



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

Научный журнал Медицинский вестник Юга России

Учредитель и издатель — ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издается с 2010 г. Издание выходит ежеквартально

Т. 13 № 2 2022
(апрель — июнь)

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., доц. Андреева И.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

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

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

Д.м.н., проф. Винников Д.В. (Алматы, Казахстан)

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

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

Д.б.н., доц. Дженкова Е.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

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

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

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

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

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

Д.м.н., проф. Миндлина А.Я. (Москва, Россия)

К.м.н. Носков А.К. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Пампура А.Н. (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., 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. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

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

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, 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)

Академик РАН, д.м.н., проф. Караулов А.В. (Москва, Россия)

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

Д.м.н., проф. Крупицкий Е.М. (Санкт-Петербург, Россия)

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

Академик РАН, д.м.н., проф. Мартынов А.И. (Москва, 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)

Д.м.н., проф. Фельдблюм И.В. (Пермь, Россия)

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

MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).

MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

Технический редактор

Соколова А. В.

Ответственный секретарь

Богданова Д. П.

Адрес редакции и издателя:

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Тел. +79286116608

Цена свободная.

Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса России».

Отпечатано: ИП Ютишев А. С.

344004, Ростов-на-Дону, Рабочая пл., 25,

тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 30.06.2022 Заказ № 304

Тираж 100.

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, 2021

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: 3.1.14 — Акушерство и гинекология, 3.1.19 — Эндокринология, 3.1.18 — Внутренние болезни, 3.1.20 — Кардиология, 14.01.06 — Психиатрия, 3.1.21 — Педиатрия; 3.1.22 — Инфекционные болезни; 3.2.2 — Эпидемиология; 3.2.4 — Медицина труда; 14.03.09 — Клиническая иммунология, аллергология. Все статьи публикуются бесплатно.

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

Scientific journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder, Publisher — Rostov State Medical University

The journal has been published since 2010. Publication Frequency: Quarterly

Vol. 13 № 2 2022
(April-June)

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), Associated Prof. Andreeva I. I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D. G. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vinnikov D. V. (Almaty, KZ)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E. N. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Bio.), Associated Prof. Dzhenskova E. A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P. B. (Tumen, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Kartashev V. V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M. I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (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)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Mindlina A. Y. (Moscow, Russia)
Cand. Sci. (Medicine) Noskov A. K. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Pampura A. N. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L. V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N. Yu. (Moscow, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Remyantsev 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), Associated Prof. 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. Shatokhin Y. V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfister. (Cologne, 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. Karaulov A. V. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Kit O. I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Krupitsky E. M. (St. Petersburg, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O. B. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Martynov A. I. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Remyantsev A. G. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Fadeev V. V. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Feldblum I. V. (Perm, Russia)
MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).
MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

Postal address:

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

Registration certificate ПИ № ФС 77 — 76526 from 2 august 2019. Issued by the Federal Supervision Agency for Information Technologies and Communication (Roscomnadzor)

The journal is included in the list of periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation (VAK RF) for the publication of the main scientific results of thesis for the degree of Candidate and Doctor of Sciences

СОДЕРЖАНИЕ

Акушерство и гинекология

▶ Болдырева Ю.А., Цхай В.Б., Полстяной А.М., Полстяная О.Ю. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ	7
▶ Карамян Р.А., Ордянец И.М., Хорольский В.А., Асатрян Д.Р. МИОМА МАТКИ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	18
▶ Хамошина М.Б., Журавлева И.С., Дмитриева Е.М., Лебедева М.Г. МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: НОВЫЕ РЕАЛИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	26
▶ Ануфриева В.Г., Лебеденко Е.Ю., Гайда О.В., Михельсон А.А., Карнушин Т.Е., Евсеев П.А. УПРАВЛЯЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ	34
▶ Воробьев А.А., Селихова М.С., Яковенко М.С. СИМФИЗИОПАТИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ.....	44
▶ Никитина Е.С., Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Рымашевский М.А., Гудима И.А. МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА И МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ ПРИ МИОМЕ МАТКИ	50
▶ Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Лукошкина И.Н., Томина О.В., Каушанская Л.В. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ БЕСПЛОДИЯ И ИСХОДОВ ПРОГРАММ ВРТ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	59
▶ Эсетов М.А., Эсетов А.М. ЗОНА ИМПЛАНТАЦИИ КАК ЭХОГРАФИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ТИПОВ РУБЦОВОЙ И ИСТМИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЕЙ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ	72
▶ Тё С.А. СЛУЧАЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАСТРОФИЧЕСКОЙ ДИСПЛАЗИИ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ	80
▶ Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. ФАКТОРЫ РИСКА РЕАЛИЗАЦИЙ ВНУТРИМАТОЧНЫХ АДГЕЗИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.	86

Педиатрия

▶ Пампура А.Н., Лебеденко А.А., Камаев А.В. БИОМАРКЕРЫ АСТМЫ У ДЕТЕЙ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ, РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ	91
▶ Бочарова О. В., Теплякова Е. Д., Шкурят Т. П., Г. В. Карантыш, Алаа Хашим Абд Али ОСОБЕННОСТИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ НА ПРИМЕРЕ ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	102
▶ Камаев А.В., Кривская С.А., Ляшенко Н.Л., Камаева И.А., Мизерницкий Ю.Л., Шапорова Н.Л. ТИМИЧЕСКИЙ СТРОМАЛЬНЫЙ ЛИМФОПОЭТИН У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: СВЯЗЬ С ДРУГИМИ МАРКЕРАМИ, ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ И КОНТРОЛЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ	113
▶ Павлинова Е.Б., Губич А.А., Савченко О.А. ПРЕДИКЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ	122
▶ Файзуллина Р.М., Санникова А.В., Шангареева З.А., Абсалямова Н.Т., Валеева Ж.А. ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ	134
▶ Сомова Т.М. АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ - СИНДРОМ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ D	141

СОДЕРЖАНИЕ

Психиатрия и наркология

- ▶ Ковалев А.И.
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАНИЯ АГОРАФОБИИ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
НЕПСИХОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) 146

Эндокринология

- ▶ Фогт С.Н., Калугина В.В., Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В., Серебрякова И.П.
ТЕКУЩИЙ СТАТУС ПО ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА 154
- ▶ Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С.
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ГЕНДЕРНОЙ ДИСФОРМИИ С ПОЗИЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГА:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 162
- ▶ Киселева Т.А., Валеева Ф.В., Екимовская Д.Л., Макаров М.А., Хабибуллина Р.Т.
АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 1 ТИПА 168

Клиническая иммунология, аллергология

- ▶ Зайцева Н.С., Сизякина Л.П.
КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСПРЕССИИ TOLL-ПОДОБНЫХ
РЕЦЕПТОРОВ 2, 4 И 9 ТИПА В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ
ДИСФУНКЦИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ. 172

Внутренние болезни

- ▶ Липилкин П.В., Кулаева Е.Д., Зельцер А.Н., Морданов С.В., Шатохин Ю.В.
МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ
НАРУШЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 179
- ▶ Маркова М.М., Полунина О.С., Тарасов Д.Г., Полунина Е.А.
КОМПЛАЕНТНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА
ДВУХСТВОРЧАТЫМИ МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ 191

Юбилей

- ▶ Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Носков А.К., Твердохлебова Т.И., Щипелева И.А., Чемисова О.С., Марковская Е.И.,
Кретенчук О.Ф., Коршенко В.А., Алексанина Н.В., Агафонова В.В.
ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ В СТРАНЕ И ВКЛАД ОРГАНОВ И ОРГАНИЗАЦИЙ РОСПОТРЕБНАДЗОРА В РОСТОВСКОЙ
ОБЛАСТИ В ОБЩЕЕ ДЕЛО. 199

CONTENTS

Obstetrics and gynecology

▶ Boldyreva Yu. A., Tskhay V. B., Polstyanoy A. M., Polstyanaya O. Yu. MODERN POSSIBILITIES FOR THE PREVENTION OF PELVIC ORGAN PROLAPSE	7
▶ Karamyan R. A., Ordityats I. M., Khorolskiy V. A., Asatryan D. R. UTERINE FIBROIDS: A LOOK AT THE PROBLEM.	18
▶ Khamoshina M. B., Zhuravleva I. S., Dmitrieva E. M., Lebedeva M. G. MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND POSTCOVID SYNDROME: NEW REALITIES	26
▶ Anufrieva V. G., Lebedenko E. Yu., Gaida O. V., Mikhelson A. A., Karnushin T. E., Evseev P. A. MANAGEABLE RISK FACTORS FOR PROGRESSION OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA	34
▶ Vorobyev A. A., Selikhova M. S., Yakovenko M. S. SYMPHYSIOPATHY DURING PREGNANCY, ASSESSMENT OF RISK FACTORS	44
▶ Nikitina E. S., Rymashevsky A. N., Naboka Y. L., Rymashevsky M. A., Gudima I. A. MICROBIOTA OF THE VAGINA AND MYOMA NODES IN UTERINE MYOMA	50
▶ Uryupina K. V., Kutsenko I. I., Kravtsova E. I., Lukoshkina I. N., Tomina O. V., Kaushanskaya L. V. INVESTIGATION OF THE INFERTILITY STRUCTURE AND OUTCOMES OF ART PROGRAMS IN PATIENTS OF LATE REPRODUCTIVE AGE.	59
▶ Esetov M. A., Esetov A. M. IMPLANTATION ZONE AS AN ECHOGRAPHIC CRITERION IDENTIFICATION OF TYPES OF CICATRICAL AND ISTHMIC PREG-NANCIES IN WOMEN WITH A SCAR ON THE UTERUS.	72
▶ Tyo S. A CASE OF PRENATAL DIAGNOSIS OF DIASTROPHIC DYSPLASIA IN THE 1ST TRIMESTER OF PREGNANCY	80
▶ Orazov M. R., Mikhaleva L. M., Ismailzade S. Ya. RISK FACTORS FOR THE IMPLEMENTATION OF INTRAUTERINE ADHESIONS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE.	86

