2 of asymptomatic patients in Rostov region

O.A. Perevesentsev, T.O. Cholodnaya, E.A. Novikova, A.E. Samsonov, D.V. Burtsev

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
Regional consulting and diagnostic center, Rostov-on-Don, Russia*

Objective: conduct molecular genetics diagnosis of SARS-CoV-2 in asymptomatic individuals in the Rostov region. **Material and methods:** 22037 individuals who at the time of delivery of the material did not have clinically expressed symptoms of respiratory disease COVID-19 were examined. Molecular genetics diagnosis of SARS-CoV-2 was carried out by RT-PCR and LAMP with manual and automatic isolation of viral RNA. **Results:** a positive result would be detected in 297 individuals, the result would be confirmed by the regional reference center in 149 people (0.68 %). Among the total sample, 3090 “contact” patients were examined (78 people, or 2.52 %) found positive results, 8109 medical workers (23 cases positive, or 0.28 %) and 3098 “contact” health workers (24 cases positive, or 0.77 %). **Conclusions:** based on the results obtained, it can be concluded that the use of molecular genetic testing of SARS-CoV-2 for the detection of asymptomatic cases has serious limitations, therefore, for this diagnostic task, it is necessary to develop alternative laboratory diagnostic methods based on the features of the etiopathogenesis of a new coronavirus infection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, asymptomatic infection, PCR, LAMP.

For citation: Perevesentsev O.A., Cholodnaya T.O., Novikova E.A., Samsonov A.E., Burtsev D.V. Molecular genetic analysis SARS-CoV-2 of asymptomatic patients in Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):48-53. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-48-53.

Corresponding author: Oleg A. Perevesentsev, PZPO@mail.ru..

Введение

Коронавирусы (CoV) (Coronaviridae) — это семейство вирусов, содержащих в качестве генетического материала одноцепочечную (+) РНК, со специфическими гликопротеидными шипами (спайками) вокруг вирусного капсида, которые при электронном микрокопировании похожи на солнечную корону [1]. Семейство коронавирусов делится на несколько подсемейств, включающих четыре рода (от альфа- до дельта-), которые потенциально патогенны для различных видов млекопитающих, включая человека [2]. За последние 20 лет кроме ранее известных четырёх видов коронавирусов у человека, входящих в структуру сезонных ОРВИ, были описаны новые более патогенные виды данного семейства: SARS-CoV (подрод Sarbecovirus), описанный в 2002 г., который в 2002-2003 гг. стал причиной вспышки атипичной пневмонии (тяжелый острый респираторный синдром — ТОРС, SARS) в Китае; MERS-CoV (подрод Merbecovirus), который в 2012 г. вызвал вспышку ближневосточного респираторного синдрома в Саудовской Аравии и в 2015 г. — в Южной Корее (MERS), и новый коронавирус SARS-CoV-2 (как и вирус атипичной пневмонии, относящийся к подроду Sarbecovirus), который вызвал вспышку болезни, названной COVID-19, в китайской провинции Ухань, перешедшей в настоящее время в глобальную пандемию¹. Достаточно высокая степень передачи нового коронавируса (среднее медианное значение индекса репродукции — 2,2, разброс — 3,3-5,47), его способность, в отличие от вируса SARS-CoV, передаваться от человека к человеку и потенциальная тяжесть последствий заболевания COVID-19, вызываемого данным вирусом, превратили его в главнейшую медицинскую проблему 2020 г. [1, 3].

Изучение факторов патогенности коронавируса SARS-CoV-2 показало, что в клетки человека он проникает через рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2-го типа (ACE2), который достаточно широко представлен в различных тканях: он экспрессируется в легких на уровне альвеол, кишечнике, гонадах, почках и т.д. [4]. Поэтому потенциально при новой коронавирусной инфекции могут поражаться не только дыхательные пути, но и другие ткани и органы [1,4,5]. С диагностической точки зрения, вирус может обнаруживаться не только в биоматериале из дыхательных путей (назофарингеальные соскобы, БАЛ, мокрота), но и в других биологических жидкостях (фекалии, моча, кровь) [1,4,6,7]. Теоретически он может обнаруживаться в моче и в семенной жидкости у мужчин [1].

В настоящее время специфическими методами диагностики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 являются молекулярно-генетические методы, в частности, в качестве референсного используется метод ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией вирусной РНК [8]. Базисным тестовым набором для ПЦР диагностики новой коронавирусной инфекции является рекомендованная ВОЗ тест-система, в котором используются праймеры к генам SARS-CoV РНК зависимой РНК полимеразы (RdRP) и капсидного белка (Е), то есть данная тест-система основана на детекции специфической РНК последовательности двух

компонентов вируса [9]. Это связано с тем, что диагностические ПЦР-тест-системы, основанные на выявлении специфической последовательности только одного компонента SARS-CoV-2 (Е-гена), хоть и являются более чувствительными, чем основанные на выявлении RdRp, но при использовании такого набора может быть затруднена интерпретация результата из-за высокой зависимости качества ПЦР от сторонних факторов². Также для ПЦР диагностики в реальном времени новой коронавирусной инфекции могут применяться тест-системы, которые содержат праймеры к двум локусам вирусного нуклеокапсида (N1 и N2) и гену человеческой РНКазы Р [8].

Из-за достаточно стремительного распространения нового коронавируса по миру особое значение приобретает максимально широкий охват данным молекулярно-генетическим тестированием населения различных стран для эффективного проведения противоэпидемических мероприятий и быстрого проведение тестирования [8]. Метод ПЦР в реальном времени является достаточно долгим и ограничен применением только в стационарной, хорошо оборудованной лаборатории. Поэтому для ускорения молекулярно-генетической диагностики SARS-CoV-2 был предложен другой метод, основанный на петлевой изотермической амплификации с обратной транскрипцией вирусной РНК (метод LAMP) [10]. В нем для детекции вирусной РНК используются 6 праймеров к генам *orf1ab*, *S* и *N*. Преимуществом данного метода является высокая скорость получения результата (до 30 мин.) и достаточно высокая чувствительность (80 копий/мл). Более высокая чувствительность метода LAMP может быть критически важна для выявления бессимптомных носителей SARS-CoV-2, а также пациентов в инкубационном периоде³. В настоящее время показано, что бессимптомные носители новой коронавирусной инфекции являются важнейшими участниками эпидемического процесса [11]. Некоторые исследования показывают, что вирусная нагрузка и вирусовыделение у полностью бессимптомных носителей новой коронавирусной инфекции сходно с больными COVID-19, у которых есть симптомы заболевания [12]. Поэтому крайне важно оперативно выявлять таких индивидуумов методами молекулярной генетики [11,13].

Цель исследования — провести оценку выявляемости коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у бессимптомных индивидуумов Ростовской области молекулярно-генетическими методами ПЦР в реальном времени и изотермической амплификации.

Материалы и методы

В ПЦР-отделе лаборатории клинической патоморфологии и молекулярно-биологических исследований ГАУ РО Областной консультативно-диагностический центр было протестировано на SARS-CoV-2 22037 индивидуумов, которые на момент сдачи материала не имели клинически выраженных симптомов респираторного заболевания COVID-19. Среди общей выборки было обследовано 3090 человек, контактировавших с больными COVID-19 (группа «контактных»), 8109 медицинских работников и

¹ Center for Systems Science and Engineering (2020) Coronavirus COVID-19 global cases. Johns Hopkins University. Accessed 3 Apr 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

² Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens%20html>

³ FIND. COVID-19 Diagnostics Resource Centre. <http://www.finddx.org/covid-19/>

3098 «контактных» медработников. В качестве биоматериала использовались назальный и фарингеальный соскобы, зонды с которыми помещались в пробирку типа Eppendorf с транспортной средой для увеличения вирусной нагрузки. Молекулярно-генетическое качественное исследование проводилось методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией в одной пробирке с использованием тест-систем «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (ООО «Вектор бест», Новосибирск) (заявленная чувствительность — 1000 копий/мл) с использованием автоматического выделения вирусной ДНК на платформе KingFisher Flex (Thermo Fisher Scientific) набором «РеалБест УниМаг», тест-системы для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV (ООО «ДНК-технология», Москва) с ручным выделением вирусной РНК (заявленная аналитическая чувствительность — 500 копий/мл, используются праймеры к специфической последовательности генов E и N РНК SARS-CoV-2), а также методом изотермической амплификации с использованием тест-системы Изотерм SARS-CoV-2 РНК Скрин (ООО «Дженериум», резидент Сколково, Владимирская обл.) (заявленная аналитическая чувствительность — 1000 копий/мл). Критерии положительного результата анализа для каждой из тест-систем представлены в табл. 1. При анализе использовался один положительный и один отрицательный контрольный образец. 95 % образцов было проанализировано двумя указанными выше тест-системами, основанными на RT-PCR. Положительные образцы отправ-

лялись для подтверждения результата в референсную лабораторию регионального ФГБУЗ. Полученные результаты анализировались в программе Statistica 6.0.

Результаты

В табл. 2 представлены обобщенные результаты молекулярно-генетического тестирования бессимптомных индивидуумов на новую коронавирусную инфекцию с выделением ряда подгрупп тестируемых.

В табл. 3 представлен сравнительный анализ положительных и подтвержденных референсным ФБУЗ результатов молекулярно-генетического анализа на COVID-19, выполненных на платформе двух различных тест-систем, основанных на методе ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией вирусной РНК

Обсуждение

Согласно результатам данного исследования, в общей когорте бессимптомных индивидуумов количество выявленных случаев инфекции SARS-CoV-2 составляет всего 0,68 %. Среди общей популяции на порядок выше величина инфицирования среди лиц, которые находились в контакте с заболевшими COVID-19 (2,52 %). Среди медицинских работников уровень инфицируемости составляет 0,28 %, что ниже средних значений, но среди медиков, которые контак-

Таблица / Table 1

Критерии положительного результата молекулярно-генетических тест-систем, использованных для специфической лабораторной диагностики инфекции SARS-CoV-2

Criteria for positive results of molecular genetic test systems, used for specific laboratory diagnostics of infection SARS-CoV-2

Название тест-системы <i>Name of test panel</i>	Метод выделения ДНК <i>Methodic of extraction DNA</i>	Метод анализа <i>Methodic of analysis</i>	Критерии положительного результата <i>Positive criteria result</i>
Изотерм SARS-CoV-2 РНК Скрин <i>Isotherm SARS-CoV-2 RNA Screening</i>	Ручной ускоренный <i>Manual rapidly</i>	LAMP <i>LAMP</i>	Полож. Ct флуоресцентной кривой по каналу SYBR (FAM) менее 50 цикла при полож. БК <i>Positive Ct of the fluorescent curve along the channel SYBR (FAM) less than 50 of the cycle</i>
SARS-CoV-2 / SARS-CoV («ДНК-технология») SARS-CoV-2/SARS-CoV («DNA-technology»)	Ручной <i>Manual</i>	ПЦР в реальном времени обратной транскрипцией в одной пробирке <i>RT-PCR with reverse transcription for one reaction tube</i>	Полож. Cp / Ct по каналу FAM (праймеры для общей РНК последовательности для подрода сарбековиров), по каналу ROX (ген E SARS-CoV-2) и Cy5 (ген N SARS-CoV-2) при полож. БК по каналу HEX <i>Positive Cp/Ct along the channel FAM (primers for total RNA motive for the subgenus of Sarbecoviruses), along the channel ROX (gene E SARS-CoV-2) and Cy5 (gene N SARS-CoV-2)</i>
«РеалБест РНК SARS-CoV-2» «RealBest RNA SARS-CoV-2»	Автоматический <i>Automatic</i>	ПЦР в реальном времени обратной транскрипцией в одной пробирке <i>RT-PCR with reverse transcription for one reaction tube</i>	Полож. Ct флуоресцентной кривой по каналу FAM в диапазоне 25 – 40 цикла при полож. БК по каналу ROX <i>Positive Ct fluorescent curve along the channel FAM for range of 25-40 cycle</i>

Таблица / Table 2

Сводная таблица результатов молекулярно-генетического тестирования бессимптомных пациентов на инфекцию SARS-CoV-2*Summary table of molecular genetic testing asymptomatic patients for SARS-CoV-2 infection*

Группа пациентов (% от общего числа)	Общее кол-во	Кол-во положи- тельных резуль- татов	Кол-во подтверж- дённых референсным ФГБУЗ	Доля положи- тельного результатов (%)	Доля ложно- положительного результатов (%)
Всего (100 %)	22037	297	149	0,68	49,8
«Контактные» (14 %)	3090	172	78	2,52	54,7
Медицинские работники (36,8 %)	8109	38	23	0,28	39,4
«Контактные» медицин- ские работники (14 %)	3098	38	24	0,77	36,8

Таблица / Table 3

Сравнение положительных и подтвержденных референсным ФБУЗ результатов молекулярно-генетического тестирования на SARS-CoV-2, выполненных на платформе двух тест-систем методом RT-PCR*Comparison of positive and verified by reference centre molecular genetics results of SARS-CoV-2, made on the platform of two test systems by RT-PCR method*

Тест-система	Количество положительных результатов	Количество под- тверждённых ФБУЗ результатов	% подтверждён- ных результатов от общего кол-ва тестов	% ложноположи- тельных результатов
SARS-CoV-2 / SARS-CoV («ДНК-технология») (ручное выделение)	126	68 (до 18.05)	0,31	46,0
«РеалБест PHK SARS-CoV-2» (автоматическое выделение)	171	81 (до 18.05)	0,37	52,6

тируют с больными и инфицированными новой корона-вирусной инфекцией, уровень выявленных случаев SARS-CoV-2 несколько выше (0,77 %), чем среднее значение.

Таким образом, в выборке лиц, не имеющих симптомов новой коронавирусной инфекции, в том числе и из групп риска, наблюдается достаточно низкое значение положительных результатов молекулярно-генетической диагностики на SARS-CoV-2. Причин этому может быть несколько. Первой из них является действительное отсутствие инфицирования у таких лиц. Видно, что в группе «контактных» индивидуумов выявляемость вируса на порядок выше, чем в общей группе, что подтверждает нахождение таких людей в группе риска. Но даже в этой подгруппе процент положительных результатов не такой высокий, как можно было прогнозировать. Известно, что определённые виды специфического лабораторного тестирования новой коронавирусной инфекции должны применяться только для решения определённых диагностических задач [9]. Также важным является специфичность и особенно — чувствительность тест-системы. Если принять за базис стабильность степени репликации SARS-CoV-2 в зависимости от стадии заболевания и тяжести его протекания ПЦР-тесты с низкой чувствительностью подойдут для тестирования симптоматических пациентов, но у асимптомных индивидуумов могут дать ложноотрицательный результат. Как показано выше, нижняя граница чувствительности использованных диагностических тест-систем составляет 500 копий/мл, что может быть недостаточным для выявления бессимптомных носителей, у которых может быть снижен уровень репликации вируса [9,10]. Ряд авторов указыва-

ет на то, что для эффективного скрининга асимптомных носителей SARS-CoV-2 или для выявления лиц в инкубационном периоде существующие молекулярно-генетические тест-системы показывает достаточно невысокую диагностическую значимость [9]. И если для выявления вирусной инфекции у пациентов с симптомами COVID-19 метод RT-PCR является референсным и весьма эффективным, то для выявления асимптомного инфицирования его возможности сильно ограничены. Следует отметить, что и иммунологические методы лабораторной диагностики бессимптомного носительства новой коронавирусной инфекции также мало подходят для решения данной диагностической задачи, так как основная цель таких тестов — эпидемиологическое наблюдение и выявление индивидуального и коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 [9,14].

Что касается высокого процента ложноположительных результатов, которые показаны в настоящем исследовании, то одним из объяснений этого может быть ложное срабатывание молекулярно-генетических тест-систем на другие виды сезонных коронавирусов, которые уже давно циркулируют в человеческой популяции. В настоящее время четкие причины высокого процента результатов такого рода выявить сложно, учитывая то, что в коммерческих тест-системах дизайн использованных праймеров в открытой печати не публикуется.

Заключение

Несмотря на активное развитие в настоящее время методов специфической лабораторной диагностики новой ко-

ронавирусной инфекции остаётся немало сложностей для выявления бессимптомных носителей SARS-CoV-2. До конца не изучена стадийность репликации и вирусывыделения SARS-CoV-2 при бессимптомном носительстве, что также усложняет точное выявление новой коронавирусной инфекции. Поэтому на данный момент необходима разработка тестов для выявления бессимптомных SARS-CoV, которые базировались бы не только свойствах этиологического агента, но и на особенностях патогенеза данной инфекции, что должно повысить их чувствительность, специфичность и диагностическую значимость. Примером таких тестов может служить созданная американскими учеными лабораторная диагностическая тест-система, основанная на технологии генетического редактирования CRISPR-Cas 12 [15].

Разработка таких тестов может сыграть решающую роль в выявлении асимптомных носителей заболевания и позволит уточнить особенности его этиопатогенеза и в конечном итоге взять под полный контроль развитие эпидемического процесса [16].

Финансирование. За счёт ГАУ РО Областной консультативно-диагностический центр.