Pediatrics

▶ Pampura A. N., Kamaev A. V., Lebedenko A. A. ASTHMA BIOMARKERS IN CHILDREN. NEW OPPORTUNITIES, REAL PRACTICE AND FRONTIERS.	91
▶ Bocharova O. V., Teplyakova E. D., Shkurat T. P., Karantysh G. V., Alaa Hashim Abd Ali FEATURES OF CARDIOMETABOLIC DISORDERS IN OBESITY ON THE EXAMPLE OF THE CHILDREN'S POPULATION OF THE ROSTOV REGION.	102
▶ Kamaev A. V., Krivskaya S. A., Lyashenko N. L., Kamaeva I. A., Mizernitsky Yu. L., Shaporova N. L.. THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS: CORRELATION WITH OTHER MARKERS, LUNG FUNCTION RESULTS AND DISEASE CONTROL.	113
▶ Pavlinova E. B., Gubich A. A., Savchenko O. A. PREDICTION INJURY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN THE NEONATAL PERIOD IN PRETERM NEWBORNS.	122
▶ Fayzullina R. M., Sannika A. V., Shangareeva Z. A., Absalyamova N. T., Valeeva Zh. A. TARGETED THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN	134
▶ Somova T. M. AUTOINFLAMMATORY DISEASE SYNDROME OF HYPERIMMUNOGLOBULINEMIA D	141

CONTENTS

Psychiatry and narcology

- ▶ Kovalev A. I.
CLINICAL FEATURES OF THE COMBINATION OF AGORAPHOBIA
AND NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS 146

Endocrinology

- ▶ Fogt S.N., Kalugina V.V., Vorokhobina N.V., Kuznetsova A.V., Serebryakova I.P.
CURRENT STATUS OF ADRENOCORTICAL CANCER. 154
- ▶ Volkova N. I., Davidenko I. Yu., Degtyareva Yu. S.
MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF GENDER DYSPHORIA
FROM ENDOCRINOLOGIST'S VIEWPOINT: CLINICAL CASE 162
- ▶ Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Ekimovskaya D.L., Makarov M.A., Habibullina R.T.
AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1. 168

Clinical Immunology, Allergology

- ▶ Zaitseva N. S., Sizyakina L. P.
CLINICAL SIGNIFICANCE OF CHANGES IN THE EXPRESSION OF TOLL-LIKE RECEPTORS
OF TYPE 2, 4 AND 9 IN THE FORMATION OF SECONDARY IMMUNE DYSFUNCTION
SYNDROME IN MILITARY PERSONNEL 172

Internal diseases

- ▶ Lipilkin P. V., Kulaeva E. D., Zeltser A. N., Mordanov S. V., Shatokhin Yu. V.
MYELODYSPLASTIC SYNDROME: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND EPIGENETIC DISORDERS 179
- ▶ Markova M. M., Polunina O. S., Tarasov D. G., Polunina E. A.
COMPLIANCE OF PATIENTS AFTER PROSTHETICS MITRAL
DOUBLE VALVE MECHANICAL PROSTHESES..... 191

Anniversary

- ▶ Kovalev E. V., Karpushchenko G. V., Noskov A. K., Tverdokhlebova T. I., Shchipeleva I. A., Chemisova O. S.,
Markovskaya E. I., Kretenchuk O. F., Korshenko V. A., Aleksakhina N. V., Agafonova V. V.
THE MAIN STAGES OF THE FORMATION AND DEVELOPMENT OF THE SANITARY
AND EPIDEMIOLOGICAL SERVICE IN THE COUNTRY AND THE CONTRIBUTION OF ROSPOTREBNADZOR
BODIES AND ORGANIZATIONS IN THE ROSTOV REGION TO THE COMMON CAUSE (TO THE 100TH
ANNIVERSARY OF THE SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL SERVICE OF THE RUSSIAN FEDERATION)..... 199

Обзор
УДК 618.182-089.84
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-7-17>

Современные возможности профилактики пролапса тазовых органов

Ю. А. Болдырева^{1,2}, В. Б. Цхай^{1,2}, А. М. Полстяной², О. Ю. Полстяная^{1,2}

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. пр. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Болдырева Юлия Александровна, ulia-boldyreva@mail.ru

Аннотация. В практике акушера-гинеколога в настоящее время все чаще поднимается проблема пролапса тазовых органов. Симптомы пролапса тазовых органов отмечаются с молодого возраста, постепенно прогрессируя и снижая качество жизни пациенток. Многообразные хирургические методы лечения также не решают проблему пролапса. Частота рецидивов после коррекции пролапса собственными тканями достигает 40 %, а операции с использованием сетчатых имплантов имеют ряд специфических осложнений, борьба с которыми порой становится сложнее первичного вмешательства. Несмотря на неуклонный рост распространенности заболевания, эффективные методы борьбы с ним до сих пор не разработаны. Также не определена тактика ведения пациенток при начальной стадии пролапса, когда жалобы имеются, но им не уделяется достаточного внимания как со стороны врача, так и пациента. Основными факторами риска заболевания являются: разрывы промежности в родах, эпизиотомия, менопауза, неоднократные беременности и роды, многоводие, многоплодие, макросомия плода, состояния, сопровождающиеся хроническим повышением внутрибрюшного давления, тяжелый физический труд, нарушение иннервации и кровообращения тазового дна, генетическая предрасположенность, гистерэктомия, а также дисплазия соединительной ткани. Обзор посвящен причинам и методам профилактики пролапса тазовых органов на современном этапе. Рассмотрены такие методы, как тренировки мышц тазового дна, в том числе в режиме биологической обратной связи с использованием вагинальных тренажеров, электроимпульсная стимуляция, высокоинтенсивная фокусированная электромагнитная стимуляция, неабляционная лазерная терапия Er:YAG. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, elibrary.

Ключевые слова: обзор, пролапс тазовых органов, профилактика, тренировка мышц тазового дна, биологическая обратная связь

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Болдырева Ю. А., Цхай В. Б., Полстяной А. М., Полстяная О. Ю. Современные возможности профилактики пролапса тазовых органов. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):7-17. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-7-17.

Modern possibilities for the prevention of pelvic organ prolapse

Yu. A. Boldyreva^{1,2}, V. B. Tskhay^{1,2}, A. M. Polstyanoy², O. Yu. Polstyanaya^{1,2}

¹ Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Federal Siberian Research and Clinical Center of FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: Boldyreva Yuliya Aleksandrovna, ulia-boldyreva@mail.ru

Abstract. In the practice of an obstetrician-gynecologist, the problem of pelvic organ prolapse is increasingly being raised. Symptoms of pelvic organ prolapse are noted from a young age, gradually progressing and reducing the patient's quality of life. Various surgical methods of treatment also don't solve the problem of prolapse. The recurrence rate after correction of prolapse with own tissues reaches 40%, and operations using mesh implants have a number of specific complications, the fight against which sometimes becomes more difficult than primary intervention. Despite the steady increase in the prevalence of the disease, effective methods of dealing with it have not yet been developed. Also, the tactics of managing patients at the initial stage of prolapse, when there are complaints, but they are not given enough attention, both by the doctor and the patient, are not defined. The main risk factors for the disease are: perineal ruptures during childbirth, episiotomy, menopause, repeated pregnancies and childbirth, polyhydramnios, multiple pregnancy, fetal macrosomia, conditions accompanied by a chronic increase in intra-abdominal pressure, heavy physical labor, impaired innervation and circulation of the pelvic floor, genetic predisposition, hysterectomy and connective tissue dysplasia. The review is devoted to the causes and methods of prevention of pelvic organ prolapse at the present stage. Methods such as pelvic floor muscles training, including in the biofeedback mode using vaginal simulators, electrical impulse stimulation, high-intensity focused electromagnetic stimulation, and non-ablative Er:YAG laser therapy are considered. A systematic literature search was carried out using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed and eLibrary data base system.

© Болдырева Ю. А., Цхай В. Б., Полстяной А. М., Полстяная О. Ю., 2022

Keywords: review, pelvic organs prolapse, prevention, pelvic floor muscles training, biofeedback

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Boldyreva Yu. A., Tskhay V. B., Polstyanyoy A. M., Polstyanyaya O. Yu. Modern possibilities for the prevention of pelvic organ prolapse. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):7-17. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-7-17.

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) на сегодняшний день является одной из самых актуальных проблем в современной гинекологии. Распространённость ПТО варьируется от 2 до 77% среди женского населения и не имеет тенденции к снижению. Прогнозы ВОЗ также неутешительны: ожидается, что к 2030 г. ПТО будет наблюдаться у 63 млн женщин [1–4]. Увеличение продолжительности жизни населения неизбежно приведет к увеличению распространённости ПТО.

Обзор посвящен причинам и методам профилактики ПТО на современном этапе. Рассмотрены такие методы, как тренировки мышц тазового дна, в том числе в режиме биологической обратной связи с использованием вагинальных тренажеров, электроимпульсная стимуляция, высокоинтенсивная фокусированная электромагнитная стимуляция, неабляционная лазерная терапия Er:YAG. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, elibrary.