Financing. At the cost Regional consulting and diagnostic center, Rostov-on-Don.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, Turriziani O, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. // *J Endocrinol Invest.* – 2020. – V.23. – P.1–4. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>
2. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. // *Pathogens.* – 2020. – V.9(3). – P.186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
3. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Aug 10]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.-*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
4. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2020. – V.525, Is.1. – P. 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
5. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. // *Euro Surveill.* – 2020. – V.25(3). – P.2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
6. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. // *Int J Infect Dis.* – 2020. – V.93. – P.264-267. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.050>
7. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. // *International Journal of Oral Science.* – 2020. – V.12(1). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
8. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. // *Ann Intern Med.* – 2020. – V.172(11). – P. 726-734. <https://doi.org/10.7326/M20-1301>
9. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. // *JAMA.* – 2020. – V. 323(18). – P.1843–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
10. Huang WE, Lim B, Hsu C, Xiong D, Wu W, Yu Y, et al. RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. // *Microbial Biotechnology.* – 2020. – V.13(4). – P.950-961. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13586>
11. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2020. – V.53(3). – P.404-412. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>

REFERENCES

1. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest.* 2020;23:1–4. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>
2. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens.* 2020;9(3):186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
3. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Aug 10]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.-*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
4. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2020;525(1):135-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
5. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
6. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis.* 2020;93:264-267. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.050>
7. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science.* 2020;12(1). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
8. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):726-734. <https://doi.org/10.7326/M20-1301>
9. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
10. Huang WE, Lim B, Hsu C, Xiong D, Wu W, Yu Y, et al. RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. *Microbial Biotechnology.* 2020;13(4):950-961. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13586>
11. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404-412. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
12. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of

12. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* – 2020. – V. 382(12). – P.1177-1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
13. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Annals of Translational Medicine.* – 2020. – V.8(7). – P.497–497. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.157>
14. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* – 2020. – V. 71(15). – P. 778-785. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
15. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol.* – 2020. – V. 38(7). – P. 870-874. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0513-4>.
16. Бурцев Д.В., Аванян Н.Л., Кипайкин В.А., Скрипец Н.В. О системе эпидемиологической безопасности в областном консультативно-диагностическом центре. // *Инфекция и иммунитет.* – 2017. – № 5. – С. 113. eLIBRARY ID: 35379622
- Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
13. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Annals of Translational Medicine.* 2020;8(7):497–497. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.157>
14. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778-785. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
15. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol.* 2020;38(7):870-874. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0513-4>.
16. Burtsev D.V., Avanyan N.L., Kipajkin V.A., Skripec N.V. O sisteme jepidemiologicheskoy bezopasnosti v oblastnom konsul'tativno-diagnosticheskom centre. *Infekcija i immunitet.* 2017;5:113 (In Russ). eLIBRARY ID: 35379622

Информация об авторах

Перевезенцев Олег Александрович, к.м.н., ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского Государственного Медицинского Университета, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-7070-3209. E-mail: PZPO@mail.ru

Холодная Татьяна Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского Государственного Медицинского Университета, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: tatiana_holodnaya@mail.ru

Новикова Екатерина Александровна, ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского Государственного Медицинского Университета, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: eanovikova01@gmail.com.

Самсонов Андрей Евгеньевич, доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского Государственного Медицинского Университета, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: drsamsonov@bk.ru.

Бурцев Дмитрий Владимирович, д.м.н., доцент, зав. кафедрой персонализированной и трансляционной медицины Ростовского Государственного Медицинского Университета, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dr-burtsev@mail.ru.

Вклад авторов

Перевезенцев Олег Александрович — анализ данных, написание и коррекция текста.

Холодная Татьяна Олеговна — обзор научного материала.

Новикова Екатерина Александровна — проведение ПЦР анализа биоматериала.

Самсонов Андрей Евгеньевич — поиск научного материала.

Бурцев Дмитрий Владимирович — научное консультирование.

Получено / Received: 28.05.2020

Принято к печати / Accepted: 15.08.2020

Information about the authors

Oleg A. Perevesentsev, Cand. Sci. (Med.), assist.of department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-7070-3209. E-mail: PZPO@mail.ru.

Tatjana O. Cholodnaja, Cand. Sci. (Med.), assist.of department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: tatiana_holodnaya@mail.ru.

Ekaterina A. Novikova, assist. of department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: eanovikova01@gmail.com.

Andrei E. Samsonov, docent of department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: drsamsonov@bk.ru.

Dmitrii V. Burtsev, Dr. Sci. (Med.), Docent, head of department of personalized and translational medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dr-burtsev@mail.ru.

Authors contribution

Oleg A. Perevesentsev — analysis of data, writing and correction the article.

Tatjana O. Cholodnaja — review of science materials.

Ekaterina A. Novikova — PCR analysis of biosamples.

Andrei E. Samsonov — research of science materials.

Dmitrii V. Burtsev — science consulting.

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 616.379:616.153.455-008.61-053.3
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-54-59

Клинический случай врожденного гиперинсулинизма у ребенка раннего возраста

С.Б. Бережанская, А.А. Афонин, Е.А. Папшева, Н.Н. Вострых, Г.А. Галкина,
Д.И. Созаева, Е.А. Лукьянова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Клинический случай врожденного гиперинсулинизма, диффузная форма, фармакорезистентное течение (гетерозиготная мутация с. 1361 1363 dup CGG в гене GCK) у ребенка раннего возраста представлен как пример орфанного тяжелого заболевания с крайне неблагоприятным течением и вероятностью ухудшения отдаленного прогноза. Целью явилось освещение клинических проявлений, вариантов течения, сложности терапии данной патологии широкому кругу врачей разной специализации в области педиатрии с позиций повышения качества и своевременности диагностики, снижения числа осложнений с формированием непоправимых последствий. Представляет интерес наиболее тяжелое течение гипогликемических состояний в раннем неонатальном периоде, зависимость формирования выраженного неврологического дефицита от степени и продолжительности гипогликемий, что подчеркивает важность их своевременной коррекции для сохранения качества жизни данному контингенту детей.

Ключевые слова: новорожденные, дети, гипогликемия, врожденный гиперинсулинизм, неврологический дефицит.

Для цитирования: Бережанская С.Б., Афонин А.А., Папшева Е.А., Вострых Н.Н., Галкина Г.А., Созаева Д.И., Лукьянова Е.А. Клинический случай врожденного гиперинсулинизма у ребенка раннего возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):54-59. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-54-59.

Контактное лицо: Наталья Николаевна Вострых, N.Vostrykh@rniap.ru.

A clinical case of congenital hyperinsulinism in an early child

S.B. Berezhansky, A.A. Afonin, E.A. Papsheva, N.N. Vostrykh, G.A. Galkina,
D.I. Sozaeva, E.A. Lukyanova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

A clinical case of congenital hyperinsulinism, diffuse form, pharmacoresistant course (heterozygous mutation of p. 1361 1363 dup CGG in the GCK gene) in an early child is presented as an example of an orphan severe disease with an extremely unfavorable course and a probability of deterioration of the long-term prognosis. The goal was to highlight the clinical manifestations, course options, and complexity of treatment of this pathology to a wide range of doctors of different specialties in the field of Pediatrics in terms of improving the quality and timeliness of diagnosis, reducing the number of complications with the formation of irreparable consequences. Attention is drawn to the most severe course of hypoglycemic conditions in the early neonatal period, the dependence of the formation of a pronounced neurological deficit on the degree and duration of hypoglycemia, which emphasizes the importance of their timely correction to preserve the quality of life of this contingent of children.

Keywords: newborns, children, hypoglycemia, congenital hyperinsulinism, neurological deficit.

For citation: Berezhansky S.B., Afonin A.A., Papsheva E.A., Vostrykh N.N., Galkina G.A., Sozaeva D.I., Lukyanova E.A. A clinical case of congenital hyperinsulinism in an early child. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):54-59. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-54-59.

Corresponding author: Natalya N. Vostrykh, N.Vostrykh@rniap.ru.

Глюкоза — один из основных компонентов метаболических процессов, необходимых для жизнедеятельности клеток всех систем организма человека, в первую очередь клеток головного мозга и сердечно-сосудистой системы. Концентрация глюкозы в крови человека поддерживается в достаточно узких пределах (2,8 – 7,8 ммоль/л) и не зависит от пола, возраста, характера питания и физической нагрузки. Это

постоянство обеспечивает ткани мозга достаточным, стабильным количеством глюкозы, которая является для них основной энергетического обмена и уникальным источником энергии. Так как клетки головного мозга не могут самостоятельно производить и накапливать глюкозу, снижение концентрации в крови ниже допустимого уровня ограничивает ее поступление к тканям мозга, обуславливая их гипоксию и атрофию [1].

Особое положение при изучении гипогликемических состояний занимают новорожденные в раннем неонатальном периоде. В России показателем гипогликемии в неонатальном периоде является уровень глюкозы менее 2,6 ммоль/л. Анализ результатов большого числа исследований, посвященных гипогликемиям у детей, выявил значительный диапазон колебаний глюкозы (1,8 – 6,2 ммоль/л), наличие корреляционной связи между низким ее уровнем и летальным исходом [2]. В то же время исследования, начиная с 60 – 70-х гг. прошлого столетия, не выражали единого мнения о влиянии гипогликемии на развитие отдаленных психоневрологических расстройств, особенно после «бессимптомной гипогликемии» [3]. Указанное пытались объяснить наличием у новорожденных, особенно в первые 48 – 72 часа, компенсаторных механизмов, в том числе альтернативных субстратов энергии (жирных кислот, кетонных тел), препятствующих развитию повреждений ткани мозга, а главное, различными методологическими подходами, не учитывавшими четко степень тяжести и продолжительность гипогликемии. Правомочность последнего предположения была подтверждена экспериментальными данными, показавшими, что тяжелая продолжительная гипогликемия коррелирует с неврологическими повреждениями [4]. С помощью электронной микроскопии установлено, что они являются следствием не просто метаболического истощения, а активного повреждения нейронов, преимущественно в коре головного мозга, гиппокампе, хвостом ядра, что позволяет говорить о специфичности поражения при экспериментальной гипогликемии в отличие от гипоксическо-ишемического повреждения [5].

В настоящее время утвердилось мнение, что нейрогликемия вследствие персистирующих и рецидивирующих гипогликемических состояний на ранних этапах онтогенеза у детей в период формирования основных структур головного мозга, может приводить к необратимым изменениям ЦНС с развитием выраженного неврологического дефицита и задержки психомоторного развития.

В клинике неонатальных гипогликемий выделены две большие группы:

- транзиторные гипогликемии, включающие раннюю неонатальную гипогликемию (6 – 12 часов); классическую транзиторную гипогликемию (12 – 48 часов жизни); вторичную гипогликемию вследствие анте-интранатальных факторов риска, гипоксии-ишемии, инфекционных факторов, кровоизлияний в надпочечники и ряда других;
- персистирующие гипогликемии (после 7 суток), предполагающие большой спектр патологических состояний, обусловленных разными этиопатогенетическими механизмами, в основе которых — дефицит гормонов; гиперинсулинизм; нарушение синтеза аминокислот; заболевания, связанные с окислением жирных кислот, а также с нарушением образования глюкозы и другие состояния, обусловленные наследственными нарушениями обмена.

Гиперинсулинемические гипогликемии (ГГ), являющиеся следствием гиперпродукции инсулина, могут быть как персистирующими (при врожденном гиперинсулизме, инсулиномах), так и транзиторными (при синдроме Бэквита – Видемана, диабетической фетопатии, затяжном неонатальном гиперинсулизме). Неадекватно высокая секреция инсулина приводит к утилизации глюкозы клетками инсулинозависимых тканей, одновременно подавляя

продукцию глюкозы, свободных жирных кислот и кетонных тел, что формирует биохимическую основу, лишаящую пациентов с ГГ глюкозы и альтернативных источников энергии для головного мозга, увеличивая риск развития неврологических расстройств [6].

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) был впервые описан как «идиопатическая гипогликемия детского возраста» ученым I. MacQuarrie [7] в 1954 г. В дальнейшем ВГИ обозначали такими терминами, как, например, «лейцин-чувствительная гипогликемия», «синдром дисрегуляции β -клеток», «персистирующие гиперинсулинемические гипогликемии младенческого возраста». Длительное время для определения ВГИ использовался термин «незидиобластоз», введенный Г. Лейдло еще в 1938 г. [8].

Врожденный гиперинсулинизм — одна из наиболее частых причин персистирующих гипогликемий у новорожденных и детей, которая представляет собой гетерогенное заболевание в отношении как клинических проявлений и гистологических форм, так и молекулярно-генетических дефектов, лежащих в основе данной патологии [6, 9]. Частота встречаемости ВГИ составляет 1:30000 – 1:50000 в общей популяции. В то же время есть указания на повышение частоты встречаемости до 1:2500 в популяциях, имеющих территориальные ограничения и большое число близкородственных браков. Исследования, проведенные в Российской Федерации за последние 10 – 15 лет, внесли существенный вклад в изучение клинических, генетических, радиологических данных, что позволило уточнить патогенетические механизмы врожденного гиперинсулинизма с последующей разработкой персонализированных протоколов лечения детей с данной патологией. Установлено, что в Российской Федерации первичная заболеваемость ВГИ за последние годы составила 1:50638 живых новорожденных, что соотносимо с данными Европейских регистров [10, 11].

В настоящий момент в литературе описаны 13 генов, участвующих в регуляции секреции инсулина, повреждения которых могут приводить к развитию ВГИ [9]. Наиболее часто выявляются дефекты генов, участвующих в регуляции закладки и функционирования АТФ-зависимых K^{+} -каналов β -клеток поджелудочной железы. К ним относятся гены *KCNJ11* и *ABCC8* [12]. Мутации гена *GLUD1* являются второй по частоте причиной ВГИ [13, 14]. В 5 – 7 % случаев причиной ВГИ служат мутации гена глюкокиназы (*GCK*), кодирующего одноименный фермент [13]. К крайне редким генетическим причинам ВГИ относятся мутации генов *HADH*, *HNF4A*, *SLC16A1*, *INSR*, *UCP2*. В 40 % случаев молекулярно-генетический вариант ВГИ установить не удается [15].

Помимо деления ВГИ в зависимости от характера мутаций генов выделены морфологические формы, влияющие на тяжесть течения и прогноз заболевания. Дифференциальная диагностика морфологических форм осуществляется с помощью позитронно-эмиссионной томографии [6, 16], позволяющей выделить три основные морфологические формы заболевания:

- диффузная, при которой поражены все β -клетки поджелудочной железы, встречается в 50 – 60 % случаев;
- фокальная, когда очаг поражения лимитирован определенной областью, встречается в 40 – 50 % случаев;
- атипичная форма < 5 % случаев.

Заболевание манифестирует, как правило, в неонатальном периоде, хотя возможен и более поздний дебют, вплоть до 3-х летнего возраста. В большинстве случаев, особенно

при развитии в раннем неонатальном периоде, гипогликемии носят тяжелый характер, а для поддержания нормогликемии требуются высокие дозы глюкозы, что не всегда дает стойкую нормализацию гликемии, вероятности повторных гипогликемических состояний в ближайшие часы и полной безопасности введения большого количества высококонцентрированных растворов глюкозы. В связи с этим в большинстве случаев тяжелого течения ВГИ возникает необходимость включения в комплекс терапии инсулиностатических препаратов (табл. 1).

Для иллюстрации приводим клинический случай из собственной практики.

Девочка Г. родилась 27.06.17 г. от 2-й беременности (1-я — роды в 2016 г., ребенок здоров), протекавшей на фоне явлений раннего токсикоза, угрозы прерывания, от 2-х срочных оперативных родов в связи с ягодичным предлежанием, массой 3700,0 г, длиной 52,0 см с оценкой по шкале Апгар 8-8 баллов. Наследственный анамнез отягощен родственным браком — мать и отец являются троюродными сибсами. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. В возрасте 2-х месяцев появилась отсроченная неврологическая симптоматика, характеризовавшаяся

вегетативными нарушениями (срыгивания, метеочувствительностью), беспокойным ночным сном. На первом году жизни отмечалась темповая задержка стато-моторного развития (голову держит после 3 месяцев, сидит после 8 месяцев, ходит с 1 г. 1 месяца), по результатам нейросонограммы выявлены признаки гипоксически-ишемических изменений паренхимы головного мозга. В связи с указанным ребенок получал лечение в условиях детской поликлиники по поводу перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. После 13 месяцев жизни у девочки появились приступы, возникавшие, со слов родителей, после длительного перерыва в приемах пищи, сопровождавшиеся слабостью, вялостью, потерей сознания, цианозом лица. Подобные приступы трижды трансформировались в генерализованные судороги тонико-клонического характера. Во время последнего приступа было выявлено снижение уровня глюкозы (3,1 ммоль/л), в связи с чем ребенок в возрасте 1 г. 2 месяцев был госпитализирован в детское отделение «Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии» ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

Общее состояние при поступлении расценивалось средней тяжести. Масса при поступлении — 10,2 кг;

Таблица / Table 1

Перечень инсулиностатических препаратов для терапии ВГИ
(по Меликян М.А. 2014 г. с изменениями [6])
List of insulin static drugs for the treatment of inborn hyperinsulinism
(by Melikyan M. A. 2014. with changes)

Препарат, форма выпуска / <i>Preparation, release form</i>	Кратность, способ и доза введения для детей / <i>Multiplicity, method and dose of administration for children</i>	Патогенетический эффект / <i>Pathogenetic effect</i>
Диазоксид (Прогликем*), Суспензия 50 мг/мл, капсулы 25 и 100 мг / <i>Diazoxide (Proglycem*), Suspension 50 mg / ml, capsules 25 and 100 mg</i>	5-20 мг/кг/сутки, перорально 3-4 р/сутки / <i>5-20 mg / kg / day, oral 3-4 R / day</i>	Активатор АТФ-зависимых калиевых каналов / <i>Activator of ATP-dependent potassium channels</i>
Гидрохлортиазид (Гипотиазид*)- применяется в комбинации с диазоксидом. Таблетки 25 и 100 мг / <i>Hydrochlorothiazide (Hypothiazide*) used in combination with diazoxide. Tablets 25 and 100 mg</i>	7-10 мг/кг/сутки, перорально, 2 р/сутки / <i>7-10 mg / kg / day, oral, 2 R / day</i>	Диуретик. Активатор АТФ-зависимых калиевых каналов. Потенцирует эффект диазоксида / <i>Diuretic. Activator of ATP-dependent potassium channels. Potentiates the effect of diazoxide.</i>
Нифидипин. Таблетки 10 и 20 мг / <i>Nifedipin. Tablets 10 and 20 mg</i>	0,25-2,5 мг/кг/сутки, перорально, 3 р/сутки / <i>0.25-2.5 mg/kg/day, orally, 3 p/day</i>	Блокатор кальциевых каналов / <i>Blocker of calcic channels</i>
Глюкагон раствор для инъекций 1 мг/мл / <i>Glucagon solution for injection 1 mg/ml</i>	0,1 мг/кг (максимум 1 мг) Неотложная помощь п/к или в/м однократно / <i>0.1 mg/kg (max. 1 mg) Emergency treatment with or in/m once</i>	Активирует гликогенолиз и глюконеогенез / <i>Activates glycogenolysis and gluconeogenesis</i>
Аналоги соматостатина (Октреотид*) Раствор для инъекций 50,100, и 500 мкг в 1 мл / <i>Somatostatin analogs (Octreotide *) Injection solution 50, 100, and 500 µg in 1 ml</i>	5-30 мг/кг/сутки, п/к 3-4 р/сутки; постоянная п/к инфузия / <i>5-30 mg/kg/day, p/k 3-4 p/day; constant n/c to infusion</i>	Активирует рецепторы к соматостатину 5 типа. Ингибирует поступление Ca++ в клетку. Снижает активность ацетилхолина / <i>Activates receptors to type 5 somatostatin. Inhibits Ca entry into the cell. Reduces activity of acetylcholine</i>

*В скобках приведены коммерческие названия препаратов.