Перинеология выделена в отдельную отрасль около двух десятилетий назад. На сегодняшний момент в её развитие вкладываются огромные средства: создаются специализированные центры, перинеологические холдинги, множество конференций посвящено вопросам борьбы с ПТО, однако проблема до конца не решена. Оперативные вмешательства при ПТО занимают третье место в структуре всех выполняемых гинекологических операций. Хирургия тазового дна также продолжает активно развиваться, предлагая более 300 видов оперативных вмешательств, от «классической» пластики собственными тканями до коррекции с использованием современных синтетических протезов. Такое огромное количество методик обусловлено тем, что не всегда вмешательство обеспечивает ожидаемый результат как для врача, так и для пациента. Количество рецидивов после пластики собственными тканями достигает 40% [2]. Коррекция ПТО с использованием полипропиленовых сеток, несмотря на очевидные преимущества, также не лишена недостатков: эрозии слизистой влагалища, уретро-вагинальные свищи, сморщивание и отрыв протеза, хронический болевой синдром, инфицирование и экстррузия сеток осложняют жизнь не только пациента, но и врача. Повторные оперативные вмешательства сопряжены с техническими трудностями и большим риском для здоровья пациентки. Очень часто даже после успешно проведенной операции у пациентов возникают психологические трудности, чувство неполноценности и боязнь возобновления болезни [3].

Причинами рецидивов пролапса является выполнение паллиативных операций (например, вентрофиксация матки по Кохеру), операций с укорочением подвешивающего аппарата матки, несопоставление анатомических структур, недооценка факторов риска, нарушение технологии оперативного вмешательства, неадекватный выбор объёма операции [4]. Функциональная неудовлетворённость после оперативного вмешательства во многом объясняется многогранным патогенезом ПТО. Следовательно,

важным компонентом при планировании лечения является психологическая подготовка пациентки, правильное определение цели хирургической коррекции и объяснение необходимости модификации образа жизни для сохранения полученного результата и предотвращения рецидива [5].

По данным ряда авторов, ПТО начинает развиваться уже в юном возрасте, постепенно прогрессирует и снижает качество жизни пациенток, часто приводя к деструктивным изменениям. Однако некоторые исследователи считают, что ПТО не всегда является односторонним процессом и может регрессировать [6]. Продолжительность латентного периода заболевания оценивается до 40 лет и более. Зачастую заболевание диагностируется на поздних стадиях, когда единственным решением становится оперативное лечение. Это обусловлено несколькими факторами: клинические проявления пролапса вызывают у пациенток стеснение и чувство стыда, в связи с чем они поздно обращаются к врачу, когда страдают уже многие сферы жизни. Кроме того, недостаточное знание врачами первичного звена особенностей течения данной патологии также приводит к несвоевременному оказанию помощи [7].

Основная тенденция лечения пациенток с ПТО – проведение оперативного вмешательства, если пролапс будет значительно ухудшать качество жизни пациента, в условиях специализированного центра. Но при этом остается открытым вопрос тактики ведения на ранних стадиях заболевания, а также профилактики и современной диагностики ПТО. Многие авторы рекомендуют переходить к хирургическому лечению только при неэффективности консервативных методов, таких как физические упражнения и физиотерапия [8].

Клинические проявления

Важное значение для исхода и прогноза является его выявление на начальных стадиях заболевания. В большинстве случаев женщины отмечают жалобы на неоднократно повторяющиеся бели, диспареунию, «хлопающие звуки» при половом контакте, недержание мочи при напряжении, попадание воздуха во влагалище при физических упражнениях (аэровагинизм), наличие прерывистой струи или её разбрызгивание при мочеиспускании, рецидивирующие вагиниты [9]. Стоит отметить, что нарушение микрофлоры влагалища является фактором риска травмы промежности в родах, приводящей впоследствии к недостаточности мышц тазового дна, нарушению анатомо-топографических взаимоотношений стенок влагалища с последующим развитием вагинитов. На более поздних стадиях ПТО отмечается многообразие клинических проявлений, таких как чувство инородного тела, затруднённое мочеиспускание, недержание мочи, запоры, диссинергическая дефекация, недержание газов и кала, тазовая боль, прокталгия, боли в пояснице. Они приводят к дезадаптации, влияют на психическое здоровье женщин и определяют социальную значимость этого заболевания [10, 11].

Существует ряд простых функциональных тестов для диагностики ранних стадий ПТО, которые можно провести на амбулаторном этапе при первичном обращении пациентки: проба Вальсальвы, кашлевая проба, оценка силы мышц тазового дна по Оксфордской шкале. Перинеометр (также называемый «вагинальным манометром»), который разработан для записи силы сокращения мышц тазового дна и может использоваться не только для объективной оценки силы мышц тазового дна, но и для контроля правильности выполнения сокращений во время тренировок мышц тазового дна. Также разработано специальное видеоборудование «Эндокамера» для визуальной оценки работы мышц тазового дна. Но наиболее информативным для диагностики ранних стадий ПТО считается трансперинеальное УЗИ в режиме 3D [12].

Факторы риска

Для рационального подбора мер профилактики рекомендуется выделять группу риска пациенток по развитию ПТО. Особенности строения тазового дна у женщин сами по себе способствуют формированию пролапса, но при этом данное заболевание встречается не у всех пациенток. На основании анализа литературных источников можно выделить следующие факторы риска ПТО: менопауза, неоднократные беременности и роды, особенно при многоводии, многоплодии, оперативном влагалищном родоразрешении, макросомии плода, состояния, сопровождающиеся хроническим повышением внутрибрюшного давления (запоры, хронические бронхиты, ХОБЛ, ожирение), гипостроения, метаболический синдром, гиперфункция щитовидной железы, нарушение иннервации и кровообращения тазового дна, генетическая предрасположенность, вмешательства на тазовом дне, в т. ч. травмы, гистерэктомия, а также неблагоприятные социальные условия. Имеются данные о том, что причиной снижения тонуса мышц тазового дна могут являться аборт, миома матки, полипы, новообразования, а также циститы. При изучении анамнеза пациенток установлено, что 80% из них отмечают тяжелый физический труд, а 60% проживают в сельской местности. У спортсменов площадь поперечного сечения мышц тазового дна больше, но также и больше площадь леваторного отверстия. Есть ряд исследований, доказывающих, что интенсивная физическая активность может вызывать и усугублять ПТО, но данные противоречивы. Согласно данным литературы, частота выпадения купола влагалища после гистерэктомии составляет около 43%. Однако имеются данные об отсутствии статистически значимой связи между рецидивом пролапса и наличием гистерэктомии в анамнезе, а также заболеваниями, сопровождающимися повышением внутрибрюшного давления [13, 14].

Многие исследователи подчеркивают роль дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в патогенезе ПТО у 78,8–98,3% пациенток [15]. Клиническое течение пролапса при ДСТ характеризуется ранним возникновением (34,2±9,04 года), быстрым развитием стадий, требующих хирургической коррекции после первых физиологических родов у 32% пациенток, преобладанием апиальных форм пролапса [16]. Патогенез заболевания при этом объясняется наличием дефекта структуры коллагеновых волокон, приводящего к изменению архитектоники мышц и связок

тазового дна и, как следствие, к развитию пролапса. Наличие ДСТ обуславливает рецидив ПТО в послеоперационном периоде. Однако ряд авторов утверждает, что распространенность истинной ДСТ не может превышать 1%.

Важным фактором риска развития ПТО являются разрывы промежности в родах и эпизиотомия. Обращаясь к анатомии, стоит указать, что тазовое дно представляет собой куполообразный мышечный пласт, обращенный кверху и сокращающийся в ответ на повышение внутрибрюшного давления. Так называемый батутный рефлекс тренирует мышцы тазового дна при повседневной физической активности. Но данный механизм активен только при условии целостности волокон мышц тазового дна, поскольку при нарушенной целостности векторы сокращений будут растягивать их в противоположных направлениях и тем самым усиливать повреждение, подвергая сомнению безопасность тренировок мышц тазового дна при травме мышц промежности. Исследования показывают, что эпизиотомия в 80% переходит в дальнейший разрыв по углу раны и в 70% после проведенной эпизиотомии обнаруживаются недиагностированные травмы промежности. Следовательно, одним из основных методов профилактики ПТО является ограничение перинео-/эпизиотомий [17].

Дисфункция тазового дна (ДТД) – это комплекс нарушений функции связочного аппарата и мускулатуры тазового дна, удерживающего органы малого таза в нормальном положении и обеспечивающего удержание мочи и кала.

Признаки дисфункции тазового дна отмечаются во время беременности, прогрессируют и сохраняются как минимум 6–8 недель в послеродовом периоде [18]. Однако симптом вагинального выпячивания, который отмечают многие пациентки, не связан с анатомическим пролапсом во время беременности и в течение 6 недель после родов [19]. При беременности и родах через естественные родовые пути нагрузка на мышцы тазового дна способствует их растяжению в несколько раз. Подобные изменения сопровождаются разрывом отдельных мышечных волокон, следовательно, даже физиологические роды являются фактором риска дисфункции тазового дна. Скрытые травмы промежности отмечаются у 8,1% первородивших и 22,8% повторнородивших пациенток. Процесс повреждения тазового дна начинается с разрыва влагалища, далее переходя на фасцию и мышечный слой, и только затем повреждается задняя спайка и кожа промежности, что объясняет наличие дисфункции тазового дна после, казалось бы, физиологических родов. Показано, что сила сокращений мускулатуры тазового дна не восстанавливается в течение 8 месяцев после родов до показателей, зафиксированных до беременности. Данную проблему усугубляет наличие родовых травм, анатомически и клинически узкого таза, а также небольшой интервал между беременностями. Поэтому ряд авторов рекомендует планирование беременности не ранее, чем через год после естественных родов и через 2 года после кесарева сечения [20].

Профилактика дисфункции тазового дна

Послеродовая реабилитация – это комплекс лечебных и профилактических мер, направленных на восстановление физического и психологического здоровья пациенток

в послеродовом периоде. При разработке программы реабилитации необходимо учитывать, что проявления дисфункции тазового дна часто встречаются у пациенток в послеродовом периоде. Это ставит необходимость применения методов, направленных на профилактику ПТО. Большинство пациенток в послеродовом периоде стремятся восстановить свою фигуру, начиная с тренировок мышц брюшного пресса. Данные упражнения, приводя к повышению внутрибрюшного давления, усиливают нагрузку на расслабленную мускулатуру тазового дна и способствуют прогрессированию ДТД.

Человечество давно практикует тренировки мышц тазового дна (ТМТД). Раньше для них применялись подручные средства, например, каменные и деревянные яйца. В 1948 г. Арнольд Кегель впервые описал упражнения, направленные на укрепление мускулатуры тазового дна, сохраняющие свою актуальность по настоящее время. Тем не менее, на сегодняшний день нет клинических рекомендаций, определяющих круг пациентов, которым можно рекомендовать эти упражнения, конкретных схем и убедительной доказательной базы. Также большинство имеющихся исследований не представляет достаточно подробную информацию о технике выполнения, чтобы применять их на практике [21].

Сравнительное исследование применения тренировок мышц тазового дна и пессариев в послеродовом периоде у женщин с факторами риска ПТО, представленное А. А. Сухановым с соавт., показало общую эффективность данных методик 95,6%, при этом ТМТД (упражнения Кегеля) оказались более эффективными, значительно увеличивая тонус мускулатуры тазового дна по сравнению с гинекологическими пессариями. Механизм действия пессариев объясняется снижением давления внутренних органов на расслабленную мускулатуру тазового дна, способствуя её укреплению и купированию симптомов ПТО. Кроме того, авторы рекомендуют обучение ТМТД под контролем специалиста с использованием прибора в режиме биологической обратной связи (БОС) с последующим переходом на самостоятельные тренировки с портативными устройствами, например, перинеометра iEASE XFT-0010 [22].

Исследование сравнительной эффективности использования вагинального тренажера Yolana Фаза 1 у пациенток с пролапсом 1-й степени и явным или скрытым недержанием мочи показало, что тренировки с использованием данного прибора оказались эффективнее, чем упражнения Кегеля по показателям силы мышц тазового дна, субъективной оценки симптомов стрессового недержания мочи (СНМ) и степени пролапса. Более того, у пациенток, выполнявших упражнения Кегеля, через 6 месяцев тренировок степень пролапса увеличилась [23]. Прибор EmbaGYN стимулирует мышцы тазового дна через воздействие на ветви *p. pudendus* и способствует усилению кровотока в прилежащих глубоких тканях, что необходимо пациенткам с выраженным снижением мышечного тонуса. «Слепое» выполнение упражнений может оказаться неэффективным ввиду того, что пациентка может неправильно понять, какие именно мышцы нужно сокращать. Применение тренажеров позволяет не только контролировать правильность тренировки, но и фиксировать результат. Таким образом, использование

тренажеров является перспективным методом профилактики и лечения дисфункции тазового дна.

БОС-терапия демонстрирует хорошие результаты лечения дородовой и послеродовой недостаточности мышц тазового дна, а также снижает частоту СНМ после родов [24]. По данным Y.-J. Liu и соавт. (2020 г.), тренировки мышц тазового дна по методу БОС статистически значительно уменьшают тяжесть симптомов гиперактивного мочевого пузыря, СНМ и стадию пролапса [25]. Кроме того, БОС – терапия оказалась эффективна при лечении дисфункционального мочеиспускания, в том числе при сочетании упражнений с экстракорпоральной электромагнитной стимуляцией [26].

Систематический обзор 21 источника подчеркивает эффективность сочетания тренировок мышц тазового дна с ЭМГ-биофидбэк по сравнению с только ТМТД в отношении симптомов СНМ, качества сексуальной жизни и силы мышц тазового дна [27]. Однако многоцентровое РКИ, представленное S. Nagen с соавт., не выявило разницы между тренировками мышц тазового дна под контролем ЭМГ и только ТМТД через 24 месяца при стрессовой или смешанной форме недержания мочи, в связи с чем авторы не рекомендуют рутинно применять этот метод [28]. В то же время, исследование А.Г. Ящук с соавт., по использованию ТМТД по методу БОС на тренажере Vagiton рпнеумо через 2 месяца после родов показало статистически значимое увеличение силы сокращений мышц тазового дна после 10 тренировок и сохранение этих изменений в динамике через 6 месяцев, в том числе у пациенток с эпизодициемией в анамнезе. Подчеркивается, что именно БОС повышает приверженность пациента лечению [29].

Результаты мета-анализа N. Romero-Franco и соавт. (2021) продемонстрировали, что большинство упражнений для ТМТД улучшает состояние мышц тазового дна, снижает проявления ПТО и улучшает качество жизни пациенток, но малые объемы выборок в проводимых исследованиях не позволяют делать однозначные выводы [30].

Эффективным методом является электростимуляция мышц тазового дна при снижении их тонуса после родов. Некоторые авторы рекомендуют сочетать тренировки с электростимуляцией при наличии симптомов стрессового недержания мочи [31]. Результаты мета-анализа D. Zhu и соавт (2021) показали, что ТМТД в сочетании с электростимуляцией способствуют улучшению уродинамических показателей, повышают силу мышц тазового дна и в целом оказались эффективнее и безопаснее в отношении ранних послеродовых симптомов стрессового недержания мочи, чем только ТМТД [32]. По данным Кохрейновского обзора 2017 г., электростимуляция эффективна в лечении стрессового недержания мочи, однако изученные исследования имели доказательную базу низкого качества, чтобы делать однозначные выводы [33].

Сочетанное применение БОС-терапии и электроимпульсной стимуляции (ЭИС) нервно-мышечного аппарата у пациенток I–II стадией пролапса приводит к значимому снижению симптомов пролапса и их влиянию на качество жизни через 1 год наблюдения по сравнению с модификацией образа жизни. Уменьшение симптомов ПТО отмечалось у 62,5%, а трансформация II стадии в I у 37,5% обследуемых. Та же тенденция сохранялась среди

пациентов с III–IV стадией пролапса после проведенного хирургического лечения [34].

Существует гипотеза о том, что применение физиотерапии в лечении и профилактике дисфункции тазового дна при условии состоятельной фасции значимо улучшает качество жизни и сексуальную функцию пациенток. Доказано, что высокоинтенсивная фокусированная электромагнитная стимуляция (HIFEM) приводит к сокращению мышц, значительно превосходящему по силе сознательные. У пациенток с дисфункцией мышц тазового дна, прошедших курс HIFEM-терапии, отмечалось уменьшение передне-заднего размера леваторного отверстия больше, чем в группе полостной электростимуляции мышц тазового дна, уменьшение количества баллов по результатам опросника PFDI-20 и сохранение полученного результата через 6 месяцев. Следовательно, электромагнитная терапия обладает более продолжительной эффективностью, что позволяет рекомендовать её для профилактики развития ПТО и улучшения исходов лечения имеющегося заболевания [35].

Синдром вагинальной релаксации

Синдром вагинальной релаксации (СВР) встречается у 24–38% женщин [36]. СВР – это ощущение отсутствия тонуса, или рыхлости, влаглища, вызванное перерастяжением леваторов. Площадь диафрагмы леваторов при максимальном уровне пробы Вальсальвы, по-видимому, является мерой растяжимости мышцы, поднимающей задний проход, и наиболее характерным симптомом СВР [37]. Считается, что СВР является ранним симптомом ПТО, однако существуют противоречивые данные [38]. Основным проявлением СВР является нарушение сексуальной функции [39]. Тренировки мышц тазового дна с помощью портативного устройства для электромиостимуляции в сочетании с курсом радиоволнового воздействия аппаратом Сургитрон S5 по технологии Pelleve через 1 месяц после родов способствовали улучшению местного кровообращения и увеличению силы мышц тазового дна по Оксфордской шкале по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечение. Также пациенты отмечали устранение сексуальной дисфункции, уменьшение входа во влаглище и снижение симптомов дисфункции тазового дна [40].

Результаты нескольких РКИ показали эффективность неабляционной лазерной терапии Er:YAG в лечении синдрома вагинальной релаксации. После курса терапии пациентки отмечали улучшение герметичности входа, визуальных данных, улучшение сексуального удовлетворения. Сила сокращений мышц тазового дна после лечения также была выше, чем в группе плацебо [41,42]. Неабляционная лазерная терапия Er:YAG также снижает симптомы стрессового недержания мочи, повышает качество жизни и сексуальную функцию у рожавших женщин в перименопаузе значительно лучше, чем плацебо. 21% пациенток, подвергшихся лечению, через 3 месяца отмечали уменьшение симптомов недержания мочи против 4% пациенток группы плацебо. Все параметры перинеометрии улучшились после проведенного лечения, сила сокращений мышц тазового дна статистически значимо увеличилась по сравнению с группой плацебо [43].

Профилактика в постменопаузе

Тонус мышц тазового дна в климактерическом периоде является важным фактором сексуального здоровья пациенток в периоде постменопаузы. Женщины в постменопаузе с дисфункцией мышц тазового дна имеют более низкую сексуальную активность, чем женщины без признаков ПТО. Подчеркивается, что пациентки с состоятельной мускулатурой чаще применяют менопаузальную гормональную терапию 39,2%, что, по-видимому, уменьшает влияние гипоестрогении [44]. Ряд исследований показывает, что тренировки мышц тазового дна эффективны не только в купировании симптомов дисфункции тазового дна, но и лечении легких форм ПТО [45–48]. Данные многоцентрового РКИ с участием 414 пациенток подтверждает эффективность ТМТД по сравнению с модификацией образа жизни для вторичной профилактики ПТО [49].