* Commercial names of drugs are shown in brackets.

рост — 74,0 см. Обращали на себя внимание общая вялость, сменявшаяся возбуждением, умеренная бледность кожи, выраженная мышечная гипотония с сохранными живыми сухожильными рефлексам, темповая задержка стато-моторного и предречевого развития. Гликемия при поступлении соответствовала 2,6 ммоль/л.

Учитывая указание в анамнезе на гипогликемические состояния после первого года жизни, ребенок был консультирован детским эндокринологом и генетиком, высказавшими предположение о необходимости исключения эндокринного генеза гипогликемических состояний, возможно, на фоне наследственной патологии. В связи с чем проводилось определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида, выявившее повышение уровня С-пептида до 5,0 нг/мл (норма 0,5–3,2 нг/мл) и уровня ИРИ до 28,0 мкМЕ (норма 2–25 мкМЕ/мл). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечалось повышение эхогенности и диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Данные ЭЭГ характеризовались диффузно-выраженными общемозговыми изменениями с признаками задержки формирования основного ритма, без пароксизмальной активности.

Выявленные клинические и лабораторные изменения в совокупности с данными анамнеза не исключали возможности врожденного гиперинсулинизма на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС с синдромом вегето-висцеральных нарушений. Для уточнения этиологии заболевания, проведения молекулярно-генетического обследования и согласования лечебной тактики ребенок был направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Девочка впервые госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 1 г. 4 месяца, где был поставлен диагноз врожденный гиперинсулинизм, диффузная форма, фармакорезистентное течение (гетерозиготная мутация с. 1361 1363 dup CGG в гене GSK)МКБ 10 - E16.1

Обоснованием для постановки вышеуказанного диагноза явились:

- рецидивирующие субклинические гипогликемии (1,9–2,2 ммоль/л) на фоне повышенного уровня инсулина (28,3 мкМЕ/мл);
- выявленная по результатам молекулярно-генетического обследования гетерозиготная мутация в гене глюкокиназы, описанная как патогенная, приводящая к фармакорезистентной форме ВГИ;
- данные позитронно-эмиссионной томографии, соответствовавшие диффузной форме ВГИ;
- сохранение гипогликемии с нарастанием кетоновых тел на фоне инсулиностатической терапии (диазоксид и октреотид), проводившейся в клинике;
- усугубление гипогликемии и повышение уровня инсулина на фоне отмены инсулиностатической терапии и пробной инфузионной терапии раствором глюкозы.

По данным отечественной и зарубежной литературы, при диффузных формах основным методом лечения является субтотальная панкреатэктомия. Исход операции в первые годы после оперативного лечения варьирует: эугликемия (у 50 – 60 % больных), гипогликемия (у 30 – 40 %), сахарный диабет (у 10 – 20 %). В динамике наблюдения частота сахарного диабета экзокринной этиологии может на-

растать [10,11].

Первоначально, несмотря на рецидивирующие гипогликемические состояния, от хирургического лечения решено было отказаться. Девочка находилась на диетотерапии с ограничением глюкозы и легкоусвояемых углеводов на фоне инсулиностатической терапии. Однако рецидивирующий характер и тяжесть гипогликемических состояний поставили вопрос о целесообразности оперативного лечения. 15.01.19 г в возрасте 1 года 7 месяцев девочке проведена лапароскопическая субтотальная резекция поджелудочной железы (98 %).

После выписки из стационара в течение недели сохранялась эугликемия, затем на фоне интеркуррентного заболевания возобновились ежедневные гипогликемии до 1,3 ммоль/л, непостоянно сопровождавшиеся рвотой, слабостью, потерей сознания на фоне гипогликемии, потребовавших введения глюкагона.

В возрасте 1 г. 9 месяцев девочка повторно поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в связи с сохранявшимися персистирующими гипогликемиями, что послужило основанием для назначения октреотида в виде непрерывной подкожной инфузии 8 мкг/час через помпу Medtronic Minimed 722. В последующем на фоне указанной терапии для коррекции подкожной инфузии октреотида ребенок неоднократно поступал в эндокринологическое отделение «НИИАП» ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

Таким образом, данный клинический случай представлен как пример орфанного тяжелого заболевания с крайне неблагоприятным фармакорезистентным течением и вероятностью ухудшения отдаленного прогноза. Необходимость освещения данной проблемы заключается в недостаточной осведомленности широкого круга педиатров, неонатологов, невропатологов, эндокринологов поликлинического звена и неспециализированных стационаров о клинических проявлениях, вариантах течения и сложностях терапии данной патологии. Это приводит к несвоевременной диагностике, осложненному течению с формированием непоправимых последствий.

В контексте с обсуждаемой проблемой необходимо повторно указать на важность своевременного выявления гипогликемических состояний независимо от их этиологии и патогенеза. Поскольку между выраженной гипогликемией и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением головного мозга может быть условно поставлен знак равенства в плане глубины церебральной патологии в неонатальном периоде. Это касается и персистирующих, и транзиторных гипогликемий. Поэтому следует обратить внимание на то, что на фоне крайне тяжелого течения представленного заболевания ребенок имел относительно удовлетворительное стато-моторное и нервно-психическое развитие. Возможно, в какой-то мере это обусловлено дебютом его не в раннем неонатальном периоде, а после первого года жизни. В то же время, логично предположение о своевременном выявлении и относительно адекватной коррекции гипогликемических состояний, чему, к сожалению, противоречит фармакорезистентное течение заболевания. Резюмируя представленный случай, хочется особенно обратить внимание, что при любой тяжести ВГИ своевременность диагностики и патогенетической коррекции, включая купирование гипогликемических состояний, определяют сохранение жизни ребенку и, что не менее значимо, ее качества.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Щедеркина И.О., Меликян М.А., Заваденко А.М., Козлова Е.В., Заваденко Н.Н. Неврологические пароксизмальные нарушения у детей с гипогликемиями на фоне врожденного гиперинсулинизма: полиморфизм клинических проявлений // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 49-58. eLIBRARY ID: 24169991
2. Achoki R., Opiyo N., English M. Mini-review: Management of hypoglycaemia in children aged 0-59 months. // *J Trop Pediatr*. – 2010. – V.56, № 4. – P. 227-234. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmp109>
3. Boluyt N., van Kempen A., Offringa M. Neurodevelopment After Neonatal Hypoglycemia: A Systematic Review and Design of an Optimal Future Study. // *Pediatrics*. – 2006. – V. 117, № 6. – P. 2231-2243. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1919>
4. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. *Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных. Клинические рекомендации*. – М; 2015.
5. Auer R.N., Siesjö B.K. Hypoglycaemia: brain neurochemistry and neuropathology. // *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. – 1993. – V. 7, № 3. – P. 611-625. [https://doi.org/10.1016/s0950-351x\(05\)80210-1](https://doi.org/10.1016/s0950-351x(05)80210-1)
6. Меликян М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом. // *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 31-41. <https://doi.org/10.14341/probl201460231-41>
7. McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants: clinical significance of problem and treatment. // *AMA Am J Dis Child*. – 1954. – V. 87. – P. 399-428. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1954.02050090387001>
8. De Leon D.D., Stanley C.A. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. – 2007. – V. 3. – P. 57-68. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0368>
9. Cabezas O.R., Flanagan S.E., Stanescu H., García-Martínez E., Caswell R. et al. Polycystic Kidney Disease with Hyperinsulinemic Hypoglycemia Caused by a Promoter Mutation in Phosphomannomutase 2. // *J Am Soc Nephrol*. – 2017. – V. 28, № 8. – P. 2529-2539. <https://doi.org/10.1681/asn.2016121312>
10. Меликян М.А., Карева М.А., Петряйкина Е.Е., Волков И.Э., Аверьянова Ю.В., и др. Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в Российской популяции // *Проблемы эндокринологии*. – 2012. – Т. 58, № 2. – С. 3-9. eLIBRARY ID: 21157203
11. Gubaeva D., Melikyan M., Vasiliev E., Petrov V., Tiulpakov A. Next Generation Sequencing Results in 142 Patients with Congenital Hyperinsulinism. // *Horm Res Paediatr*. 2018. – V.90(suppl 1):I-V. – P. 92.
12. Saint-Martin C., Arnoux J-B., de Lonlay P., Bellanne-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. // *Semin Pediatr Surg*. – 2011. – V. 20, № 1. – P. 18-22. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012>
13. James C., Kapoor R.R., Ismail D. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. // *J Med Genet*. – 2009. – V. 46. – P. 289-299. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.064337>
14. Stanley C.A., Lieu Y.K., Hsu B.Y., Burlina A.B., Greenberg C.R. et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. // *N Engl J Med*. – 1998. – V. 338. – P. 1352-1357. <https://doi.org/10.1056/nejm199805073381904>
15. González-Barroso M.M., Giurgea I., Bouillaud F., Anedda A., Bellanné-Chantelot C. et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. // *PLoS One*. – 2008. – V. 3, № 12. – P. e3850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003850>
16. Treglia G., Mirk P., Giordano A., Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing
1. Shchederkina I.O., Melikyan M.A., Zavadenko A.N., Kozlova E.V., Zavadenko N.N. Neurological paroxysmal disorders in children with hypoglycemia in congenital hyperinsulinism: polymorphism of clinical implications. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015;7(2):49-58. (In Russ.) eLIBRARY ID: 24169991
2. Achoki R, Opiyo N, English M. Mini-review: Management of hypoglycaemia in children aged 0-59 months. *J Trop Pediatr*. 2010;56(4):227-234. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmp109>
3. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment After Neonatal Hypoglycemia: A Systematic Review and Design of an Optimal Future Study. *Pediatrics*. 2006;117(6):2231-2243. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1919>
4. Ivanov D.O., Shabalov N.P., Petrenko Yu.V. *Diagnostika i lechenie gipoglikemii novorozhdennykh. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2015. (In Russ.)
5. Auer RN, Siesjö BK. Hypoglycaemia: brain neurochemistry and neuropathology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1993;7(3):611-625. [https://doi.org/10.1016/s0950-351x\(05\)80210-1](https://doi.org/10.1016/s0950-351x(05)80210-1)
6. Melikyan M.A. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics, treatment, and management of the children and adolescents presenting with congenital hyperinsulinism. *Problemy endokrinologii*. 2014;60(2):31-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201460231-41>
7. McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants: clinical significance of problem and treatment. *AMA Am J Dis Child*. 1954;87:399-428. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1954.02050090387001>
8. De Leon DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:57-68. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0368>
9. Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, García-Martínez E, Caswell R. et al. Polycystic Kidney Disease with Hyperinsulinemic Hypoglycemia Caused by a Promoter Mutation in Phosphomannomutase 2. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2529-2539. <https://doi.org/10.1681/asn.2016121312>
10. Melikyan M.A., Kareva M.A., Petriakina E.E., Volkov I.E., Aver'ianova Iu.V., et al. Congenital hyperinsulinism. Results of molecular-genetic investigations in a Russian population. *Problems of endocrinology*. 2012;58(2):3-9. eLIBRARY ID: 21157203
11. Gubaeva D, Melikyan M, Vasiliev E, Petrov V, Tiulpakov A. Next Generation Sequencing Results in 142 Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(suppl 1):I-V:92.
12. Saint-Martin C, Arnoux J-B, de Lonlay P, Bellanne-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):18-22. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012>
13. James C, Kapoor RR, Ismail D. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet*. 2009;46:289-299. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.064337>
14. Stanley C, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med*. 1998;338:1352-1357. <https://doi.org/10.1056/nejm199805073381904>
15. González-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, Anedda A, Bellanné-Chantelot C, et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. *PLoS One*. 2008;3(12):e3850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003850>
16. Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis.

the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis.
// *PediatrRadiol.* - 2012. - V. 42. - P. 1372-1379. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2459-2>

PediatrRadiol. 2012;42:1372-1379. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2459-2>

Информация об авторах

Софья Борисовна Бережанская, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5810-3200. E-mail: mazyar36@mail.ru.

Александр Алексеевич Афонин, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-1078-8391. E-mail: a.afonin@rniiap.ru.

Елена Александровна Папшева, врач-педиатр педиатрического отделения № 2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5513-2380. E-mail: elenapapsheva@yandex.ru.

Вострых Наталья Николаевна, к.м.н., заведующий педиатрическим отделением № 2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-001-9665-257X. E-mail: N.Vostrykh@rniiap.ru.

Галина Александровна Галкина, д.м.н., заведующий эндокринологическим отделением Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6809-0995. E-mail: galkina.g.a.@bk.ru.

Диана Измаиловна Созаева, д.м.н., доцент, научный сотрудник педиатрического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3941-5540. E-mail: D.Sozaeva@rambler.ru.

Елена Анатольевна Лукьянова, к.м.н., заведующий педиатрическим отделением № 1 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9090-2694. E-mail: e.lukyanova@rniiap.ru.

Вклад авторов

С.Б. Бережанская, А.А. Афонин — разработка темы и дизайн исследования;

Е.А. Папшева, Н.Н. Вострых — описание клинического наблюдения;

Д.И. Созаева, Е.А. Лукьянова — обзор публикаций по теме.

Information about the authors

Sofia B. Berezhanskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, chief research officer of the pediatric Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5810-3200. E-mail: mazyar36@mail.ru.

Alexander A. Afonin, Dr. Sci. (Med.), Professor, chief research officer of the pediatric Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-1078-8391. E-mail: a.afonin@rniiap.ru.

Elena A. Papsheva, pediatrician, pediatric Department No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5513-2380. E-mail: elenapapsheva@yandex.ru.

Natalia N. Vostrykh, Cand. Sci. (Med.), Manager, pediatric Department No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-001-9665-257X. E-mail: N.Vostrykh@rniiap.ru.

Galina A. Galkina, Dr. Sci. (Med.), Manager, Department of endocrinology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6809-0995. E-mail: galkina.g.a.@bk.ru.

Diana I. Sosayeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, research associate, Pediatric Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3941-5540. e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru.

Elena A. Lukyanova, Cand. Sci. (Med.), Manager, pediatric Department No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9090-2694. E-mail: e.lukyanova@rniiap.ru.

Authors contribution

S. B. Berezhanskaya, A. A. Afonin — development of the research theme and design;

E. A. Papsheva, N. N. Vostrykh — description of the clinical observation;

D. I. Sosayeva, E. A. Lukyanova — review of publications on the topic.

Получено / Received: 29.05.2020

Принято к печати / Accepted: 25.06.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 616.527-02.616
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-60-64

Ихтиоз как одна из форм наследственной патологии плода и новорожденного

А.А. Борщева, Г.М. Перцева, В.В. Симрок

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Ретроспективно изучено течение беременности и родов у пациентки, родившей ребенка с врожденной патологией ихтиозом. Данный клинический случай интересен тем, что во время беременности ихтиоз плода не был диагностирован, а после родов у новорожденного были выявлены все признаки данного заболевания.

Ключевые слова: плод, беременность, роды, пороки развития, ихтиоз.

Для цитирования: Борщева А.А., Перцева Г.М., Симрок В.В. Ихтиоз как одна из форм наследственной патологии плода и новорожденного. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):60-64. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-60-64.

Контактное лицо: Алла Александровна Борщева, Aborsheva@rostov.ru.

Ichthyosis as one of the forms of hereditary pathology of fetus and newborn

A.A. Borscheva, G.M. Pertseva, V.V. Simrok

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

A retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth during the birth of a child with a congenital pathology «ichthyosis» was carried out. This clinical case is interesting because fetal ichthyosis was not diagnosed during pregnancy, but all the signs of this disease were revealed in the newborn after the birth.

Keywords: fetus, pregnancy, childbirth, malformations, ichthyosis.

For citation: Borscheva A.A., Pertseva G.M., Simrok V.V. Ichthyosis as one of the forms of hereditary pathology of fetus and newborn. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):60-64. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-60-64.

Corresponding author: Alla A. Borscheva, Aborsheva@rostov.ru.

Приоритетным направлением отечественного здравоохранения является охрана материнства и детства. Поэтому первоочередной задачей акушера должна быть оценка состояния плода на доклиническом этапе. К сожалению, в последние годы отмечается тенденция к увеличению аномальных состояний плода, таких как синдром задержки развития плода, аномалии строения различных органов плода, а стало быть, и новорожденного. В структуре общей перинатальной патологии врожденные пороки развития плода с каждым годом занимают все более лидирующую позицию. Данные статистики свидетельствуют о том, что в России 35 % детей рождается с врожденной патологией. Среди многообразия врожденных пороков следует отметить такой порок, как ихтиоз. Частота данного заболевания зависит от многих причин и колеблется в пределах 1:250 – 1:1000 новорожденных детей [1,2]. Ихтиоз — это синоним таких патологий, как диффузная кератома, наследственный дерматоз, диффузные нарушения ороговения по типу «рыбьей чешуи». Ихтиоз — генетически обусловленное заболевание, которое наследуется аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным путем [3,4]. Таким образом,

это различные клинические формы генерализованного нарушения кератинизации, что сопровождается ксерозом, эритемой, появлением трещин, зуда. Существуют как наследственные, так и приобретенные формы ихтиоза. Этиология и патогенез ихтиоза еще недостаточно изучены. Однако имеется мнение, что определенную роль в развитии данного заболевания играет снижение концентрации витаминов группы А и Е. Ряд авторов [2,3] считает, что происходит нарушение белкового обмена и, как следствие, накапливаются аминокислоты, повышается уровень холестерина, увеличивается избыточный вес.

Врожденный ихтиоз возникает вследствие генных мутаций, ответственных за нормальное развитие эпителия. Вследствие генных мутаций в поколениях заболевание имеет способность наследоваться. Изначальные причины данных мутаций точно не изучены, но могут быть связаны с факторами внешней среды и другими тератогенными факторами. По аутосомно-доминантному типу наследуются эпидермолитический ихтиоз и простой, по аутосомно-рецессивному типу — ламеллярный. При Х-сцепленном ихтиозе мутация происходит в гене, сцепленном с половой хромосомой, механизм наследования рецессивный.

В случае простого ихтиоза нарушен синтез филагтрина — белка, отвечающего за соединение нитей кератина между собой. Кератин участвует в удержании влаги кожей, в этом случае указанная функция нарушена. Врожденный Х-сцепленный ихтиоз проявляет себя недостаточностью стеролсульфатазы, поэтому кератиноциты прочно связаны с подлежащими слоями кожи и их своевременное отторжение нарушено. Ламеллярный ихтиоз обусловлен недостаточностью трансклутаминазы-1, которая задействована в ороговении клеточных оболочек кожи и способствует быстрому продвижению кератиноцитов к верхнему слою кожи, то есть наблюдается быстрая ее смена. В результате образуются выраженные воспалительные процессы, ухудшается терморегуляция, что способствует присоединению на этом фоне вторичной инфекции.

Основа эпидермолитического ихтиоза — нарушение синтеза кератина, а как результат — нестабильность клеток кожи. Это определяет появление буллезных пузырей, специфичных именно для этого типа врожденного ихтиоза. Данная форма ихтиоза плода развивается в утробе матери, связана она с проблемами транспорта липидов, что приводит к нарушению барьерной функции кожи [5,6].

Диагностика ихтиоза плода затруднена. Во время беременности с целью диагностики можно использовать амниоцентез с последующим анализом амниотической жидкости, а также биопсию ворсин хориона. Однако инвазивные методы повышают риск самопроизвольного прерывания беременности, поэтому на практике используются крайне редко. Показанием для пренатальной биопсии является отягощенный анамнез по врожденному ихтиозу. УЗИ позволяет диагностировать ихтиоз плода в III триместре. Можно определить фиксированное положение рук, открытый рот плода, в ряде случаев можно увидеть гипоплазию носовых хрящей. Многоводие и повышенная экзогенность амниотической жидкости также могут определяться у этих пациенток. Однако эти признаки не являются специфическими. Остальные формы врожденного ихтиоза можно лишь заподозрить [5,6,7]. После рождения диагноз ихтиоза, как правило, не вызывает затруднения и ставится неонатологом на основании всех проявлений болезни. Это специфическое шелушение кожи, кожные покровы новорожденных покрыты толстыми чешуйками серого цвета. Ротовая полость не открывается, губы сморщены, склеротические изменения на конечностях [4,6,8]. Изменения в анализах неспецифичны, но может быть выявлено повышение холестерина, снижение уровня эстриола [9]. У нашей пациентки ни анамнез, ни данные обследования в период беременности не указывали на наличие у плода ихтиоза, а ребенок родился со всеми проявлениями данного заболевания.

Основной профилактический метод — проведение предварительного медико-генетического консультирования, однако проводится оно в случаях неблагоприятной наследственности со стороны супругов [9]. При высокой степени риска рождения больного ребенка родителям предлагают отказаться от планирования беременности. При антенатальном выявлении ихтиоза беременность рекомендуют прервать [7].

Редкая встречаемость данной врожденной патологии и трудность ее диагностики во время беременности побудили к публикации данного случая.

Цель исследования — представить клинический случай рождения ребенка с не диагностированным внутриутробно врожденным ихтиозом, а также проиллюстрировать возможность его выживания, продления и улучшения качества жизни при своевременно начатом лечении.

Материалы и методы

Изучены анамнестические данные (общий и акушерско-гинекологический анамнез), течение беременности и исход родов у женщины, родившей ребенка с признаками ихтиоза. Исследование проведено по материалам обменной карты, истории родов и истории развития новорожденного родильного отделения городской больницы г. Ростова – на Дону. В каждом из изученных документов имелось подписанное женщиной информированное согласие на обработку персональных данных.

Клинический случай

Повторнородящая, 31 года, наблюдалась в женской консультации с девятинедельного срока беременности. Наследственный анамнез благоприятный, признаков ихтиоза ни у кого из родственников как со стороны женщины, так и со стороны ее мужа не было. Ни нарушений менструальной функции, ни наличия гинекологических заболеваний в анамнезе женщина не отмечала. В 2008 г. были первые роды в срок, родился живой доношенный мальчик, массой 3600 г., длиной 53 см. В 2009 г. вторая беременность закончилась самопроизвольным абортom в сроке 4 – 5 недель, причина не установлена, вне беременности не обследовалась. В 2013 г. произошли вторые роды в сроке 40 недель беременности. Родился живой доношенный мальчик, вес при рождении составил 3200 г., длина — 52 см. В 2014 г. — медицинский аборт. Данная беременность — пятая. При обследовании параметры костного таза в пределах нормы. Артериальное давление на протяжении всей беременности на обеих руках колебалось в пределах 120/80 – 110/70 мм.рт.ст. У женщины первая группа крови, резус-фактор — положительный, у мужа вторая группа крови, резус-фактор также положительный. У беременной групповые антитела на протяжении всей беременности не обнаруживались. У женщины имелась сопутствующая патология — ВСД (вегетососудистая дистония) смешанного типа. Беременность осложнилась в 12 недель признаками угрожающего прерывания беременности, проведено амбулаторное лечение (дюфастон). Во второй половине имела место гестационная железодефицитная анемия средней степени тяжести, также проводилось амбулаторное лечение препаратами железа. Скрининговые и динамические УЗ (ультразвуковое) и ДППМ (доплерометрическое) исследования выявили в 23 недели ФПН (фето-плацентарная недостаточность), в 36 недель — многоводие. В 38 – 39 недель при ДППМ и КТГ (кардиотокографическом) исследованиях обнаружены признаки гипоксии плода. Ни при одном из УЗИ при данной беременности признаки ихтиоза плода не были обнаружены. 28 сентября, в 10:00 часов, пациентка поступила в родильное отделение с регулярной родовой деятельностью, начавшейся с 9:00 часов и отошедшими водами

с 8:00 часов. Срок беременности в момент начала родовой деятельности составил 40 недель. При поступлении схватки регулярные, по 30 секунд, через 4 – 5 минут. Плод расположен в продольном положении, позиция первая, вид передний. Над входом в малый таз расположена предлежащая часть — головка. Слева, ниже пупка, прослушиваются четкие, ритмичные сердечные тона плода, с частотой до 146 уд. в минуту. Для уточнения акушерской ситуации произведено влагалищное исследование. При осмотре наружных половых органов особенностей их развития не выявлено. Шейка матки укорочена, мягкой консистенции, расположена по проводной оси таза, открытие маточного зева — 3,0 – 3,5 см, плодный пузырь определить не удается, околоплодные воды светлые, прозрачные, подтекают в умеренном количестве. На первой плоскости малого таза определяется предлежащая часть — головка, — на которой пальпируется стреловидный шов, расположенный в поперечном размере первой плоскости, слева пальпируется малый родничок. При поступлении был поставлен диагноз: Роды 3-и, в срок, первый период, несвоевременное отхождение околоплодных вод, анемия средней степени тяжести, ФПН, ВСД по смешанному типу. В 13 часов схватки стали более редкие и слабые, по 15 – 20 секунд, через 7 – 8 минут. По данным повторного влагалищного исследования, за три часа раскрытие шейки матки произошло на 0,5 см. Был поставлен диагноз — вторичная слабость родовой деятельности, назначена медикаментозная коррекция введением окситоцина. 28 сентября, в 21 ч. 25 мин., родился ребенок женского пола, живой, с признаками доношенности и зрелости, массой 3300 г, длиной 53 см, с окружностью головки 36 см, грудной клетки — 35 см. Имело место нетугое однократное обвитие пуповины вокруг шеи плода, на коже определялись выраженные признаки ихтиоза. По шкале Апгар ребенок оценен на 6 – 7 баллов.

Новорожденная девочка осмотрена неонатологом. Состояние оценено как средней тяжести за счет умеренной неврологической симптоматики и тяжелого основного заболевания (рис. 1).



Рисунок 1. Ребенок с врожденным ихтиозом (1-е сутки жизни).

Figure 1. Child with a congenital ichthyosis (1st day of life).

У ребенка выраженная гиперемия кожи, которая покрыта твердым панцирем, в складках кожи и на туловище места шелушений, определяются мелкие трещинки, форма рта зияющая («рыбий рот»), отмечена незначительная деформация ушных раковин. Носик заполнен корочками. Выявлено снижение мышечного тонуса и рефлексов. Некоторые рефлексы вызывались с трудом. Ребенок двигал конечностями хаотично. При рождении выставлен диагноз: Врожденный ихтиоз, коллоидная форма, тяжелое течение. Перинатальная гипоксия. После проведения первичных мероприятий в родильном зале, девочка переведена в детское отделение, где проведено первичное обследование и назначено лечение. В ОАК имел место лейкоцитоз ($14,9 \times 10^9/\text{л}$). При биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня креатинина и билирубина. Большое количество лейкоцитов было и в ОАМ. С первых суток начата антибактериальная терапия, гормональная терапия (преднизолон), а также местное лечение с целью предупреждения присоединения вторичной инфекции и улучшения состояния кожи. Однако для более углубленного комплексного обследования и лечения, консультаций узких специалистов, на 2-е сутки после рождения ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных городской больницы. После проведенной терапии в указанном отделении ребенок выписан домой, в удовлетворительном состоянии и с изменениями внешнего вида в лучшую сторону. Это наглядно видно на представленном рисунке (рис. 2).



Рисунок 2. Ребенок с врожденным ихтиозом перед выпиской из детского отделения.

Figure 2. A child with congenital ichthyosis before discharge from the children's Department.

У матери послеродовой и ранний послеродовой периоды протекали без особенностей. Кровопотеря в родах составила 250 мл. Осложнений в позднем послеродовом периоде у роженицы также не отмечалось. Выписана из отделения на 4-е сутки после родов, в удовлетворительном состоянии, под наблюдение участкового врача акушера-гинеколога.

Выводы

Диагностика внутриутробного ихтиоза плода представляет определенную трудность. В данном случае ультразвуковое исследование не выявило никаких признаков, позволяющих внутриутробно выявить ихтиоз. Отсутствовали и специфические анамнестические данные. Все это привело к выявлению данной патологии лишь после рождения плода. Следовательно, ихтиоз может появляться даже в тех случаях, когда ничего не предвещало наличие этой патологии. Своевременно же начатая терапия ихтиоза у новорожденной девочки, способствовала благоприятному течению заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворянкова Е.В., Мельниченко О.О., Красникова В.Н., Корсунская И.М. Ихтиоз. Что важно знать специалисту. // Русский Медицинский Журнал. Дерматология. Медицинское обозрение. - 2019. - Т.3, № 12. - С. 25 – 30. eLIBRARY ID: 41492808
2. Кошкин С.В., Черных Т.В. Евсеева А.Л., Рябова В.В., Рябов А.Н. Ламеллярный врожденный ихтиоз. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - № 5. - С 44 – 50. eLIBRARY ID: 27314558
3. Орловская И.В., Рюмина И.И., Перепелкина А.Е. Врожденный ихтиоз. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016 – Т. 54, № 6. - С. 22-25. eLIBRARY ID: 13065979
4. Кондратьева Ю.С., Сафонов Н.Е., Клеймуш В.А. Шипилов А. А. Семейный случай ихтиоза. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2017. - № 4. - С.73 – 79. eLIBRARY ID: 16824806
5. Харитонов Н.А., Яцык Г. В., Беляева И. А., Кондакова О. Б. Врожденный ихтиоз в практике неонатолога. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.– 2014. – Т.93, №1. – С.25-33. eLIBRARY ID: 21071414
6. Васильченко Т.С., Габдракипова А.А. Врожденный ихтиоз. // Вестник науки и образования. - 2019. - №24(78). - С. 50 – 52.
7. Сукало А.В., Жидко Л.Б., Лазарь Е.А. Врожденный ихтиоз у детей. // Медицинский журнал. - 2011. - №1 – С.16-19. eLIBRARY ID: 21039223
8. Бакулев А.Л., Платонова А.И. Болезни ороговения. В кн. Дерматология и венерология. - Саратов: изд-во СГМУ, 2015.
9. Ефанова Е.Н., Улитина И.В., Иванникова Е.Н., Русак Ю.Э., Лакомова И.Н., Васильева Е.А. Врожденный ихтиоз у новорожденного по типу «коллоидный плод». // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – Т.18, №6. – С. 26-28. eLIBRARY ID: 25127177

Информация об авторах

Алла Александровна Борщева, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

Галина Маргосовна Перцева, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru.

Таким образом, тяжесть данной патологии и трудность пренатальной ее диагностики требуют изыскания новых не инвазивных, но высоко достоверных методов исследования, которые можно было бы использовать у всех беременных в качестве скрининговых.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Dvoryankova E.V., Melnichenko O.O., Krasnikova V.N., Korsunskaya I.M. Ichthyosis. What is important for a specialist to know? Russian Medical Journal. Dermatology. Medical review. 2019;3(12):25-30. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41492808
2. Koshkin S.V., Chermnykh T.V. Evseeva A.L., Ryabova V.V., Ryabov A.N. Lamellar congenital ichthyosis. Bulletin of dermatology and venereology. 2016;(5):44-50. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27314558
3. Orlovskaya I.V., Ryumina I.I., Perepelkina A.E. Congenital ichthyosis. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016;54(6):22-25. (In Russ.). eLIBRARY ID: 13065979
4. Kondratieva Yu.S., Safonov N.E., Kleymush V.A., Shipilov A.A. Family case of ichthyosis. Bulletin of dermatology and venereology. 2017;(4):73-79. (In Russ.). eLIBRARY ID: 16824806
5. Kharitonova N.A., Yatsyk G.V., Belyaeva I.A., Kondakova O.B. Congenital ichthyosis in the practice of neonatology. Pediatriya. 2014;93(1):25-33. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21071414
6. Vasilchenko T.S., Gabdrakipova A.A. Congenital ichthyosis. Bulletin of science and education. 2019;24(78):50-52. (In Russ.).
7. Sukalo A.V., Zhidko L.B., Lazar' E.A. Congenital ichthyosis in children. Medical Journal. 2011;1:16-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21039223
8. Bakulev A.L., Platonova A.N. Diseases of keratinization. In: Dermatology and venereology. Saratov: Izd-vo SGMU; 2015. (In Russ.).
9. Efanova E.N., Ulitina I.V., Ivannikova E.N., Rusak Yu.E., Lakomova I.N., Vasilyeva E.A. Colloid fetus type congenital ichthyosis in a newborn. Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney). 2015;18(6):26-28. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25127177

Information about the authors

Alla A. Borscheva, Cand. Sci. (Med.), associate Professor, associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

Galina M. Pertseva, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of obstetrics and gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru.

Василий Васильевич Симрок. д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: Partus7@yandex.ru.

Vasily V. Simrok; Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: Partus7@yandex.ru.

Вклад авторов

А.А. Борщева — разработка дизайна исследования; получение и анализ данных; написание текста рукописи; ответственность за все аспекты работы и гарантия рассмотрения и решения вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Г.М. Перцева — разработка дизайна исследования, написание статьи, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи.

В.В. Симрок — участие в разработке дизайна исследования, написание текста рукописи; интерпретация полученных данных.

Authors contribution

A. A. Borscheva — development of research design; data acquisition and analysis; writing the text of the manuscript; significant processing of its important scientific and intellectual content; review of publications on the topic of the article. Responsibility for all aspects of the work and for reviewing and resolving issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work.

G. M. Pertseva — research design development, article writing, data acquisition and analysis, review of publications on the topic of the article.

V. V. Simrok — participation in the development of the research design, writing the text of the manual; interpretation of the obtained data.

Поступила/ Received 05.06.2020

Принята в печать/ Accepted 08.07.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 577.224.23:616.43-053.2
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-65-68

Синдром Свайера

Г.Р. Газизова¹, Ф.В. Валеева¹, М.Р. Шайдуллина^{1,2}, Э.И. Акбиров¹

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Детская клиническая республиканская больница, Казань, Россия

Представлено клиническое наблюдение больной с синдромом Свайера. В статье приведены данные анамнеза, фенотипические признаки, клинические симптомы и объективные данные пациентки, результаты инструментальных и гормональных исследований, на основании которых врачи разных специальностей могут заподозрить нарушение формирования пола с XY дисгенезией гонад.

Ключевые слова: синдром Свайера, нарушение формирования пола, женский фенотип с кариотипом 46 XY.

Для цитирования: Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р., Акбиров Э.И. Синдром Свайера. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):65-68. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-65-68.

Контактное лицо: Гульназ Рашидовна Газизова, Gulnaz-med@yandex.ru.

Swyer Syndrome

G.R. Gazizova¹, F.V. Valeeva¹, M.R. Shaydullina^{1,2}, E.I. Akbirova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Children's clinical Republican hospital, Kazan, Russia

A clinical observation of a patient with Swyer's syndrome is presented. The article presents anamnesis data, phenotypic signs, clinical symptoms and objective data of the patient, the results of instrumental and hormonal studies, on the basis of which doctors of different specialties may suspect a violation of sex formation with XY gonadal dysgenesis.

Keywords: Swyer syndrome, violation of gender formation, female phenotype with karyotype 46 XY.

For citation: Gazizova G.R., Valeeva F.V., Shaydullina M.R., Akbirova E.I. Swyer Syndrome. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):65-68. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-65-68.

Corresponding author: Gulnaz R. Gazizova, Gulnaz-med@yandex.ru.

Введение

Синдром Свайера (англ. *Swyer syndrome*), XY дисгенезия гонад, женская гонадальная дисгенезия (англ. *XY female gonadal dysgenesis*) — генетическое нарушение, вариант гипогонадизма с кариотипом 46 XY. При синдроме Свайера наблюдается полная или «чистая» дисгенезия тестикул, формируется женский фенотип при мужском генотипе. Это врожденное заболевание, связанное с Y-хромосомой.