По данным F. K. Alves соавт. (2015 г.) ТМТД оказались эффективными у женщин в постменопаузе, приводили к увеличению сократительной способности мышц тазового дна по данным поверхностной ЭМГ и снижению мочевого симптомов. Групповые занятия обладают дополнительными преимуществами, как для пациентов, способствуя повышению мотивации, так и для системы здравоохранения [50].

Анализ литературных источников показал, что большое внимание уделено изучению методов коррекции симптомов мочевого инконтиненции, тогда как проявления дисфункции нижних отделов желудочно-кишечного тракта, которые значительно ухудшают качество жизни пациенток, отходят на второй план. Систематический обзор 2021 г., посвященный профилактике и лечению фекальной инконтиненции, показывает, что ТМТД, биофидбэк и электростимуляция могут быть рекомендованы данной группе пациентов, так как повышают тонус и выносливость мышц тазового дна, а также улучшают нервно-мышечную проводимость [51].

Эксперты Британского Королевского общества акушеров и гинекологов рекомендуют следующие правила модификации образа жизни для профилактики развития и прогрессирования ПТО [52]: отказ от курения, лечение заболеваний, сопровождающихся хроническим кашлем; нормализация стула; ограничение физических нагрузок с подъемом тяжестей; контроль массы тела с поддержанием нормального ИМТ; тренировки мышц тазового дна.

Альтернативные тренировки, такие как пилатес, тайчи и др., не рекомендуются для профилактики ПТО. Абдоминальная гипопрессивная техника, разработанная в 1980-х гг., основанная на гипотезе рефлекторной активации мышц тазового дна в ответ на пониженное внутрибрюшное давление, также не имеет доказательной базы для того, чтобы рекомендовать её пациентам [53, 54].

Следует отметить, что внедрение в рутинную практику методов профилактики ПТО, в частности, тренировок мышц тазового дна, затруднено из-за отсутствия соответствующего штата специалистов, владеющих данными методиками, и необходимого технического обеспечения. Обучение клиницистов вопросам анатомии и физиологии тазового дна, методам профилактики пролапса, а также просветительская работа с населением являются важными этапами в борьбе с данным заболеванием [55].

56]. Опрос пациенток, выполнявших ТМТД в домашних условиях после обучения у специалиста, показал, что приверженность к выполнению упражнений зависела от программы тренировок, её эффективности, их личного опыта и убеждений, а также наличия обратной связи. Можно сделать вывод, что упражнения должны быть достаточно просты, чтобы внедрить их в повседневную жизнь, эффективны и контролируемы. Повышение осведомленности о необходимости лечения дисфункции тазового дна также побудит пациенток придерживаться тренировок [57].

ЛИТЕРАТУРА

1. Короткевич О.С., Эйзенх И.А., Мозес В.Г., Захаров И.С. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(4):32-38. eLIBRARY ID: 36689902
2. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017;3(17):98-107. eLIBRARY ID: 29841473
3. Курбанов Б.Б. Сравнительная оценка эффективности хирургического лечения пролапса гениталий. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2018;13(2):84-87. eLIBRARY ID: 36265777
4. Мусин И.И., Имельбаева А.Г., Мехтиева Э.Р. Хирургическое лечение и профилактика пролапса гениталий в различных возрастных группах. *Креативная хирургия и онкология*. 2017;7(4):38-42. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-4-38-42>
5. Коршунов М.Ю., Сергеева И.В. Удовлетворенность хирургическим лечением у женщин с пролапсом тазовых органов: квантификация и анализ. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(6):31-37. DOI: 10.17816/JOWD67631-37
6. Dekker JH. Pelvic organ prolapse: prevention by training? *Lancet*. 2017;389(10067):336-337. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32108-0
7. Hagen S. Should we screen for prolapse symptoms in primary care? *BJOG*. 2017;124(3):520. DOI: 10.1111/1471-0528.14067
8. Collins SA, O'Shea M, Dykes N, Ramm O, Edenfield A, et al. International Urogynecological Consultation: clinical definition of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2021;32(8):2011-2019. DOI: 10.1007/s00192-021-04875-y
9. Дикке Г.Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение пролапса гениталий. *Главный врач Юга России*. 2017;1(53):21-25. eLIBRARY ID: 27700437
10. Harvey MA, Chih HJ, Geoffrion R, Amir B, Bhide A, et al. International Urogynecology Consultation Chapter 1 Committee 5: relationship of pelvic organ prolapse to associated pelvic floor dysfunction symptoms: lower urinary tract, bowel, sexual dysfunction and abdominopelvic pain. *Int Urogynecol J*. 2021;32(10):2575-2594. DOI: 10.1007/s00192-021-04941-5.
11. Robinson D, Prodigalidad LT, Chan S, Serati M, Lozo S, et al. International Urogynaecology Consultation chapter 1 committee 4: patients' perception of disease burden of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2022;33(2):189-210. DOI: 10.1007/s00192-021-04997-3

Заключение

Разработка мер профилактики дисфункции тазового дна является важным направлением развития медицины. Несмотря на большое количество имеющихся методик, требуются дальнейшие исследования их эффективности. При этом резервы заключаются не только в обучении кадров, но и информировании самих пациенток по вопросам дисфункции тазового дна, его проявлении и методах коррекции, а также необходимости соблюдения рекомендаций.

REFERENCES

1. Korotkevitch O.S.I, Eizenakh I.A., Mozes V.G., Zakharov I.S. Clinical efficiency of vaginal training device in treatment of pelvic organ prolapse in elderly women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(4):32-38. (In Russ.) eLIBRARY ID: 36689902
2. Toktar L.R. Female pelvic prolapse: from a pathogenesis to efficiency of prophylaxis and treatment. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2017;3(17):98-107. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29841473
3. Kurbanov B.B. Differentiated approach to the choice of genital prolapse surgical treatment. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2018;13(2):84-87. (In Russ.) eLIBRARY ID: 36265777
4. Musin I.I., Imelbayeva A.G., Mehtiyeva E.R. Surgical treatment and prophylaxis of prolapse of genitals in different age groups. *Creative surgery and oncology*. 2017;7(4):38-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-4-38-42>
5. Korshunov M.Yu, Sergeyeva I.V. Surgical treatment satisfaction in women with pelvic organ prolapse. Quantification and analysis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):31-37. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD67631-37
6. Dekker JH. Pelvic organ prolapse: prevention by training? *Lancet*. 2017;389(10067):336-337. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32108-0
7. Hagen S. Should we screen for prolapse symptoms in primary care? *BJOG*. 2017;124(3):520. DOI: 10.1111/1471-0528.14067
8. Collins SA, O'Shea M, Dykes N, Ramm O, Edenfield A, et al. International Urogynecological Consultation: clinical definition of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2021;32(8):2011-2019. DOI: 10.1007/s00192-021-04875-y
9. Dikke G.B. Early diagnostics and conservative treatment of genital prolapse. *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2017;1(53):21-25. (In Russ.) eLIBRARY ID: 27700437
10. Harvey MA, Chih HJ, Geoffrion R, Amir B, Bhide A, et al. International Urogynecology Consultation Chapter 1 Committee 5: relationship of pelvic organ prolapse to associated pelvic floor dysfunction symptoms: lower urinary tract, bowel, sexual dysfunction and abdominopelvic pain. *Int Urogynecol J*. 2021;32(10):2575-2594. DOI: 10.1007/s00192-021-04941-5.
11. Robinson D, Prodigalidad LT, Chan S, Serati M, Lozo S, et al. International Urogynaecology Consultation chapter 1 committee 4: patients' perception of disease burden of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2022;33(2):189-210. DOI: 10.1007/s00192-021-04997-3

12. Dietz HP. Ultrasound in the assessment of pelvic organ prolapse. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;54:12-30. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.006
13. Филимонов В.Б., Васин Р.В., Васина И.В., Каприн А.Д., Костин А.А. Прогностические факторы возникновения рецидива пролапса гениталий. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;2:152-157. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-152-157
14. Bø K, Nygaard IE. Is Physical Activity Good or Bad for the Female Pelvic Floor? A Narrative Review. *Sports Med.* 2020;50(3):471-484. DOI: 10.1007/s40279-019-01243-1
15. Веркина Е.Н., Баклыгина Е.А., Чикин В.Г., Любимова А.Ю. Опыт подвешивания культи шейки матки после радикальных операций на тазовых органах с целью профилактики рецидива пролапса. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2020;2-1(92):157-161. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.92.2.030>
16. Хапачева С.Ю., Артымук Н.В. Профилактика дисфункции тазовых органов после родов с применением физических методов. Обзор литературы. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2017;4(71):4-9. eLIBRARY ID: 30729957
17. Лологаева М.С., Арютин Д.Г., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Ваганов Е.Ф., Каримова Г.А. Пролапс тазовых органов в XXI в. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* 2019;7(3):76-82. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13011.
18. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Эффективность консервативного лечения пролапса гениталий после родов с использованием вагинального тренажера. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;25(26):1908-1912. eLIBRARY ID: 32426790
19. Reimers C, Stær-Jensen JE, Siafarikas F, Bø K, Engh ME. Association between vaginal bulge and anatomical pelvic organ prolapse during pregnancy and postpartum: an observational study. *Int Urogynecol J.* 2018;29(3):441-448. DOI: 10.1007/s00192-017-3407-3
20. Аполихина И.А., Малышкина Д.А., Саидова А.С. Тренировки мышц тазового дна в режиме биологической обратной связи - новый тренд в эстетической гинекологии. *Медицинский оппонент.* 2020;2(10):52-57. eLIBRARY ID: 43995816
21. Giagio S, Innocenti T, Salvioli S, Lami A, Meriggiola MC, et al. Completeness of exercise reporting among randomized controlled trials on pelvic floor muscle training for women with pelvic organ prolapse: A systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2021;40(6):1424-1432. DOI: 10.1002/nau.24712
22. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Сила мышц тазового дна у женщин после родов и влияние на нее консервативных методов лечения. *Медицинский совет.* – 2019;(6):142-147. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-142-147
23. Сейкина В.А., Жаркин Н.А., Бурова Н.А., Прохвятилов С.А. Пролапс тазовых органов у женщин. Современные методы коррекции. *Вестник ВолГМУ.* 2017;4(64):8-12. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-8-12
12. Dietz HP. Ultrasound in the assessment of pelvic organ prolapse. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;54:12-30. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.006
13. Filimonov V.B., Vasin R.V., Vasina I.V., Kaprin A.D., Kostin A.A. Prognostic factors of recurrence of genital prolapse. *Experimental and clinical urology.* 2019;2:152-157. (In Russ.) DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-152-157
14. Bø K, Nygaard IE. Is Physical Activity Good or Bad for the Female Pelvic Floor? A Narrative Review. *Sports Med.* 2020;50(3):471-484. DOI: 10.1007/s40279-019-01243-1
15. Verkina E.N., Baklygina E.A., Chikin V.G., Lyubimova A.Yu. Experience of suspension of vesical cervix stump after radical operations on pelvic organs for the prevention of prolapse relief. *International Research Journal.* 2020;2-1(92):157-161. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.92.2.030>
16. Khapacheva S.Yu., Artymuk N.V. Prevention of postpartum pelvic floor dysfunction by using physical methods. Review. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2017;4(71):4-9. (In Russ.) eLIBRARY ID: 30729957
17. Lologaeva M.S., Aryutin D.G., Orazov M.R., Toktar L.R., Vaganov E.F., Karimova G.A. Pelvic organ prolapse in XXI century. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training].* 2019;7(3):76-82. (in Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13011
18. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu. The effectiveness of conservative treatment of genital prolapse after childbirth with the use of a vaginal training device. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2017;25(26):1908-1912. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32426790
19. Reimers C, Stær-Jensen JE, Siafarikas F, Bø K, Engh ME. Association between vaginal bulge and anatomical pelvic organ prolapse during pregnancy and postpartum: an observational study. *Int Urogynecol J.* 2018;29(3):441-448. DOI: 10.1007/s00192-017-3407-3
20. Apolikhina I.A., Malyshkina D.A., Saidova A.S. Training pelvic floor muscles in biofeedback mode is a new trend in aesthetic gynecology. *Medical opponent.* 2020;2(10):52-57. (In Russ.) eLIBRARY ID: 43995816
21. Giagio S, Innocenti T, Salvioli S, Lami A, Meriggiola MC, et al. Completeness of exercise reporting among randomized controlled trials on pelvic floor muscle training for women with pelvic organ prolapse: A systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2021;40(6):1424-1432. DOI: 10.1002/nau.24712
22. Sukhanov A.A., Dikke G.B., Kukarskaya I.I. Prophylaxis of pelvic organs prolapse in women after childbirth. *Medical Council.* 2019;(6):142-147. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-142-147
23. Seikina V.A., Zharkin N.A., Burova N.A., Prohvatilov S.A. Pelvic organs prolapse in women. Modern methods of correction. *Journal of VolgSMU.* 2017;4(64):8-12. (In Russ.) DOI: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-8-12

24. Romeikienė KE, Bartkevičienė D. Pelvic-Floor Dysfunction Prevention in Prepartum and Postpartum Periods. *Medicina (Kaunas)*. 2021;16;57(4):387. DOI: 10.3390/medicina57040387
25. Liu YJ, Ting SW, Hsiao SM, Huang CM, Wu WY. Efficacy of bio-assisted pelvic floor muscle training in women with pelvic floor dysfunction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;251:206-211. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.050
26. Борисенко Л.Ю., Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В., Пантелеев В.В. и др. Результаты исследования метода биологической обратной связи с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна в качестве монотерапии и в сочетании с экстракорпоральной магнитной стимуляцией мышц тазового дна при функциональной инфравезикальной обструкции. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;2:146-151. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-146-150
27. Wu X, Zheng X, Yi X, Lai P, Lan Y. Electromyographic Biofeedback for Stress Urinary Incontinence or Pelvic Floor Dysfunction in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy*. 2021;38(8):4163-4177. DOI: 10.1007/s12325-021-01831-6
28. Hagen S, Elders A, Stratton S, Sergenson N, Bugge C et al. Effectiveness of pelvic floor muscle training with and without electromyographic biofeedback for urinary incontinence in women: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;14;371:m3719. DOI: 10.1136/bmj.m3719
29. Ящук А.Г., Рахматуллина И.Р., Мусин И.И., Камалова К.А., Ящук К.Н. Тренировка мышц тазового дна по методу биологической обратной связи у первородящих женщин после вагинальных родов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;13(4):17-22. eLIBRARY ID: 36546563
30. Romero-Franco N, Molina-Mula J, Bosch-Donate E, Casado A. Therapeutic exercise to improve pelvic floor muscle function in a female sporting population: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2021;113:44-52. DOI: 10.1016/j.physio.2021.04.006
31. Reis BM, da Silva JB, Rocha APR, Liebano RE, Driusso P. Intravaginal electrical stimulation associated with pelvic floor muscle training for women with stress urinary incontinence: study protocol for a randomized controlled trial with economic evaluation. *Trials*. 2021;22(1):823. DOI: 10.1186/s13063-021-05781-w
32. Zhu D, Xia Z, Yang Z. Effectiveness of physiotherapy for lower urinary tract symptoms in postpartum women: systematic review and meta-analysis. *International Urogynecology Journal*. 2022;33(3):507-521. DOI: 10.1007/s00192-021-04939-z
33. Stewart F, Berghmans B, Bø K, Glazener CM. Electrical stimulation with non-implanted devices for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD012390 DOI: 10.1002/14651858.CD012390.pub2
24. Romeikienė KE, Bartkevičienė D. Pelvic-Floor Dysfunction Prevention in Prepartum and Postpartum Periods. *Medicina (Kaunas)*. 2021;16;57(4):387. DOI: 10.3390/medicina57040387
25. Liu YJ, Ting SW, Hsiao SM, Huang CM, Wu WY. Efficacy of bio-assisted pelvic floor muscle training in women with pelvic floor dysfunction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;251:206-211. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.050
26. Borisenko L.Yu., Sivkov A.V., Romikh V.V., Zakharchenko A.V., Panteleyev V.V. et al. The results the of the comparative study of biofeedback with test electrostimulation of the pelvic floor muscles as monotherapy and in combinationwith extracorporeal magnetic stimulation of the pelvic floor muscles. *Experimental and clinical urology*. 2019;2:146-151. (In Russ.) DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-146-150
27. Wu X, Zheng X, Yi X, Lai P, Lan Y. Electromyographic Biofeedback for Stress Urinary Incontinence or Pelvic Floor Dysfunction in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy*. 2021;38(8):4163-4177. DOI: 10.1007/s12325-021-01831-6
28. Hagen S, Elders A, Stratton S, Sergenson N, Bugge C et al. Effectiveness of pelvic floor muscle training with and without electromyographic biofeedback for urinary incontinence in women: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;14;371:m3719. DOI: 10.1136/bmj.m3719
29. Yashuk A.G., Rakhmatullina I.R., Musin I.I., Kamalova K.A., Yashuk K.N. Pelvic floor muscles training by the method of biological feedback in primigravidas after vaginal delivery. *Bashkortostan Medical Journal*. 2018;13(4):17-22. (In Russ.) eLIBRARY ID: 36546563
30. Romero-Franco N, Molina-Mula J, Bosch-Donate E, Casado A. Therapeutic exercise to improve pelvic floor muscle function in a female sporting population: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2021;113:44-52. DOI: 10.1016/j.physio.2021.04.006
31. Reis BM, da Silva JB, Rocha APR, Liebano RE, Driusso P. Intravaginal electrical stimulation associated with pelvic floor muscle training for women with stress urinary incontinence: study protocol for a randomized controlled trial with economic evaluation. *Trials*. 2021;22(1):823. DOI: 10.1186/s13063-021-05781-w
32. Zhu D, Xia Z, Yang Z. Effectiveness of physiotherapy for lower urinary tract symptoms in postpartum women: systematic review and meta-analysis. *International Urogynecology Journal*. 2022;33(3):507-521. DOI: 10.1007/s00192-021-04939-z
33. Stewart F, Berghmans B, Bø K, Glazener CM. Electrical stimulation with non-implanted devices for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD012390 DOI: 10.1002/14651858.CD012390.pub2