Причиной дисгенезии гонад являются мутации генов, ответственных за дифференцировку яичка (WT1, SF1, SRY, SOX9, DHH, ATRX, ARX), или чрезмерная экспрессия факторов, которые в избыточном количестве препятствуют нормальной дифференцировке яичка (DAX1, SOX9). В случае полной агенезии гонад формируется правильное женское строение наружных и внутренних гениталий, заболевание выявляется в период пубертата при отсутствии полового развития [1]. Синдром Свайера, как правило, связывают с генетическим вариантом дисгенезии тестикул, связанный с мутациями гена SRY (локус Yp11.3). Ген SRY, локализованный на коротком плече

Y-хромосомы, обычно экспрессируется к 7 – 8-й неделе эмбриогенеза. Активация этого гена ведет к целому ряду сигналов, запускающих дифференцировку клеток Сертоли, герминативного эпителия семенных канальцев и, чуть позже, клеток Лейдига (8 – 10-я неделя). При физиологическом эмбриогенезе в клетках Сертоли выделяется АМГ (антимюллеровый гормон), приводящий к регрессу мюллеровых протоков, а в клетках Лейдига, стимулированных плацентарным хорионическим гонадотропином (ХГ), а затем и собственным лютеинизирующим гормоном (ЛГ), секретируются нарастающее количество тестостерона [1]. Под влиянием тестостерона вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток тестикула. В условиях отсутствия полноценного генетического материала (в частности экспрессии гена SRY) невозможно формирование функционально активной тестикулярной ткани. Отсутствие секреции антимюллерового гормона приводит к развитию мюллеровых протоков, из которых формируется матка, верхняя часть влагалища и фаллопиевы трубы [1]. Соответственно, отсутствие тестостерона при синдроме Свайера приводит к редукции вольфовых про-

токов. В результате отсутствия образования дигидротестостерона наружные половые гениталии развиваются по женскому типу. При синдроме Свайера половой бугорок формируется как клитор, половые складки — как половые губы [1,2]. Таким образом, несмотря на мужской кариотип 46 XY, наружные и внутренние половые органы плода формируются женскими.

Клиническая картина

До периода полового созревания, симптомы синдрома Свайера практически не выражены. Заболевание в основном диагностируется у девочек в 14 – 16 лет. Это связано с тем, что они приходят к гинекологу с жалобами на задержку полового развития, появления первой менструации (менархе). У пациенток выявляются следующие особенности:

- слаборазвитые грудные железы;
- недостаточный рост волос в подмышечных впадинах и на лобковой области;
- инфантилизм матки, реже — гипоплазия влагалища;
- интерсексуальное или евнухоподобное телосложение;
- атрофия слизистой оболочки в половых органах;
- недоразвитие клитора и половых губ.

Постановка диагноза базируется на данных осмотра, УЗИ органов малого таза, гормональное исследование уровня половых гормонов (эстрадиол, тестостерон), 17-ОП (17-оксипрогестерон), ДГЭА-с (дегидроэпиандростерон-сульфата), ЛГ и ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), пролактина, исследование кариотипа, лапароскопия. Более ранняя диагностика возможна при обнаружении малигнизированных дисгенетических гонад [3].

Лечение

Пациенткам с синдромом Свайера рекомендовано проведение овариоэктомии. Удаление яичников производится с целью предотвращения малигнизации дисгенетических гонад (первичная профилактика). После операции назначают гормональные препараты в качестве заместительной терапии. Это помогает развиваться вторичным половым признакам, а также не дает возникнуть остеопорозу. Если удаление женских половых желез было произведено в детстве, то гормоны начинают давать только в подростковом возрасте.

Прогноз

При своевременном обнаружении и лечении прогноз благоприятен. Инициацией заместительной терапии достигается развитие вторичных половых признаков, адаптация пациенток среди сверстников, улучшение качества и продолжительности жизни. При синдроме Свайера пациентки не имеют своих яйцеклеток, и в прошлом это означало, что они никогда не смогут родить детей. Однако при достаточно развитой матке беременность может быть достигнута при использовании экстракорпорального оплодотворения с введением донорских ооцитов в полость матки пациентки.

Клинический случай

Пациентка М., 17 лет, в феврале 2020 г. поступила в отделение детской эндокринологии ДРКБ с жалобами на отсутствие менструаций, отсутствие роста молочных желез. Впервые к эндокринологу обратилась в 2018 г. с жалобами на отсутствие месячных, диагноз не был выставлен, лечение по поводу заболевания не получала.

Анамнез жизни. Девочка родилась от 1-й беременности, 1-х родов. Беременность протекала без особенностей. Рост при рождении — 52 см, масса — 3148 г. Росла и развивалась нормально. В возрасте 15 лет стала замечать, что не увеличиваются молочные железы, отсутствуют месячные.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Сознание ясное, речь адекватная. Рост — 171 см (75 – 90 перцентиль), вес — 56 кг (50 – 75 перцентиль). ИМТ — 19,15 кг/м². Плечи широкие, хорошо развита мускулатура. Половая формула по Таннеру: Ма 1, Ах 3, Р 3, Ме 1. Молочные железы препубертатные. Половые органы сформированы правильно, по женскому типу, оволосение в подмышечных и лобковой областях снижено, по женскому типу (рис. 1). Кожные покровы розовые, нормальной влажности. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластичной консистенции, безболезненная при пальпации. Дыхание везикулярное. ЧД — 20 в мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД 110/60 мм рт.ст., ЧСС — 86 в минуту, t — 36,5 С. Язык физиологической окраски, не обложен. Живот не увеличен. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез не нарушены.

*"Фото удалено по просьбе
авторов. 08.02.2022"*

Рисунок 1. Пациентка М., 17 лет. Фенотипические особенности при синдроме Свайера.
Figure 1. Patient M, 17 years old. Phenotypic features in Swyer syndrome.

Результаты лабораторных исследований

Рутинные анализы общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимические обследования крови не выявили каких-либо клинически значимых отклонений.

Обследование гормонального профиля продемонстрировало гипергонадотропный гипогонадизм: ФСГ —

80,07 мМЕ/мл (2,76 – 5,69 мМЕ/мл), ЛГ — 27,3 мМЕ/мл (1 – 6,43 мМЕ/мл), эстрадиол — менее 5 пг/мл (5,99 – 27 пг/мл), тестостерон — 0,43 нг/мл (0,084 – 0,481 нг/мл), ДГЭА-с — 413,3 мкг/дл (65,1 – 367,6 мкг/дл — для женщин, 70,3 – 493,1 мкг/дл — для мужчин), 17-ОН прогестерон — 1,68 нг/мл (0,41 – 2,35 нг/мл), пролактин — 924,8 мкМЕ/мл (44,5 – 390,1 мкМЕ/мл), пролактин мономер — 383,9 мкМЕ/мл (74 – 390 мкМЕ/мл).

Данные инструментальных исследований. УЗИ органов малого таза (ОМТ) показало следующую картину: матка представлена в виде мышечного тяжа, размерами 36,3×8,3×13,7 мм. Эндометрий четко не дифференцируется. Расположение матки типичное. Эхоструктура однородная. Угол между шейкой и телом матки не просматривается. Яичники в типичном месте не визуализируются. Было представлено следующее заключение: инфантильная матка. Агенезия яичников. Согласно классификации Н.С. Мартыша, размеры внутренних гениталий в пубертатный период, в возрасте 17 – 19 лет, должны соответствовать следующим параметрам [3]: длина тела матки — 48 мм, ширина тела матки — 41 мм, толщина тела матки — 33 мм, длина шейки — 27 мм, объем яичника — 8,8 см³.

Пациентке было проведено исследование кариотипа: в 100 % проанализированных интерфазных ядер обнаружен нормальный мужской кариотип (46 XY).

Проведена лапароскопия с гонадэктомией (рис. 2) Заключение гистологического материала: с обеих сторон визуализируются маточные трубы. Гонады достоверно не определяются, представлена фиброзная ткань с единичными железистыми структурами. Левая гонада размером 3 мм, правая гонада — 4 мм (рис. 3).

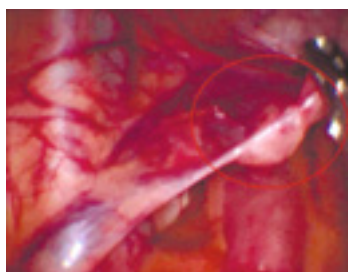


Рисунок 2. Пациентка М., 17 лет. Фотография гонады при проведении лапароскопии.

Figure 2. Patient M., 17 years old. Photo of the gonad during laparoscopy.

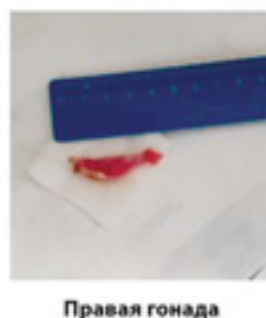
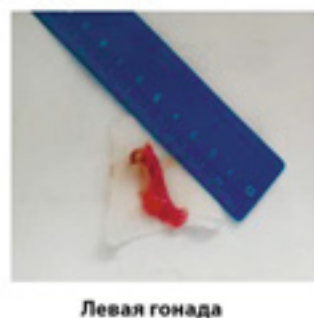


Рисунок 3. Пациентка М., 17 лет. Извлеченные левая и правая гонады при проведении лапароскопии.
Figure 3. Patient M., 17 years old. Extracted left and right gonads during laparoscopy.

Обсуждение

По результатам анамнеза (наличие жалоб на первичную аменорею, отсутствие роста молочных желез), объективных данных (половая формула по Таннеру: Ma1, Ax3, P 3, Me1, оволосение по женскому типу) и результатов лабораторно-инструментальных исследований (кариотип 46 XY, повышенные уровни ЛГ, ФСГ, наличие матки, представленной в виде мышечного тяжа, извлеченные гонады, представленные фиброзной тканью с единичными железистыми структурами) выставлен следующий клинический диагноз — нарушение формирования пола 46 XY, Синдром Свайера. В дальнейшем пациентке рекомендована заместительная гормональная терапия препаратами эстрогенов и прогестерона с целью стимуляции полового созревания и соответствующего развития женских вторичных половых признаков, а также профилактики остеопороза.

Как было сказано выше, синдром Свайера чаще всего ассоциируют с мутациями гена SRY. Но данный симптомокомплекс (дисгенетичные яички, женские наружные гениталии, возможное наличие матки, кариотип 46 XY) характерен и для других генетических aberrаций. Среди таких патологий: мутация гена WT1 (локус 11p13) — синдром Фрайзера (наличие в клинике дополнительного клинического синдрома в виде нефротического) или синдром Дениса-Драша (развитие опухоли Вильмса); мутация гена SF1 (локус 9q33), что часто ассоциировано в клинике с первичной надпочечниковой недостаточностью; мутация гена SOX9 (локус 17q24.3-q25.1) с проявлениями кампомелической дисплазии; мутация гена ATRX (локус Xp22.13) — развитие α -талассемии и задержки физического развития наряду с нарушением формирования пола. Однако значимые соматические патологии, сопровождающие данные заболевания, у пациентки выявлены не были. Так как результаты подробного генетического тестирования не повлияли бы на выбор тактики лечения и не были существенны как для самого подростка, так и для его семьи, от молекулярно-генетической верификации диагноза на данном этапе было принято решение воздержаться.

Заключение

Таким образом, приведенный клинический случай подтверждает необходимость более тщательного ком-

плексного обследования пациентов с задержкой полового развития и в случаях отсутствия менархе. Своевременная диагностика, лечение пациенток с синдромом Свайера может предотвратить онкологическое перерождение дисгенетичных гонад, своевременно назначить заместительную гормональную терапию с целью развития вторичных половых признаков, тем самым повысить качество жизни и социальную адаптацию женщин. Несомненно, что данная нозология требует внимательного подхода в оказании качественной медицинской помощи у целого круга специалистов: эндокринологов, врачей лабораторно-диагностического профиля, педиатров, хирургов, онкологов, генетиков, гинекологов и психологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. *Справочник детского эндокринолога, 3-е изд. испр. и доп.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Малиевский О.А. *Детская эндокринология: учебник.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Мартыш Н.С. Клинико-эхографические особенности воспалительных процессов внутренних половых органов у девочек. // *SonoAce International.* – 2005. – №13 – с.8-14.

Информация об авторах

Газизова Гульназ Рашидовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-5941-385X; eLibrary SPIN: 8370-0119; e-mail: Gulnaz-med@yandex.ru.

Валеева Фариды Вадутовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0001-6000-8002; eLibrary SPIN: 2082-3980; e-mail: val-farida@yandex.ru.

Шайдуллина Мария Рустемовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; врач отделения эндокринологии «Детская республиканская клиническая больница», Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-2783-5759, eLibrary SPIN:9051-2570. e-mail: zizi97@mail.ru

Акбиров Элина Ильдаровна, ординатор кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. e-mail: akbirk@mail.ru

Вклад авторов

Газизова Г.Р. — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Валеева Ф.В. — разработка дизайна и обзор публикаций по теме статьи;

Шайдуллина М.Р. — лечащий врач пациента, получение и анализ данных;

Акбиров Э.И. — обзор публикаций по теме статьи.

Дополнительная информация

Пациент дал письменное согласие для использования фотографий в печать.

The patient gave written consent to use the photos for printing.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing. *The study did not have sponsorship (mandatory section).*

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

Conflict of interest. *Authors declare no conflict of interest.*

REFERENCES

1. Dedov I.I., Peterkova V.A., *Handbook of pediatric endocrinologist, 3rd ed. ISPR. and add.* Moscow: GEOTAR-Media, 2020. (in Russ.)
2. Dedov I.I., Peterkova V.A., Malievsky O.A., *Children's endocrinology: textbook.* Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (in Russ.)
3. Martysh N.S. Clinical and echographic features of inflammatory processes of internal genitals in girls. *SonoAce International.* 2005;(13):8-14. (in Russ.)

Information about the authors

Gulnaz R. Gazizova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-5941-385X; eLibrary SPIN: 8370-0119; e-mail: Gulnaz-med@yandex.ru.

Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0001-6000-8002; eLibrary SPIN: 2082-3980; e-mail: val-farida@yandex.ru.

Maria R. Shaydullina, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; physician of the "Children's Republican clinical hospital", Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-2783-5759, eLibrary SPIN:9051-2570. e-mail: zizi97@mail.ru.

Elina I. Akbirova, resident of the Department of endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. e-mail: akbirk@mail.ru.

Authors contribution

Gazizova G.R. — obtaining and analyzing data, writing the text of the manuscript;

Valeeva F.V. — design development and review of publications on the topic of the article;

Shaidullina M.R. — patient's attending physician, data acquisition and analysis;

Akbirova E.I. — review of publications on the topic of the article.

Получено / Recived: 07.07.2020

Принято к печати / Accepted: 20.07.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.9:578.2+614.4

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-69-78

Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области: анализ и прогноз

Е.В. Ковалев^{1,4}, Т.И. Твердохлебова^{2,4}, Г.В. Карпущенко^{3,4}, Е.Г. Ерганова¹, В.В. Агафонова²,
А.А. Рындич², А.Г. Суладзе², Д.С. Колпаков², Н.Н. Долгова², Н.В. Алексанина²,
А.В. Алешукина², А.Р. Литовко³, Г.С. Алешукин², В.В. Денисенко²

¹Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии
Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

³Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

⁴Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: мониторинг, анализ и прогноз распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области. **Материалы и методы:** анализ данных по заболеваемости COVID-19 в Ростовской области, полученных на базе учреждений Роспотребнадзора: Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии, а также мониторинг информации на Интернет-сайтах Правительства Ростовской области и регионального штаба по борьбе с распространением COVID-19. Применение аналитической платформы SEIR для построения математической модели прогноза распространения инфекции в Ростовской области. **Результаты:** в работе представлен анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости COVID-19 в Ростовской области, анализ эффективности реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий с возможностью прогнозирования развития эпидемического процесса в регионе.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, эпидемиологическая ситуация, прогноз, противоэпидемические мероприятия.

Для цитирования: Ковалев Е.В., Твердохлебова Т.И., Карпущенко Г.В., Ерганова Е.Г., Агафонова В.В., Рындич А.А., Суладзе А.Г., Колпаков Д.С., Долгова Н.Н., Алексанина Н.В., Алешукина А.В., Литовко А.Р., Алешукин Г.С., Денисенко В.В. Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области: анализ и прогноз. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):69-78. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-69-78.

Контактное лицо: Виктория Владиславовна Агафонова, niimicrodouble@yandex.ru.

Epidemiological situation of a new coronavirus infection (COVID-19) in the Rostov region: analysis and forecast

E.V. Kovalev^{1,4}, T.I. Tverdokhlebova^{2,4}, G.V. Karpushenko³, E.G. Erganova¹,
V.V. Agafonova², A.A. Ryndich², A.G. Suladze², D.S. Kolpakov², N.N. Dolgova²,
N.V. Aleksanina², A.V. Aleshukina², A.R. Litovko³, G.S. Aleshukin², V.V. Denisenko²

¹Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia

³Center of hygiene and epidemiology in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: monitoring, analysis and forecast of the spread of new coronavirus infection (COVID-19) in the Rostov region. **Materials and methods:** analysis of data on the incidence of COVID-19 in the Rostov region, obtained on the basis of agencies: Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Center of hygiene and epidemiology in Rostov region, Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, as well as the monitoring of information on the Internet sites of the Government of the Rostov region and the regional headquarters for the fight against the spread of COVID-19. Application of the SEIR analytical platform to build a mathematical model for predicting the spread

of infection in the Rostov region. **Results:** the article presents an analysis of the epidemiological situation for the incidence of COVID-19 in the Rostov region, analyzes the effectiveness of preventive and anti-epidemic measures with the ability to predict the development of the epidemiological process in the region.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, epidemiological situation, prognosis, anti-epidemic measures

For citation: Kovalev E.V., Tverdokhlebova T.I., Karpushenko G.V., Erganova E.G., Agafonova V.V., Ryndich A.A., Suladze A.G., Kolpakov D.S., Dolgova N.N., Aleksanina N.V., Aleshukina A.V., Litovko A.R., Aleshukin G.S., Denisenko V.V. Epidemiological situation of a new coronavirus infection (COVID-19) in the Rostov region: analysis and forecast. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):69-78. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-69-78.

Corresponding author: Victoria V. Agafonova, niimicrodouble@yandex.ru.

Введение

Официальная информация о вспышке пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань (Wuhan City), столице провинции Хубэй (Hubei Province of China), появилась впервые 31 декабря 2019 г. из центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Китае (WHO China Country Office). С конца января 2020 г. во многих странах мира стали регистрироваться случаи заболевания COVID-19, преимущественно связанные с поездками в КНР. 30 января ВОЗ признала вспышку, вызванную новым коронавирусом, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома), а 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии и присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом COVID-19 (Corona Virus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 г.)^{1,2,3}.

С начала января 2020 г. специалистами Роспотребнадзора и Минздрава России предпринимаются экстренные меры по сдерживанию распространения инфекции на территории Российской Федерации⁴.

В России первые случаи инфекции, вызванной коронавирусом 2019-nCoV (SARS-CoV-2), были зафиксированы 31 января 2020 г. К настоящему моменту география распространения заболевания COVID-19 очень широка и захватывает более 190 стран мира. По данным ВОЗ, в мире по состоянию на 10.07.2020 зарегистрировано 12259738 подтвержденных случаев (Информационный бюллетень 10.07.2020 г.). Лидерами по числу зарегистрированных случаев COVID-19 являются США, Бразилия, Индия, Россия. В Российской Федерации на 10.07.2020 г.

выявлено 707301 случаев заболевания в 85 регионах, летальных случаев — 10843.

До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. Однако в 2002 и 2012 гг. были зарегистрированы эпидемические вспышки заболеваний, вызванных коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV. В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести⁵. Новый коронавирус SARS-CoV-2, проявивший пандемичный потенциал, предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV, по меньшей мере, на 79 %. Эпидемия COVID-2019 привлекла к себе внимание специалистов здравоохранения и населения во всем мире, так как ранее коронавирусные инфекции у людей не выходили за пределы допустимого уровня биологического риска. Однако последствия произошедших мутаций этих вирусов указывают на то, что трансформации последних могут приводить к чрезвычайным ситуациям⁶.

Появление нового варианта вируса и эпидемический потенциал, проявленный возбудителем COVID-19, поставили перед специалистами санитарно-эпидемиологической службы и здравоохранения задачи, связанные с быстрой разработкой диагностики и профилактики новой инфекции, а также тактики оказания медицинской помощи больным. В настоящее время вопросы эпидемиологии, клинических особенностей, профилактики и лечения этого заболевания находятся на стадии изучения. В связи с этим, мониторинг и анализ эпидемиологиче-

¹ Wuhan Municipal Health Commission briefing on the pneumonia epidemic situation. 31 December 2019 (in Mandarin). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>

² Pneumonia of unknown cause — China. Disease outbreak news. 5 January 2020. WHO. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>

³ Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

⁴ Информация Роспотребнадзора: https://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=13554; <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-dagnostike-i-lecheniyunovoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov>

⁵ CDC. 2019 Novel Coronavirus: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

⁶ Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjwm>

ской ситуации по COVID-19 в различных субъектах Российской Федерации представляется весьма актуальным и значимым для понимания развития эпидемического процесса и составления прогноза [1].

В данной работе проведен анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости COVID-19 в Ростовской области, проанализирована эффективность реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий с возможностью прогнозирования развития эпидемического процесса в регионе.

В Ростовской области первый случай выявления COVID-19 был зарегистрирован 25 марта 2020 г. у женщины, прибывшей из-за границы незадолго до проявления симптомов заболевания. С этого дня регистрировался единичный прирост случаев заболевания до 6 апреля 2020 г. Затем начали выявляться десятки случаев заболевания, а с 16 мая 2020 года — более 100 случаев ежедневно.

По данным Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, количество подтвержденных инфицированных новым коронавирусом в области на 10 июля 2020 г. достигло 10533. Показатель заболеваемости на 100 тысяч населения — 251,0. Коэффициент распространения инфекции — 0,99. Лабораториями Ростовской области за весь период проведено свыше 291,5 тысячи тестов на коронавирусную инфекцию. Охват населения тестированием методом ПЦР на 100 тыс. населения — 96,1. Диагностика COVID-19 в Ростовской области осуществляется на базе лабораторий трех учреждений Роспотребнадзора (ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт», ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии) и 9-ти лабораторий медицинских организаций.

Случаи COVID-19 регистрируются в 12 городах и 43 районах Ростовской области. Наибольшее число случаев заболевания зарегистрировано в г. Ростове-на-Дону (3674 человек — 34,9% от общего количества случаев), в городах Шахты (575), Батайск (389), Донецк (236), Зверево (245), Новошахтинск (287) в Сальском (646), Белокалитвинском (442), Мясниковском (331), Аксайском (273) районах.

Следует отметить, что в определенные периоды (23.05.2020 и 02.06.2020) в Ростовской области за сутки

было выявлено «рекордное» количество новых случаев заболевания (353 и 253 случаев соответственно). Это связано с возникновением вспышки заболевания в социальных учреждениях (психоневрологических интернатах) Ростовской области в городах Сальск и Зверево.

За весь период в области медицинским наблюдением было охвачено более 61 тысячи человек, выздоровело 7760 заболевших, умерло — 156 человек.

На момент проведения анализа возрастная структура вновь выявленных случаев заболевания распределилась следующим образом: 46 – 65 лет — 44,6 %, 18 – 45 лет — 34,8 %, 66 – 79 лет — 13 %, старше 80 лет — 3,3 %, 0 – 17 лет — 4,3 %. Как и в целом по общему количеству заболевших COVID-19 в области, среди вновь выявленных случаев преобладает возрастная группа 46 – 65 лет и 18 – 45 лет (рис. 1).

Распределение результатов тестирования на COVID-19 по контингентам, проведенного специалистами ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора показало, что число положительных результатов среди медицинских работников составило 2,9 %, контактных — 12,3 %, здоровых лиц — 3,8 %, вернувшихся на территорию Российской Федерации — 8,3 %, граждан, поступивших в дома-интернаты — 1,9 %.

Анализ летальных исходов показал, что среди умерших с COVID-19 преобладали пожилые лица с серьезными хроническими нарушениями сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.), тяжелыми нарушениями эндокринной системы и обмена веществ (сахарный диабет, ожирение и др.), хроническими заболеваниями дыхательной системы. Это может быть связано с определенными механизмами развития данной вирусной патологии, такими как массивное образование и циркуляция иммунных комплексов, цитокинов («цитокиновый шторм») в ответ на повреждающий агент, что приводит к повреждению эндотелия сосудов, соответственно повышению их проницаемости, а также нарушению сократительной способности миокарда. Перечисленные процессы обуславливают повышенный риск развития неблагоприятных исходов течения COVID-19 у пациентов с сопутствующими патологиями. По мнению ряда авторов, характер

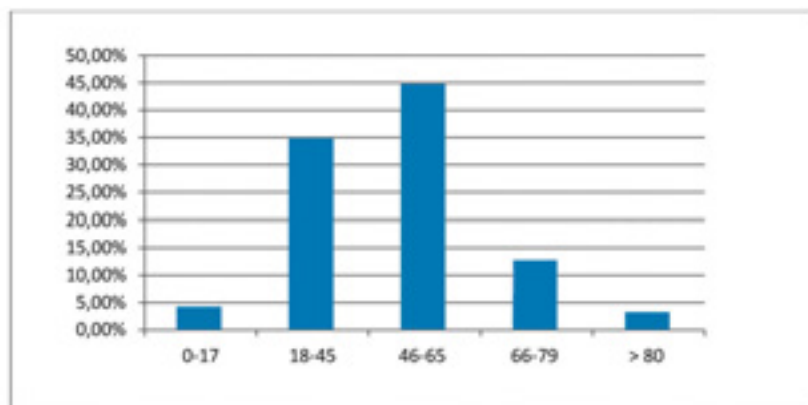


Рисунок 1. Возрастная структура заболевших COVID-19 в Ростовской области.

Figure 1. Age structure of COVID-19 patients in the Rostov region.

течения COVID-19 определяется генетическими особенностями экспрессии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ2), который служит потенциальной мишенью для проникновения SARS-CoV-2 (АПФ2 впервые был описан Donoghue M. с соавторами в 2000 г., как молекула, экспрессируемая, преимущественно, эндотелием) [2,3]. АПФ2 локализуется в эндотелиальных клетках артерий и вен, гладкой мускулатуре артериальной стенки, эпителии респираторного тракта, эпителии тонкой кишки и иммунных клетках. [4].

Среди умерших в более молодом возрасте было отмечено позднее обращение больных за медицинской помощью. Спектр тяжелых хронических патологий и возрастной фактор свидетельствуют о том, что основными причинами смерти являются именно тяжелые соматические заболевания.

С середины июня 2020 г. наблюдается превалирование количества выздоровевших за сутки над количеством новых случаев инфицирования в день, а также стабилизация численного показателя смертей от новой коронавирусной инфекции (рис. 2).

Помесячный анализ развития эпидемического процесса позволил отметить следующие изменения: за первый месяц эпидемии COVID-19 в Ростовской области (на

30 апреля 2020 г.) показатель заболеваемости составлял 22,44 на 100 тыс. населения; за второй месяц (май 2020 г.) — 90,78 (увеличился в 4,05 раза); за третий месяц эпидемии (июнь 2020 г.) — 227,7 (увеличился в 2,5 раза) (рис. 3).

При анализе активных случаев заражения, начиная с апреля, отмечен динамический рост показателей, продолжавшийся до 15.06.2020 г., а затем наблюдалось плавное снижение количества случаев до 92 – 97 до начала июля. Начиная с 09.04.2020 г., регистрируются случаи выздоровления с непрекращающейся положительной динамикой до 10.07.2020 г. При этом следует отметить, что до 06.05.2020 г. кумулятивное количество заболевших и количество активных случаев заражения были на одном уровне. Затем имело место снижение активных случаев на фоне роста общего количества заболевших, что следует рассматривать, как благоприятную динамику развития эпидемического процесса.

Стабилизации к концу первой декады июля эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Ростовской области способствовала реализация комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий органами и организациями Роспотребнадзора совместно с Минздравом Ростовской области и муниципальными властями региона, проводимого в рамках Национального плана

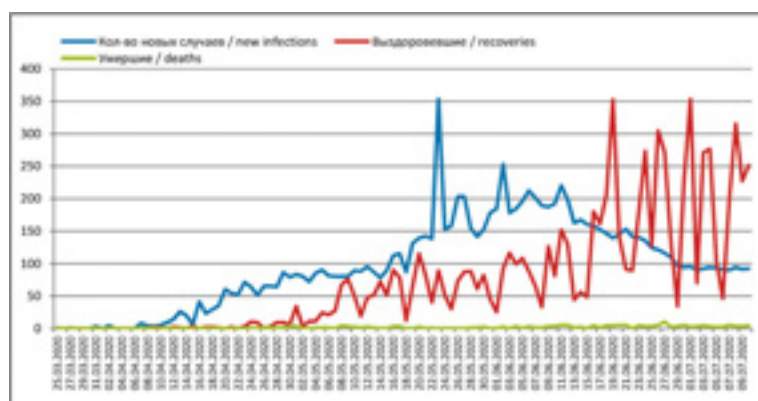


Рисунок 2. Динамика регистрации новых случаев заражения, смертей и выздоровлений от COVID-19 в Ростовской области.

Figure 2. Dynamics of registration of new infections, deaths and recoveries from COVID-19 in the Rostov region.



Рисунок 3. Динамическое наблюдение за активностью эпидемического процесса COVID-19 в Ростовской области.

Figure 3. Dynamic monitoring of the activity of the COVID-19 epidemic process in the Rostov region.

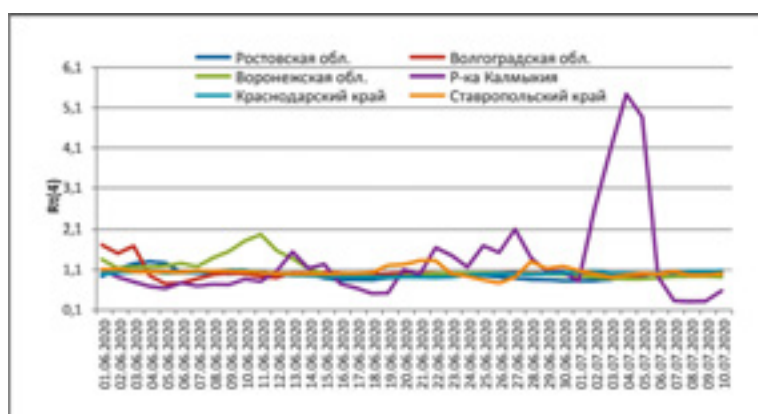


Рисунок 4. Динамика коэффициента распространения (R_t) COVID-19 в период с 01.06.2020 г. по 10.07.2020 г. на территории Ростовской области и смежных территориях.

Figure 4. Dynamics of the COVID-19 distribution coefficient (R_t) in the period from 01.06.2020 to 10.07.2020 on the territory of the Rostov region and adjacent territories.

по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации, утвержденное Председателем Правительства Российской Федерации и Постановлений Главного государственного санитарного врача Российской Федерации. Однако, следует отметить возможное осложнение эпидемиологической ситуации к концу июля, обусловленное отменой некоторых ограничительных мероприятий.

Был проведен анализ эффективности мероприятий по сдерживанию распространения новой коронавирусной инфекции в Ростовской области, которые включали, в частности, меры по ограничению передвижения между субъектами Российской Федерации, граничащими с Ростовской областью. За период с 01.06.2020 г. по 10.07.2020 г. проведено сравнение показателей коэффициента распространения COVID-19, как основного индикатора эпидемиологического процесса, на следующих территориях: в Ростовской, Волгоградской, Воронежской областях, в Краснодарском и Ставропольском краях и в Республике Калмыкия.

Установлено, что коэффициент распространения инфекции (R_t) с начала и до середины июня был близок между Ростовской областью, Краснодарским и Ставропольским краями. Однако после 15.06.2020 г. в Ставропольском крае R_t резко возрос, а с 23.06.2020 г. наблюдалось его снижение. В Воронежской области R_t до середины июня было выше, чем в других территориях, а затем произошло его снижение и стабилизация. На 10.07.2020 г. отмечалась стабилизация показателя R_t на одинаковом уровне на всех рассматриваемых территориях, за исключением Республики Калмыкия, где прослеживается своя характерная особенность динамики данного критерия. В начале июля на территории Республики была зафиксирована крупная вспышка COVID-19 в Сарпинском психоневрологическом доме-интернате, которая сопровождалась резким подъемом R_t в период с 01.07.2020 г. по 06.07.2020 г., с пиком на 04.07.2020 г. ($R_t = 5,41$). В дальнейшем наблюдалось снижение изучаемого показателя, без тенденции к стабилизации (рис. 4).

По показателям количества заражений COVID-19 на 100 тыс. населения территории, имеющие общие границы с

Ростовской областью, распределились следующим образом: Республика Калмыкия — 734, Воронежская область — 378, Волгоградская область — 284, Ставропольский край — 208, Краснодарский край — 114. Красным полем отмечены города и районы Ростовской области с наиболее высокими уровнями заболеваемости (рис. 5).



Рисунок 5. Показатели количества заражений COVID-19 на 100 тыс. населения в Ростовской области и на смежных территориях.

Figure 5. Indicators of the number of COVID-19 infections per 100 thousand population in the Rostov region and adjacent territories.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что интенсивность развития эпидемиологического процесса на территории Ростовской области зависела в большей степени от удаленности районов по отношению к областному центру (г. Ростов-на-Дону) и в меньшей — от эпидемиологического процесса на смежных с областью территориях. Очевидно, что данные показатели были достигнуты благодаря своевременному и эффективному введению ограничительных мероприятий по перемещению граждан между субъектами Российской Федерации.

Федерации, а также мерами ограничения, действующими на территории Ростовской области.

Одной из задач при изучении эпидемиологических аспектов новой коронавирусной инфекции в Ростовской области является создание математической модели, позволяющей осуществлять прогнозирование развития эпидемического процесса распространения инфекции в области. На данный момент существуют различные классы математических моделей, применяемых для прогнозирования течения эпидемий: SRID, SIR, SIS, SEIR. Предназначены они для выбора вариантов возможных мер по снижению нагрузки на медицинские учреждения и определения сроков снятия ограничительных мер на основе прогнозных расчетов.

Была выбрана интерактивная модель SEIR (Susceptible — восприимчивый, Exposed — находящийся в инкубационном периоде, Infectious — инфицированный, Recovered — выздоровевший). Модель SEIR — самый распространенный инструмент для прогнозирования эпидемий и действенности мер по их подавлению. В 2020 г. модель была доработана Ричардом Нейером и его сотрудниками в Базельском университете с учетом особенностей эпидемии нового коронавируса¹. Основное свойство этой модели — наличие так называемого эпидемического перехода: модель ведет себя радикально по-разному в зависимости от показателя R_0 (коэффициент воспроизводства) — среднего числа людей, которых один инфицированный человек может заразить в течение периода своей болезни, то есть до полного выздоровления. При R_0 меньше единицы эпидемия затухает, а при R_0 больше единицы заражается значительная часть населения. Значение R_0 зависит от особенностей вируса, доли населения, которое становится невосприимчивым к нему (в результате вакцинации или перенесенного заболевания), а также мер по подавлению эпидемии (например, социальное дистанцирование и карантин) [5]. Моделирование показывает, с какой скоростью будет распространяться эпидемия, сколько будет инфицированных, больных в критическом состоянии, а также летальных исходов.

На базе модели SEIR проведена обработка данных и анализ материалов по случаям заражения, тяжести течения заболевания у больных, случаев смерти от COVID-19 в Ростовской области с целью прогнозирования развития эпидемиологической ситуации² [5]. Для построения адекватной модели эпидемии, вызванной новым коронавирусом, были определены критически важные параметры:

Численность популяции — 4197821 чел. (население Ростовской области на 01.01.2020 г.)

Возрастная структура популяции (табл.1)

- Начальное число зараженных COVID-19 — 200 (на начало моделирования).
- Количество коек для пациентов с COVID-19 — 2664, в отделениях интенсивной терапии — 969.
- Дата начала моделирования (25.03.2020) — дата первого выявленного случая COVID-19 в Ростовской области.
- Дата окончания моделирования — 01.09.2020.
- Среднегодовой коэффициент воспроизводства в отсутствие сдерживающих мер $R_0=2,2$.
- Длительность латентного (незаразного) периода — 3 дня.
- Продолжительность периода контагиозности — 3 дня.
- Сезонность вируса — отсутствует.
- Эффективность мер противодействия — (режим самоизоляции, увеличение количества тестов и др.) — 70-75%.

В соответствии с полученными результатами математического моделирования можно сделать вывод о том, что в Ростовской области на 01.09.2020 ожидается более 3000 активных заражений, около 400 госпитализированных, в том числе 24 человека в отделения интенсивной терапии; около 300 случаев смерти от COVID-19, а также более 194000 выздоровевших, включая лиц, не проходивших обследование на новую коронавирусную инфекцию и перенесших заболевание бессимптомно, либо в легкой форме (табл. 2), (рис. 6).

В соответствии с представленной моделью, эффективность мер противодействия (режим самоизоляции,

Таблица / Table 1.

Возрастная структура популяции Ростовской области
Age structure of the population of the Rostov region

Возрастная группа <i>Age</i>	Численность, чел. <i>Population</i>	%
0-9	535 681	12,76%
10-19	438 842	10,45%
20-29	448 960	10,70%
30-39	703 841	16,77%
40-49	586 098	13,96%
50-59	543 593	12,95%
60-69	532 194	12,68%
70-79	245 934	5,86%
80+	162 678	3,88%
Всего	4197821	100 %

¹ Моделирование эпидемий: дополнения к модели SIR: <https://polit.ru/article/2020/05/27/sir>.