34. Крутова В.А., Надточий А.В. Сравнительное проспективное исследование эффективности метода биологической обратной связи и электроимпульсной стимуляции нервно - мышечного аппарата в реабилитации пациентов с дисфункциями тазового дна. *Сеченовский вестник*. 2019;3(37):13-21. DOI: 10.47093/22187332.2019.3.13-21
35. Солдатская Р.А., Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Хамошина М.Б., Белковская М.Э. Отдаленные результаты физиотерапии пациенток, страдающих недостаточностью мышц тазового дна. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):25-30. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10056
36. Campbell P, Krychman M, Gray T, Vickers H, Money-Taylor J et al. Self-Reported Vaginal Laxity-Prevalence, Impact, and Associated Symptoms in Women Attending a Urogynecology Clinic. *J Sexual Medicine*. 2018;15(11):1515-1517. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.08.015
37. Manzini C, Friedman T, Turel F, Dietz HP. Vaginal laxity: which measure of levator ani distensibility is most predictive? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(5):683-687. DOI: 10.1002/uog.21873
38. Alexander JW, Gillor M, Dietz HP. Is vaginal laxity an early symptom of pelvic organ prolapse? *International Urogynecology Journal*. 2021. DOI: 10.1007/s00192-021-04927-3
39. Dietz HP, Stankiewicz M, Atan IK, Ferreira CW, Socha M. Vaginal laxity: what does this symptom mean? *International Urogynecology Journal*. 2018;29(5):723-728. DOI: 10.1007/s00192-017-3426-0.
40. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С., Слободянюк Б.А. Неабляционная подтяжка кожи и электростимуляция мышц тазового дна в послеродовой реабилитации. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1(2):112-118. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-112-118
41. Mitsuyuki M, Štok U, Hreljac I, Yoda K, Vižintin Z. Treating Vaginal Laxity Using Nonablative Er:YAG Laser: A Retrospective Case Series of Patients From 2.5 Years of Clinical Practice. *Sexual Medicine*. 2020;8(2):265-273. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.01.001
42. Sathaworawong A, Manuskiatti W, Phatihattakorn C, Ungakornpairote C, Ng JN. The efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er:YAG) laser in the treatment of decreased sexual sensation: a randomized, placebo-controlled trial. *Lasers in Medical Science*. 2022;37(1):581-588. DOI: 10.1007/s10103-021-03305-1
43. Blaganje M, Šćepanović D, Žgur L, Verdenik I, Pajk F, Lukanović A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: A randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;224:153-158. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.038
44. Omodei MS, Marques Gomes Delmanto LR, Carvalho-Pessoa E, Schmitt EB, Nahas GP, Petri Nahas EA. Association Between Pelvic Floor Muscle Strength and Sexual Function in Postmenopausal Women. *J Sex Med*. 2019;16(12):1938-1946. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.09.014
34. Krutova V.A., Nadtochy A.V. Comparative prospective study of biofeedback therapy and neuromuscular electrical stimulation in rehabilitation of patients with pelvic floor dysfunctions. *Sechenov medical journal*. 2019;3(37):13-21. (In Russ.) DOI: 10.47093/22187332.2019.3.13-21
35. Soldatskaia R.A., Orazov M.R., Silantyeva E.S., Khamoshina M.B., Belkovskaya M.E. Long-term results of physiotherapy in patients with pelvic floor weakness. *Difficult Patient*. 2020;18(8-9):25-30. (In Russ.) DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10056
36. Campbell P, Krychman M, Gray T, Vickers H, Money-Taylor J et al. Self-Reported Vaginal Laxity-Prevalence, Impact, and Associated Symptoms in Women Attending a Urogynecology Clinic. *J Sexual Medicine*. 2018;15(11):1515-1517. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.08.015
37. Manzini C, Friedman T, Turel F, Dietz HP. Vaginal laxity: which measure of levator ani distensibility is most predictive? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(5):683-687. DOI: 10.1002/uog.21873
38. Alexander JW, Gillor M, Dietz HP. Is vaginal laxity an early symptom of pelvic organ prolapse? *International Urogynecology Journal*. 2021. DOI: 10.1007/s00192-021-04927-3
39. Dietz HP, Stankiewicz M, Atan IK, Ferreira CW, Socha M. Vaginal laxity: what does this symptom mean? *International Urogynecology Journal*. 2018;29(5):723-728. DOI: 10.1007/s00192-017-3426-0.
40. Dobrokhotova Yu.E., Nagieva T.S., Slobodyanyuk B.A. Nonablative skin tightening in combination with electromyostimulation of perineal muscle in the postpartum rehabilitation. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(2):112-118. (In Russ.) DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-112-118
41. Mitsuyuki M, Štok U, Hreljac I, Yoda K, Vižintin Z. Treating Vaginal Laxity Using Nonablative Er:YAG Laser: A Retrospective Case Series of Patients From 2.5 Years of Clinical Practice. *Sexual Medicine*. 2020;8(2):265-273. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.01.001
42. Sathaworawong A, Manuskiatti W, Phatihattakorn C, Ungakornpairote C, Ng JN. The efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er:YAG) laser in the treatment of decreased sexual sensation: a randomized, placebo-controlled trial. *Lasers in Medical Science*. 2022;37(1):581-588. DOI: 10.1007/s10103-021-03305-1
43. Blaganje M, Šćepanović D, Žgur L, Verdenik I, Pajk F, Lukanović A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: A randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;224:153-158. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.038
44. Omodei MS, Marques Gomes Delmanto LR, Carvalho-Pessoa E, Schmitt EB, Nahas GP, Petri Nahas EA. Association Between Pelvic Floor Muscle Strength and Sexual Function in Postmenopausal Women. *J Sex Med*. 2019;16(12):1938-1946. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.09.014

45. Panman C, Wiegersma M, Kollen BJ, Berger MY, Lisman-Van Leeuwen Y et al. Two-year effects and cost-effectiveness of pelvic floor muscle training in mild pelvic organ prolapse: a randomised controlled trial in primary care. *BJOG*. 2017;124(3):511-520. DOI: 10.1111/1471-0528.13992
46. Franco MM, Pena CC, de Freitas LM, Antônio FI, Lara LAS, Ferreira CHJ. Pelvic Floor Muscle Training Effect in Sexual Function in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *J Sexual Medicine*. 2021;18(7):1236-1244. DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.05.005
47. Basnet R. Impact of pelvic floor muscle training in pelvic organ prolapse. *International Urogynecology Journal*. 2021;32(6):1351-1360. DOI: 10.1007/s00192-020-04613-w
48. Ouchi M, Kato K, Gotoh M, Suzuki S. Physical activity and pelvic floor muscle training in patients with pelvic organ prolapse: a pilot study. *International Urogynecology Journal*. 2017;28(12):1807-1815. DOI: 10.1007/s00192-017-3356-x
49. Hagen S, Glazener C, McClurg D, Macarthur C, Elders A et al. Pelvic floor muscle training for secondary prevention of pelvic organ prolapse (PREVPROL): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10067):393-402. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32109-2
50. Alves FK, Riccetto C, Adami DB, Marques J, Pereira LC et al. A pelvic floor muscle training program in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2015;81(2):300-305. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.03.006
51. Mazur-Bialy AI, Kołomańska-Bogucka D, Oplawski M, Tim S. Physiotherapy for Prevention and Treatment of Fecal Incontinence in Women-Systematic Review of Methods. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3255. DOI: 10.3390/jcm9103255
52. Saunders K. Recent Advances in Understanding Pelvic-Floor Tissue of Women With and Without Pelvic Organ Prolapse: Considerations for Physical Therapists. *Physical Therapy*. 2017;97(4):455-463. DOI: 10.1093/ptj/pzx019
53. Martín-Rodríguez S, Bø K. Is abdominal hypopressive technique effective in the prevention and treatment of pelvic floor dysfunction? Marketing or evidence from high-quality clinical trials? *The British Journal of Sports Medicine*. 2019;53(2):135-136. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098046
54. Resende APM, Bernardes BT, Stüpp L, Oliveira E, Castro RA et al. Pelvic floor muscle training is better than hypopressive exercises in pelvic organ prolapse treatment: An assessor-blinded randomized controlled trial. *Neurourology and Urodynamics*. 2019;38(1):171-179. DOI: 10.1002/nau.23819
55. Maxwell M, Berry K, Wane S, Hagen S, McClurg D et al. Pelvic floor muscle training for women with pelvic organ prolapse: the PROPEL realist evaluation. *Southampton (UK): NIHR Journals Library*. 2020 Dec. DOI: 10.3310/hsdr08470
56. Yang SJ, Liu YT, Lo SS, Tsai CC, Pan PJ. Effect of a Comprehensive Rehabilitation Program for Community Women with Urinary Incontinence: A Retrospect Cohort Study. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(12):1686. DOI: 10.3390/healthcare9121686
45. Panman C, Wiegersma M, Kollen BJ, Berger MY, Lisman-Van Leeuwen Y et al. Two-year effects and cost-effectiveness of pelvic floor muscle training in mild pelvic organ prolapse: a randomised controlled trial in primary care. *BJOG*. 2017;124(3):511-520. DOI: 10.1111/1471-0528.13992
46. Franco MM, Pena CC, de Freitas LM, Antônio FI, Lara LAS, Ferreira CHJ. Pelvic Floor Muscle Training Effect in Sexual Function in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *J Sexual Medicine*. 2021;18(7):1236-1244. DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.05.005
47. Basnet R. Impact of pelvic floor muscle training in pelvic organ prolapse. *International Urogynecology Journal*. 2021;32(6):1351-1360. DOI: 10.1007/s00192-020-04613-w
48. Ouchi M, Kato K, Gotoh M, Suzuki S. Physical activity and pelvic floor muscle training in patients with pelvic organ prolapse: a pilot study. *International Urogynecology Journal*. 2017;28(12):1807-1815. DOI: 10.1007/s00192-017-3356-x
49. Hagen S, Glazener C, McClurg D, Macarthur C, Elders A et al. Pelvic floor muscle training for secondary prevention of pelvic organ prolapse (PREVPROL): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10067):393-402. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32109-2
50. Alves FK, Riccetto C, Adami DB, Marques J, Pereira LC et al. A pelvic floor muscle training program in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2015;81(2):300-305. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.03.006
51. Mazur-Bialy AI, Kołomańska-Bogucka D, Oplawski M, Tim S. Physiotherapy for Prevention and Treatment of Fecal Incontinence in Women-Systematic Review of Methods. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3255. DOI: 10.3390/jcm9103255
52. Saunders K. Recent Advances in Understanding Pelvic-Floor Tissue of Women With and Without Pelvic Organ Prolapse: Considerations for Physical Therapists. *Physical Therapy*. 2017;97(4):455-463. DOI: 10.1093/ptj/pzx019
53. Martín-Rodríguez S, Bø K. Is abdominal hypopressive technique effective in the prevention and treatment of pelvic floor dysfunction? Marketing or evidence from high-quality clinical trials? *The British Journal of Sports Medicine*. 2019;53(2):135-136. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098046
54. Resende APM, Bernardes BT, Stüpp L, Oliveira E, Castro RA et al. Pelvic floor muscle training is better than hypopressive exercises in pelvic organ prolapse treatment: An assessor-blinded randomized controlled trial. *Neurourology and Urodynamics*. 2019;38(1):171-179. DOI: 10.1002/nau.23819
55. Maxwell M, Berry K, Wane S, Hagen S, McClurg D et al. Pelvic floor muscle training for women with pelvic organ prolapse: the PROPEL realist evaluation. *Southampton (UK): NIHR Journals Library*. 2020 Dec. DOI: 10.3310/hsdr08470
56. Yang SJ, Liu YT, Lo SS, Tsai CC, Pan PJ. Effect of a Comprehensive Rehabilitation Program for Community Women with Urinary Incontinence: A Retrospect Cohort Study. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(12):1686. DOI: 10.3390/healthcare9121686