² COVID-19 Scenarios. <https://covid19-scenarios.org/>.

Таблица / Table 2.

Прогноз эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Ростовской области на 01.09.2020 в случае сохранения действующих ограничительных мер (данные моделирования)
Forecast of the epidemiological situation for COVID-19 in the Rostov region on 01.09.2020 in case of maintaining the current restrictive measures (modeling data)

Число активных зараженных, чел. <i>Number of active infected, people</i>	3152
Общее число выздоровевших, чел. <i>The total number of recovered people, people</i>	194253
Число госпитализированных, чел. <i>Hospitalized, people</i>	403
Число госпитализированных в отделения интенсивной терапии, чел. <i>The number of hospitalized in intensive care units, people</i>	24
Общее число смертей, чел. <i>Total number of deaths, people</i>	293

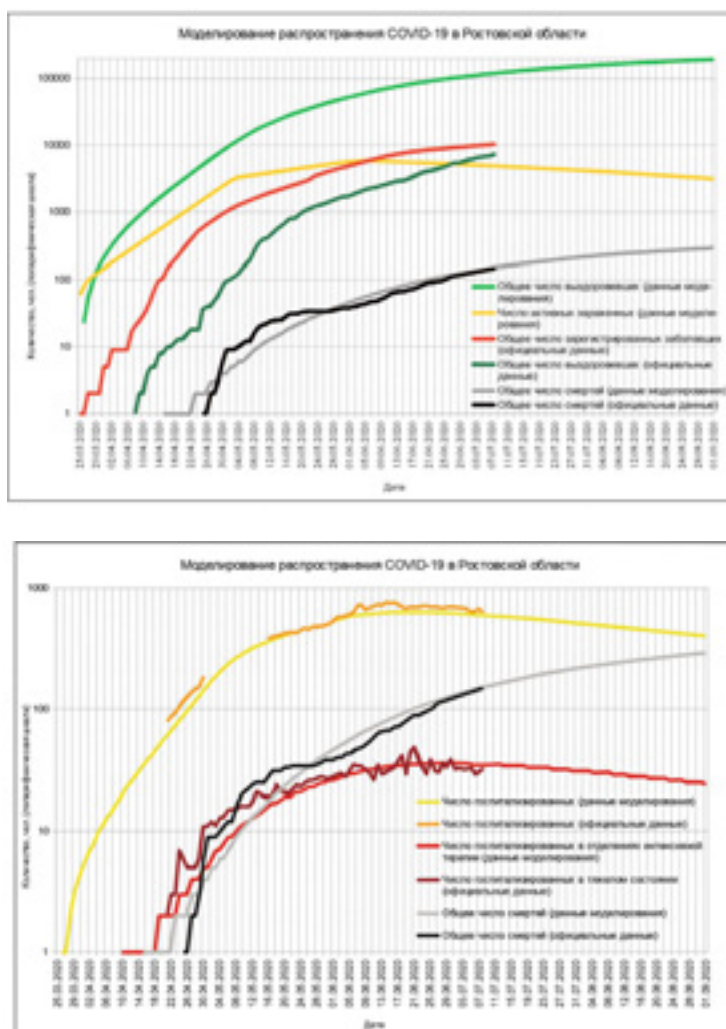


Рисунок 6. Прогноз эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Ростовской области на 01.09.2020 в случае сохранения действующих ограничительных мер (данные моделирования).
Figure 6. Forecast of the epidemiological situation for COVID-19 in the Rostov region on 01.09.2020 in case of maintaining the current restrictive measures (modeling data).

масочный режим, социальное дистанцирование, увеличение количества тестов и др.) оценена на 76 %. Сни-

жение коэффициента R_0 позволило на муниципальном уровне перейти к мероприятиям по ослаблению ограни-

чительных мер. Однако важна постоянная актуализация эпидемиологических данных, так как при изменении используемых в моделировании параметров (коэффициент R_0 и др.) прогноз на 01.09.2020 может измениться. На 10 июля 2020 г. результаты анализа свидетельствуют о том, что при сохранении сегодняшнего темпа и характера течения эпидемии COVID-19 в Ростовской области, можно предположить выявление антител к вирусу SARS-CoV-2 к концу рассматриваемого периода ориентировочно у 10 % населения области. Для улучшения прогнозируемой ситуации необходимо продолжать осуществление комплекса мероприятий, направленных на реализацию в области ограничительных мер (масочного режима, социального дистанцирования граждан, проведения масштабных мероприятий по дезинфекции и пр.). Для определения более точного числа переболевших новой коронавирусной инфекцией необходимо существенно расширить масштабы проводимого в области серологического тестирования на антитела.

Заключение

В Российской Федерации с самого начала эпидемических проявлений COVID-19 в КНР взят курс на реализацию стратегии «опережающего реагирования», в соответствии с которой проводились и проводятся все противоэпидемические мероприятия. В соответствии с поручением премьер-министра 29 января 2020 г. создан Оперативный штаб по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации. С целью недопущения завоза COVID-19 в Российскую Федерацию мероприятия по мониторингу эпидемиологической ситуации начаты уже 31 декабря 2019 г. и по мере ухудшения эпидемиологической обстановки в странах мира дифференцированно вводились ограничения на въезд, вплоть до прекращения выдачи виз для всех иностранных граждан (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 16 марта 2020 г. № 635-р). Данные меры позволили снизить темпы роста числа больных, прибывших из-за рубежа. Мероприятия, направленные на борьбу с передачей инфекции от человека к человеку внутри страны и соответственно на уровне регионов, также реализовывались по опережающему типу реагирования и вводились поэтапно с учетом развития эпидемического процесса в регионах.

В частности, в соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 02.03.2020 № 5 «О дополнительных мерах по снижению рисков завоза и распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)», губернатором Ростовской области выпущено Распоряжение № 43 от 16.03.2020 «О введении режима повышенной готовности на территории Ростовской области и мерах по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)».

На основании Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18.03.2020 №7 «Об обеспечении режима изоляции в целях предотвращения COVID-19» на территории Ростовской области был введен режим самоизоляции. Управлением Роспотребнадзора по Ростовской области в соответствии с предоставляемыми отчетами на начало апреля прово-

дился контроль исполнения Распоряжения Губернатора Ростовской области от 27.03.2020 №60 «О дополнительных мерах по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)». Для предотвращения возникновения и ликвидации вспышек внутри лечебно-профилактических учреждений Главным государственным санитарным врачом по Ростовской области издано Постановление от 17.04.2020г № 4 «О дополнительных мерах по снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-2019) и предупреждения внутрибольничного инфицирования». В связи с быстро меняющейся эпидемиологической ситуацией по новой коронавирусной инфекции на территории Ростовской области Главным государственным санитарным врачом по Ростовской области подготовлено Постановление № 5 «О внесении изменений в Постановление от 11 апреля 2020 г. № 3 «Об усилении ограничительных мероприятий».

С целью совершенствования лабораторной диагностики COVID-19 принято Постановление Главного государственного санитарного врача по Ростовской области от 05.05.2020 г. № 6 «Об упорядочении лабораторной диагностики COVID-2019 и других мероприятий». В соответствии с МР 3.1.0178-20 «Определение комплекса мероприятий, а также показателей, являющихся основанием для поэтапного снятия ограничительных мероприятий в условиях эпидемического распространения COVID-19» на конец июня 2020 г. коэффициент распространения инфекции в Ростовской области (R_t) составлял 0,92, а показатель охвата тестированием методом ПЦР на 100 тыс. населения — 104,16. Эти показатели пока не позволяли говорить о переходе на следующий этап снятия ограничений. Согласно данным по развитию эпидемиологической ситуации по COVID-19 на начало июля 2020 г. ситуация в Ростовской области оставалась стабильной. По данным Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, на 10 июля 2020 г. ежедневное количество заражений новой коронавирусной инфекцией не превышало 100 случаев, а показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в области был более чем в 1,5 раза ниже среднероссийского (251,0 против 447,0). С 13 июля по Распоряжению губернатора Донского региона вступает в силу очередной пакет мер по смягчению ограничений из-за коронавируса в Ростовской области (Постановление Правительства Ростовской области от 11.07.2020 № 631). Однако, как сообщил губернатор области, «пандемия никуда не ушла, это показывает статистика заболеваемости. По-прежнему, необходимым условием нормализации ситуации остается высокий уровень соблюдения санитарных правил. Находясь в общественных местах, на работе, необходимо строгое соблюдение санитарных норм».

Благодарность. Авторы выражают благодарность специалистам Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» за предоставленные сведения и статистическую обработку некоторых данных.

Acknowledgements. The authors are grateful to the specialists of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region and the Center for hygiene and epidemiology in the Rostov region for providing information and statistical processing.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А., Карнаухов И.Г., Иванова А.В., Щербакова С.А. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2020. – №1. – С.6-13. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13>
2. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. // *Cell Discov*. – 2020. – V.6. – P.11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>.
3. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. // *Circ Res*. – 2000. – V.87(5). – P.E1-9. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>
4. Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему // *Вестник РГМУ*. – 2020. – №2. – С. 5–13. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.020>
5. Noll NB, Aksamentov I, Druelle V, Badenhorst A, Ronzani B, Jefferies G, et al. COVID-19 Scenarios: an interactive tool to explore the spread and associated morbidity and mortality of SARS-CoV-2. <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20091363>

REFERENCES

1. Kuttyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Safronov V.A., et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):6-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13>
2. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6:11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>.
3. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-9. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>
4. Larina V. N., Golovko M. G., Larin V. G. Effect of coronavirus infection (covid-19) on the cardiovascular system. *Vestnik RGMU*. 2020;(2):5–13. (in Russ.) <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.020>
5. Noll NB, Aksamentov I, Druelle V, Badenhorst A, Ronzani B, Jefferies G, et al. COVID-19 Scenarios: an interactive tool to explore the spread and associated morbidity and mortality of SARS-CoV-2. <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20091363>

Информация об авторах

Ковалев Евгений Владимирович, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru.

Твердохлебова Татьяна Ивановна, д.м.н., директор, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3912-0291. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Карпущенко Гарри Викторович, к.м.н., главный врач, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4672-8753. E-mail: master@donses.ru.

Ерганова Екатерина Геннадьевна, заместитель начальника Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. E-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru.

Агафонова Виктория Владиславовна, к.б.н., заведующий отделом научно-технической деятельности, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5331-4255. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Рындич Антонина Алексеевна, к.м.н., заведующий отделом эпидемиологии, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9568-7794. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Information about the authors

Yevgeny V. Kovalev, head physician of Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru.

Tatyana I. Tverdokhlebova, Dr. Sci. (Med.), Director of the Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3912-0291. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Harry V. Karpushchenko, Cand. Sci. (Med.), head physician Center of hygiene and epidemiology in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4672-8753. E-mail: master@donses.ru.

Ekaterina G. Erganova, deputy head physician of Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru.

Viktoriya V. Agafonova, Cand. Sci. (Biol.), head of the department of scientific and technical activities of the Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5331-4255. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Antonina A. Ryndich, Cand. Sci. (Med.), head of the department of epidemiology surveillance of HIV infection, Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9568-7794. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Alexander G. Suladze, Cand. Sci. (Med.), head physician the centre for the fight against AIDS, Rostov research Institute

Суладзе Александр Георгиевич, к.м.н., начальник Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9051-1220. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Колпаков Дмитрий Сергеевич, заведующий клинико-диагностической лабораторией, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Долгова Нина Николаевна, врач-эпидемиолог отдела эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3218-3732. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Алексанина Наталья Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7702-1385. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Алешукина Анна Валентиновна, д.м.н., заведующий лабораторией вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9797-2441. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Литовко Анна Радиковна, заведующий лабораторией вирусологических исследований, Центр гигиены и эпидемиологии, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: master@donses.ru.

Алешукин Геннадий Сергеевич, инженер лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Денисенко Виктор Владимирович, инженер лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Вклад авторов

Т.И. Твердохлебова, В.В. Агафонова, А.А. Рындич, А.В. Алешукина, Н.В. Алексанина — разработка дизайна исследования;

Е.В. Ковалев, Г.В. Карпущенко, Е.Г. Ерганова, А.Р. Литовко, А.Г. Суладзе, Н.Н. Долгова, Д.С. Колпаков, Г.С. Алешукин, В.В. Денисенко — получение и анализ данных;

Т.И. Твердохлебова В.В. Агафонова, А.А. Рындич, Н.Н. Долгова — написание текста рукописи;

В.В. Агафонова, А.А. Рындич, Г.С. Алешукин, В.В. Денисенко — обзор публикаций по теме статьи.

of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9051-1220. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Dmitry S. Kolpakov, head of the clinical and diagnostic laboratory of the Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Nina N. Dolgova, epidemiologist department of epidemiology surveillance of HIV infection, Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology. Rostov-on-Don, Russia ORCID: 0000-0002-3218-3732. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Natalya V. Aleksanina, Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory of sanitary Microbiology of water bodies and human microbial ecology Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7702-1385. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Anna V. Aleshukina, Dr. Sci. (Med.), head of the laboratory of Virology, Microbiology and molecular biological research methods of the Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9797-2441. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Anna R. Litovko, head of the laboratory of virological research at the Center for hygiene and epidemiology, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: master@donses.ru.

Gennady V. Aleshukin, engineer, laboratory of Virology, Microbiology and molecular biological research methods, Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Viktor V. Denisenko, engineer, laboratory of Virology, Microbiology and molecular biological research methods, Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Authors contribution

T.I. Tverdokhlebova, V.V. Agafonova, A.A. Ryndich, A.V. Aleshukina, N. V. Aleksanina — research design development;

E.V. Kovalev, G. V. Karpushenko, E.G. Erganova, A.R. Litovko, A.G., Suladze, N. N. Dolgova, D.S. Kolpakov, G.S. Aleshukin, V.V. Denisenko — obtaining and analysis of the data;

T.I. Tverdokhlebova V.V. Agafonova, A. A. Ryndich, N.N. Dolgova — writing the text of the manuscript;

V.V. Agafonova, A. A. Ryndich, G.S. Aleshukin, V.V. Denisenko — review of publications on the topic of the article.

Получено / Recived: 05.08.2020

Принято к печати / Accepted: 15.08.2020

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 614.44:616.99

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-79-83

Санитарно-паразитологический мониторинг объектов окружающей среды Ростовской области

Т.И. Твердохлебова^{1,2}, Л.Л. Димидова¹, И.В. Хуторянина¹, М.П. Черникова¹,
О.С. Думбадзе^{1,2}, Е.В. Ковалев^{2,3}, Г.В. Карпущенко⁴, С.А. Ненадская^{2,3}

¹Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии,
Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

⁴Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить санитарное состояние различных объектов окружающей среды Ростовской области и степень их контаминации. **Материалы и методы:** в период с 2015 по 2019 гг. на базе ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора было выполнено более 5600 санитарно-паразитологических исследований объектов внешней среды Ростовской области (сточных вод и их осадков, почвы, воды открытых поверхностных водоемов). Работа осуществлялась согласно принятым нормативным документам. **Результаты:** было обнаружено, что 33,4 % всех исследованных проб оказались положительными, а 1,4 % проб содержали жизнеспособные яйца различных возбудителей гельминтозов и не соответствовали требованиям нормативных документов. **Заключение:** полученные результаты исследования свидетельствуют о загрязненности паразитарными патогенами объектов окружающей среды Ростовской области и их неудовлетворительном санитарно-паразитологическом состоянии.

Ключевые слова: санитарно-паразитологический мониторинг, яйца гельминтов.

Для цитирования: Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., Черникова М.П., Думбадзе О.С., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Ненадская С.А. Санитарно-паразитологический мониторинг объектов окружающей среды Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):79-83. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-79-83.

Контактное лицо: Мария Петровна Черникова, bordjiam@mail.ru.

Sanitary and parasitological monitoring of environmental objects in the Rostov region

T.I. Tverdokhlebova^{1,2}, L.L. Dimidova¹, I.V. Khutoryanina¹, M.P. Chernikova¹, O.S. Dumbadze^{1,2},
E.V. Kovalev^{2,3}, G.V. Karpushchenko⁴, S.A. Nenadskaya^{2,3}

¹Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³Department of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare in the
Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

⁴Center for hygiene and epidemiology in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the sanitary condition of various environmental objects of the Rostov region and the degree of their contamination. **Materials and methods:** in the period from 2015 to 2019, more than 5600 sanitary and parasitological studies of environmental objects of the Rostov region were performed on the basis of the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology: waste water and its precipitation, soil, water of open surface reservoirs. The work was carried out in accordance with the accepted normative documents. **Results:** it was found that 33.4 % of all tested samples were positive, and 1.4% of the samples contained viable eggs of various pathogens of helminthiasis and did not meet the requirements of regulatory documents. **Conclusions:** the results of the study indicate that the environmental objects of the Rostov region are polluted with parasitic pathogens and their unsatisfactory sanitary and parasitological condition.

Key words: sanitary and parasitological monitoring, helminth eggs.

For citation: Tverdokhlebova T.I., Dimidova L.L., Khutoryanina I.V., Chernikova M.P., Dumbadze O.S., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Nenadskaya S.A. Sanitary and parasitological monitoring of environmental objects in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):79-83. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-79-83.

Corresponding author: Maria P. Chernikova, bordjiam@mail.ru.

Введение

Паразитарные болезни широко встречаются во всем мире и представляют медицинскую, социальную и экономическую проблемы для здравоохранения, в том числе и в России. Среди этих проблем, несомненно, одной из важных и социально значимых является профилактика паразитарных инвазий.

Распространение паразитарных болезней среди населения во многом зависит от эколого-паразитарного состояния среды его обитания. В настоящее время значительно расширился круг актуальных проблем инфекционных и паразитарных болезней, передающихся человеку через объекты окружающей среды [1,2].

Элементы внешней среды, выступающие в роли объектов исследования в санитарной паразитологии, могут служить факторами передачи паразитозов, индикаторами возможного риска заражения населения и вероятности распространения возбудителей паразитарных болезней в среде обитания человека [3].

Существенное место в оценке активности эпидемического процесса при паразитарных болезнях принадлежит результатам санитарно-паразитологических исследований, поскольку они способствуют определению состояния одного из ключевых элементов паразитарной подсистемы этих заболеваний — механизма передачи заразного начала [4].

В связи с этим работа по осуществлению санитарно-паразитологического мониторинга, позволяющая отслеживать реальное состояние рискованных позиций заражения населения основными паразитозами, является весьма актуальной.

Целью исследования — изучение санитарного состояния различных объектов окружающей среды Ростовской области и степени их контаминации.

Материалы и методы

В период с 2015 по 2019 гг. на базе ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора было выполнено более 5600 санитарно-паразитологических исследований объектов внешней среды Ростовской области (сточных вод и их осадков, почвы, воды открытых поверхностных водоемов). Работа осуществлялась в соответствии с нормативными документами: МУК 4.2.2661-10 «Методы санитарно-паразитологических исследований»; МУК 4.2.1884-04 «Санитарно-микробиологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов»; МУК 4.2.2314-08 «Методы санитарно-паразитологического анализа воды».

Результаты

За анализируемый период среди всего количества исследованных проб было обнаружено, что более трети из них (33,4 %) содержали яйца различных возбудителей гельминтозов, при этом 1,4 % проб оказались нестандартными, то есть содержащими жизнеспособные яйца гельминтов и несоответствующие требованиям нормативных документов (рис. 1).

В результате проведения 321 санитарно-паразитологического исследования сточной воды до очистки было установлено, что 67,3 % изученных проб с различных очистных сооружений канализации области оказались положительными. В сточной воде до очистки был выявлен широкий спектр возбудителей, представленный, преимущественно, яйцами *Ascaris lumbricoides* (40,2 %) и *Toxocara canis* (40,2 %), а также, в меньшей степени, *Enterobius vermicularis* (5,5 %), *Dicrocoelium lanceatum* (4,9 %), *Diphyllobothrium latum* (4,3 %), *Trichocephalus trichiurus* (2,4 %) и др. (2,4 %). При этом, более половины яиц возбудителей гельминтозов, обнаруженных в исследованных пробах (51,2 %), были жизнеспособными. Несмотря на отсутствие нормирования сточных вод до очистки, исследование данного субстрата позволяет оценить паразитарную нагрузку на очистные сооружения канализации Ростовской области и частично сделать вывод о заболеваемости населения паразитозами.

При недостаточной эффективности дегельминтизации и дезинвазии сточных вод всегда остается риск распространения инвазионного начала в окружающей природной среде, что подтверждается полученными результатами при проведении 390 исследований сточной воды, прошедшей очистку на очистных сооружениях канализации изученной территории. Сточные воды после очистки в 29,2 % от общего числа отобранных проб в своем составе содержали яйца различных возбудителей гельминтозов, а 2,3 % исследованных проб оказались нестандартными — в них были обнаружены жизнеспособные яйца гельминтов, что не соответствует требованиям нормативных документов. Спектр возбудителей гельминтозов, обнаруженных при санитарно-паразитологическом исследовании сточных вод после очистки, представлен яйцами *Toxocara canis* (54,9 %), *Ascaris lumbricoides* (35,3 %), *Diphyllobothrium latum* (5,9 %) и *Enterobius vermicularis* (3,9 %). Доля жизнеспособных яиц гельминтов от общего числа выявленных составила 9,8 %.

Результаты обсемененности сточных вод возбудителями паразитозов могут служить доказательством контаминации осадков сточных вод, так как они составляют определенный процент от объемов всех стоков, поступающих на очистку, и концентрируют в своем составе помимо других составляющих и яйца гельминтов. По этой причине осадки сточных вод являются наиболее опасным из объектов окружающей среды субстратом, создающим риск распространения возбудителей паразитарных болезней. При проведении за анализируемый период порядка 2000 исследований осадков сточных вод (как подсушенных на иловых картах, так и жидких) было выявлено 35,8 % положительных проб, из них нестандартных — 4,1 %. Спектр возбудителей паразитозов в осадке сточных вод представлен яйцами *Toxocara canis* (57,8 %), *Ascaris lumbricoides* (32,5 %), *Trichocephalus trichiurus* (3,6 %), *Diphyllobothrium latum* (2,4 %), *Dicrocoelium lanceatum* (2,4 %), и пр. (1,2 %). Доля жизнеспособных яиц из общего числа выявленных составила 8,4%. Исследованные осадки сточных вод, как жидкие, так и подсушенные, были обсеменены возбудителями паразитозов с интенсивностью от 2,0 до 6,0 яиц/кг.

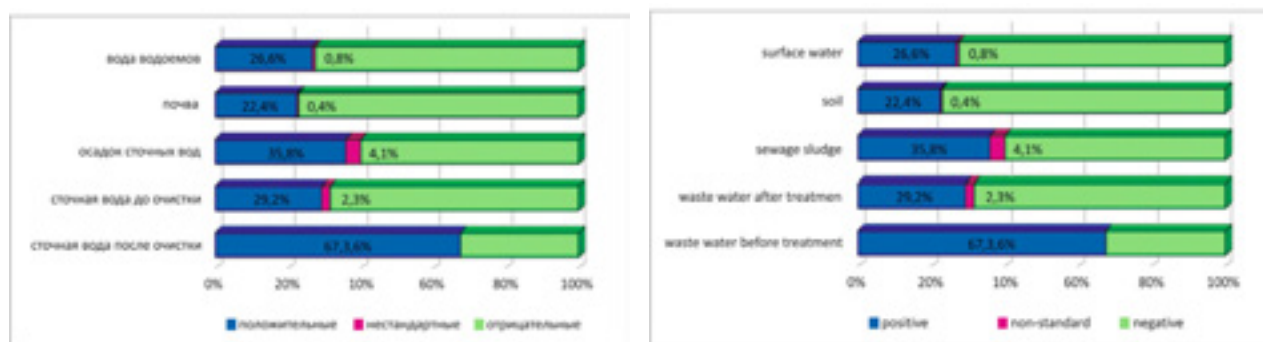


Рисунок 1. Доля положительных и нестандартных проб в исследованных объектах окружающей среды Ростовской области.
Figure 1. The share of positive and non-standard samples in the studied environmental objects of the Rostov region.

Одним из основных компонентов окружающей среды, имеющим большое значение в распространении паразитарных заболеваний, является почва. В Ростовской области за указанный период проведено более 2700 исследований образцов почвы и песка. В 22,4 % изученных проб обнаружены яйца возбудителей гельминтозов, из которых 0,4 % проб оказались с жизнеспособными возбудителями. Основное количество обнаруженных яиц гельминтов составляет *Toxocara canis* (80,5 %). Значительный процент обнаружения *Enterobius vermicularis* (11,7 %) в изученных образцах обусловлен большой долей проб, отобранных с территорий дошкольных учреждений. Также среди обнаруженных оказались яйца *Ascaris lumbricoides* (7,8 %). Доля жизнеспособных яиц паразитов от общего числа выявленных составила 2,6 %. Интенсивный показатель обсемененности проб почвы яйцами гельминтов колебался от 4,0 до 15,0 экз/кг.

Было проведено также 372 исследования воды открытых поверхностных водоемов, находящихся на территории Ростовской области. В 26,6 % отобранных проб выявлены яйца гельминтов, при этом доля нестандартных проб составила 0,8 %. Спектр выявленных возбудителей паразитозов, обнаруженных при исследовании проб воды поверхностных водоемов, представлен яйцами *Toxocara canis* (68,2 %), *Ascaris lumbricoides* (15,9 %), *Dicrocoelium lanceatum* (9,1 %), *Enterobius vermicularis* (4,5 %) и *Diphyllbothrium latum* (2,3 %). Доля жизнеспособных яиц возбудителей гельминтозов составила 2,3 % от общего количества обнаруженных. Полученные данные свидетельствуют о невысокой степени контаминации возбудителями паразитозов воды водоемов рекреационных зон. Интенсивный показатель обсемененности данного субстрата среды обитания человека находился в пределах 1,0 – 4,0 экз/25 л. Возможность возникновения паразитарного загрязнения на изученных участках в связи с близостью выпусков сточных вод не установлена. Полученные положительные санитарно-паразитологические результаты и наличие незначительной доли нестандартных проб воды водоемов в зонах рекреации связаны с близостью селитебных территорий.

Обсуждение

Результаты, полученные при проведении настоящей работы, свидетельствуют о загрязненности паразитарными патогенами объектов среды обитания человека и в очередной раз показывают высокую эпидемическую зна-

чимость почвы, сточных вод канализации и их осадков [5]. Учитывая особую роль этих объектов окружающей среды в реализации риска заражения населения возбудителями паразитарных болезней, считаем необходимым увеличивать долю санитарно-паразитологических исследований почвы, сточных вод и их осадков при планировании и проведении мониторинга.

Результаты исследования входящих на очистные сооружения канализации сточных вод дают возможность оценить обсемененность их с точки зрения дальнейшего попадания в стоки, проходящие технологический процесс очистки [6]. Отмечаем также необходимость оптимизации работ по внедрению эффективных методов обеззараживания сточных вод и их осадков, в том числе и из-за широкого использования вышеуказанных субстратов в сельском хозяйстве [7].

Одним из приоритетных звеньев механизма передачи паразитозов выступает почва [8]. В результате проведенных исследований подавляющее большинство обнаруженных в почве яиц гельминтов составили яйца *Toxocara canis*, указывающие на загрязнение общественной территории фекалиями собак, что является серьезной проблемой социального поведения и общественного здравоохранения во всем мире [9].

Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о загрязненности паразитарными патогенами объектов окружающей среды Ростовской области и их неудовлетворительном санитарно-паразитологическом состоянии.

Сточные воды и их осадки остаются наиболее эпидемиологически значимыми объектами, что подтверждается не только уровнем обсемененности этих субстратов паразитарными патогенами, но и в большей степени долей выявленных среди них жизнеспособных яиц гельминтов.

Качественные показатели обсемененности объектов внешней среды Ростовской области дают основание сделать вывод об участии в распространении инвазионного начала как человека, так и животных.

Выявленная контаминация объектов окружающей среды возбудителями паразитозов указывает на необходимость постоянного санитарно-паразитологического мониторинга, а также разработки и внедрения эффективных средств и методов их дезинвазии.

Исследование не имело спонсорской поддержки.
The study did not have sponsorship (mandatory section).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аракельян Р.С., Салина Ю.Б., Итыксова В.А., Степаненко Е.А., Перепечкина Е.А., Гериев З.М. Санитарно-паразитологический контроль объектов окружающей среды (анализ работы 2014-2019 гг.) // *Пест-Менеджмент*. – 2019. – №. 3. – С. 23-29. <https://doi.org/10.25732/PM.2020.111.3.005>
2. Барткова А.Д., Полякова Л.Ф., Лозинская И.И., Краснова Е.Б. Санитарно-паразитологический мониторинг как составная часть эпидемиологического надзора // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. – 2013. – Т. 52. – №. 2-3. – С. 76-78. eLIBRARY ID: 20310522
3. Хроменкова Е.П., Димидова Л.Л., Твердохлебова Т.И., Упырев А.В., Хуторянина И.В. Структура эпидемиологической значимости объектов окружающей среды в санитарной паразитологии // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2015. – №. 7 (268). – С. 46-49. eLIBRARY ID: 23867538
4. Степанова Т.Ф. Многоуровневый мониторинг в совершенствовании эпидемиологического надзора и профилактики паразитарных болезней // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. – 2018. – №. 2. – С. 20-25. eLIBRARY ID: 35605297
5. Хуторянина И. В., Димидова Л. Л. Сточные воды и их осадки-источник паразитарного загрязнения окружающей природной среды // *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2017;18. eLIBRARY ID: 30283784
6. Болатчиев К.Х. Результаты санитарно-паразитологического мониторинга объектов окружающей среды для обеспечения биологической безопасности населения страны // *Российский паразитологический журнал*. – 2019. – Т. 13. – № 4. – С. 25–31. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-4-25-31>
7. da Rocha M.C.V., Barés M.E., Braga M.C.B. Quantification of viable helminth eggs in samples of sewage sludge // *Water Research*. – 2016. – Т. 103. – С. 245-255. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.07.039>
8. Amoah I.D., Singh G., Stenström T.A., Reddy P. Detection and quantification of soil-transmitted helminths in environmental samples: A review of current state-of-the-art and future perspectives // *Acta Tropica*. – 2017. – Т. 169. – С. 187-201. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.02.014>
9. Traversa D., di Regalbono A.F., Di Cesare A., La Torre F., Drake J., Pietrobelli M. Environmental contamination by canine geohelminths // *Parasites & Vectors*. – 2014. – Т. 7. – №. 1. – С. 67. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-67>

Информация об авторах

Твердохлебова Татьяна Ивановна, д.м.н., директор, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3912-0291. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Димидова Людмила Леонидовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории санитарно-паразитологического мониторинга, медицинской паразитологии и иммунологии, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dimid-lyudmila@yandex.ru.

Хуторянина Ирина Валерьевна, научный сотрудник лаборатории санитарно-паразитологического мони-

REFERENCES

1. Arakelyan R.S., Salina Yu.B., Ityaksova V.A., Stepanenko E.A., Perepechkina E.A., Geriev Z.M. Sanitary and parasitological control of objects of the environment. Analysis of work 2014 – 2018 and 6 months. *Pest-Menedzhment*. 2019;(3):23-29. (in Russ.) <https://doi.org/10.25732/PM.2020.111.3.005>
2. Bartkova A.D., Polyakova L.F., Lozinskaya I.I., Krasnova E.B. Sanitary and parasitological monitoring as part epidemiological oversight. *Health. Medical ecology. Science*. 2013;52(2-3):76-78. (in Russ.) eLIBRARY ID: 20310522
3. Khromenkova Ye.P., Dimidova L.L., Tverdokhlebova T.I., Upyrev A.V., Khutoryanina I.V. The structure of the epidemiological significance environmental objects in sanitary parasitology. *Population health and habitat*. 2015;7(268):46-49. (in Russ.) eLIBRARY ID: 23867538
4. Stepanova T.F. Multilevel monitoring in improving the epidemiological surveillance and prevention of parasitic diseases. *Medical parasitology and parasitic diseases*. 2018;2:20-25. (in Russ.) eLIBRARY ID: 35605297
5. O I.V., Dimidova L.L. Waste water and their precipitations are the source of parasitic contamination of environment. Theory and practice of fighting parasitic diseases. 2017;18. (in Russ.) eLIBRARY ID: 30283784
6. Bolatchiev K.K. The Results of Sanitary-Parasitological Monitoring of Environmental Objects to Ensure the Biological Safety of the Country's Population. *Russian Journal of Parasitology*. 2019;13(4):25–31. (in Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-4-25-31>
7. da Rocha M.C.V., Barés M.E., Braga M.C.B. Quantification of viable helminth eggs in samples of sewage sludge. *Water Research*. 2016;103:245-255. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.07.039>
8. Amoah I.D., Singh G., Stenström T.A., Reddy P. Detection and quantification of soil-transmitted helminths in environmental samples: A review of current state-of-the-art and future perspectives. *Acta Tropica*. 2017;169:187-201. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.02.014>
9. Traversa D., di Regalbono A.F., Di Cesare A., La Torre F., Drake J., Pietrobelli M. Environmental contamination by canine geohelminths. *Parasites & Vectors*. 2014;7(1):67. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-67>

Information about the authors

Tatyana I. Tverdokhlebova, Dr. Sci. (Med.), Director of the Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3912-0291. E-mail: niimicrodouble@yandex.ru.

Lyudmila L. Dimidova, Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of sanitary and parasitological monitoring, medical parasitology and immunology, Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dimid-lyudmila@yandex.ru.

Irina V. Khutorianyna, researcher at the laboratory of sanitary and parasitological monitoring, medical Parasitology and immunology, Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7665-6549. E-mail: rochka12354@yandex.ru.

торинга, медицинской паразитологии и иммунологии, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7665-6549. E-mail: rochka12354@yandex.ru.

Черникова Мария Петровна, научный сотрудник лаборатории санитарно-паразитологического мониторинга, медицинской паразитологии и иммунологии, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2214-7842. E-mail: bordjiam@mail.ru.

Думбадзе Олег Соломонович, к.м.н., заведующий лабораторией санитарно-паразитологического мониторинга, медицинской паразитологии и иммунологии, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8312-0320. E-mail: cemuhe@mail.ru.

Ковалев Евгений Владимирович, начальник Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. E-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru.

Карпущенко Гарри Викторович, к.м.н., главный врач, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4672-8753. E-mail: master@donses.ru.

Ненадская Светлана Алексеевна, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4690-4713. E-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru.

Вклад авторов

Т.И. Твердохлебова, Л.Л. Димидова, И.В. Хуторянина, М.П. Черникова, О.С. Думбадзе — разработка дизайна исследования;

Л.Л. Димидова, И.В. Хуторянина, М.П. Черникова, Е.В. Ковалев, Г.В. Карпущенко, С.А. Ненадская — получение и анализ данных;

Т.И. Твердохлебова, И.В. Хуторянина, М.П. Черникова, О.С. Думбадзе — написание текста рукописи;

Л.Л. Димидова, И.В. Хуторянина, М.П. Черникова — обзор публикаций по теме статьи.

Получено / Received: 02.05.2020

Принято к печати / Accepted: 07.05.2020

Maria P. Chernikova, researcher at the laboratory of sanitary and parasitological monitoring, medical Parasitology and immunology, Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2214-7842. E-mail: bordjiam@mail.ru.

Oleg S. Dumbadze, Cand. Sci. (Med.), head of the laboratory of sanitary and parasitological monitoring, medical Parasitology and immunology, Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8312-0320. E-mail: cemuhe@mail.ru.

Yevgeny V. Kovalev, head of Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru.

Harry V. Karpushchenko, Cand. Sci. (Med.), head physician Center of hygiene and epidemiology in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4672-8753. E-mail: master@donses.ru.

Svetlana A. Nenadskaya, head physician epidemiological surveillance Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-4690-4713. E-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru.

Authors contribution

T. I. Tverdokhlebova, L.L. Dimidova, I.V. Khutoryanina, M.P. Chernikova, O.S. Dumbadze — research design development;

L.L. Dimidova, I.V. Khutoryanina, M.P. Chernikova, E. V. Kovalev, G. V. Karpushenko, S. A. Nenadskaya — obtaining and analysis of the data;

T. I. Tverdokhlebova, I.V. Khutoryanina, M.P. Chernikova, O.S. Dumbadze — writing the text of the manuscript;

L.L. Dimidova, I.V. Khutoryanina, M.P. Chernikova — review of publications on the topic of the article.