57. Navarro-Brazález B, Vergara-Pérez F, Prieto-Gómez V, Sánchez-Sánchez B, Yuste-Sánchez MJ, Torres-Lacomba M. What Influences Women to Adhere to Pelvic Floor Exercises after Physiotherapy Treatment? A Qualitative Study for Individualized Pelvic Health Care. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(12):1368. DOI: 10.3390/jpm11121368
57. Navarro-Brazález B, Vergara-Pérez F, Prieto-Gómez V, Sánchez-Sánchez B, Yuste-Sánchez MJ, Torres-Lacomba M. What Influences Women to Adhere to Pelvic Floor Exercises after Physiotherapy Treatment? A Qualitative Study for Individualized Pelvic Health Care. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(12):1368. DOI: 10.3390/jpm11121368

Информация об авторах

Болдырева Юлия Александровна, аспирант кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. пр. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач акушер-гинеколог Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России, Красноярск, Россия, ulia-boldyreva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3783-8355>

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. пр. В.Ф. Войно-Ясенецкого; научный руководитель по акушерству и гинекологии Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России, Красноярск, Россия, tchai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2228-3884>

Полстяной Алексей Михайлович, к.м.н., заведующий гинекологическим отделением Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России, Красноярск, Россия, al-polstyanoy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7402-9277>

Полстяная Оксана Юрьевна, ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. пр. В.Ф. Войно-Ясенецкого; заместитель главного врача Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9196-120X>

Вклад авторов:

Ю. А. Болдырева — написание текста рукописи;
В. Б. Цхай — разработка дизайна исследования;
А. М. Полстяной — получение и анализ данных;
О. Ю. Полстяная — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Yuliya A. Boldyreva, postgraduate student of the Department of perinatology, obstetrics and gynecology, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; dr. obstetrician-gynecologist, Federal Siberian Research and Clinical Center of FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia, ulia-boldyreva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3783-8355>

Vitaliy B. Tskhay, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of perinatology, obstetrics and gynecology, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; scientific director for obstetrics and gynecology, Federal Siberian Research and Clinical Center of FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia, tchai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2228-3884>

Aleksey M. Polstyanoy, Cand. Sci. (Med.), head of the gynecological department, Federal Siberian Research and Clinical Center of FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia, al-polstyanoy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7402-9277>

Oksana Yu. Polstyanaya, assistant of the Department of perinatology, obstetrics and gynecology, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; deputy head physician, Federal Siberian Research and Clinical Center of FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9196-120X>

Authors' contribution:

Yu. A. Boldyreva — writing the text of the manuscript;
V. B. Tskhay — research design development;
A. M. Polstyanoy — obtaining and analysis of the data;
O. Yu. Polstyanaya — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 09.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 06.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.05.2022

Обзор
УДК: 618.14-006.36
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-18-25>

Миома матки: взгляд на проблему

Р. А. Карамян¹, И. М. Ордиянц¹, В. А. Хорольский², Д. Р. Асатрян¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Карамян Ромелла Артуровна, romikaramyan@mail.ru

Аннотация. В настоящее время отсутствует однозначное мнение о причинах возникновения и рецидивирования миомы матки, но благодаря высокому уровню молекулярной медицины достигнут значительный прогресс в изучении гормональных и молекулярно-генетических механизмов инициации, формирования и роста миоматозного узла. Актуальным остается вопрос патогенетического лечения и профилактики рецидива миомы матки в репродуктивном возрасте. Целью данного обзора является обобщение текущих данных о роли генетических и эпигенетических детерминант, сигнальных путей, микро-РНК в патофизиологии лейомиомы матки (ММ). Эти сведения могут улучшить понимание широкого молекулярного взаимодействия передачи сигнальных путей в формировании ММ и в дальнейшем поддержании эпигенетической регуляции. Были найдены и проанализированы оригинальные и обзорные статьи, главы книг в базе данных PubMed, связанные с изучением патогенеза миомы матки в период с 2004 по 2022 гг. Аналитический обзор показал, что аномальные стволовые клетки миометрия и миомы демонстрируют повышенный ответ на воздействие эстрогенов и прогестерона. Ряд генов-супрессоров опухолей аномально гиперметилированы в лейомиоме при сравнении с нормальным миометрием, генами, формирующими и регулирующими коллаген, и подмножество генов эстрогеновых рецепторов. Множественные исследования с использованием микроматричного анализа или секвенирования продемонстрировали существование нарушения регуляции ряда генов, кодирующих белок, вовлеченных в клеточную пролиферацию и апоптоз. Не имеют надёжной доказательной базы и не дают возможности для практического применения клинически значимые факторы риска, возможность математического прогнозирования роста миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Весьма противоречивы данные о влиянии экспрессии ряда микро-РНК на рост миомы матки *in vivo*. Не до конца изучены и обособлены эпигенетические процессы регуляции и патогенез роста лейофибромом в репродуктивном возрасте. Практически отсутствуют данные о прогнозировании роста миомы матки в репродуктивном возрасте. Дальнейшая работа над идентификацией специфических генов, микроРНК, которые участвуют в патогенезе ММ, может вдохновить на создание новых патогенетических методов лечения. Целенаправленное лечение также может предотвратить рецидив миомы матки, следовательно, необходимость повторного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: миома матки, микро-РНК, эпигенетические детерминанты

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Карамян Р. А., Ордиянц И. М., Хорольский В. А., Асатрян Д. Р. Миома матки: взгляд на проблему. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):18-25. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-18-25.

Uterine fibroids: a look at the problem

R. A. Karamyan¹, I. M. Ordiyats¹, V. A. Khorolskiy², D. R. Asatryan¹

¹ Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

² Kuban State Medical University of Public Health Care of Russia, Krasnodar, Russian Federation

Corresponding author: Romella A. Karamyan, romikaramyan@mail.ru

Abstract. Despite scientific progress, there is currently no single opinion about the cause of the occurrence and recurrence of uterine fibroids, but due to the high level of molecular medicine, progress is being made in the hormonal and molecular genetic mechanisms of initiation, formation and growth of the fibroids. The issue of pathogenetic treatment and prevention of recurrence of uterine fibroids in reproductive age remains relevant. The aims of the review. The aim of this review is to summarize current data about microRNA in biology of uterine leiomyoma (LM). This information can improve our understanding of the broad molecular interaction of signaling pathways in the formation of LM, and further maintaining epigenetic regulation as an important mechanism in the pathogenesis of uterine leiomyoma. In leiomyomas, the expression of a number of non-protein-coding genes is altered, such as microRNAs (miRNAs), which target genes that code protein. Material and research methods. Original and review articles, book chapters in the PubMed database related to the study of the pathogenesis of uterine fibroids in the period from 2004 to 2022 were found and analyzed. Results and discussions. Based on an analytical review of the literature, it becomes obvious that as evidence should be considered: 1. Abnormal myometrial and fibroid stem cells show an increased response to estrogen and progesterone exposure, stimulating processes such as cell proliferation, inhibition of apoptosis, and extracellular matrix (ECM) formation. 2. A number of tumor suppressor genes are abnormally hypermethylated in the LM when

compared to normal myometrium, genes that form and regulate collagen, and a subset of estrogen receptor genes. 3. Multiple studies using microarray analysis or sequencing have demonstrated the existence of dysregulation of a number of protein-coding genes involved in cell proliferation and apoptosis, which are critical for the growth and progression of uterine fibroids. There are no reliable evidence base and do not provide an opportunity for practical application of clinically significant risk factors, the possibility of mathematical prediction of the growth of uterine fibroids in women of reproductive age. Data on the effect of the expression of a number of microRNAs on the growth of uterine fibroids in vivo are rather contradictory. The epigenetic processes of regulation and pathogenesis of the growth of leiomyomas in reproductive age have not been fully studied and substantiated. There are practically no data on predicting the growth of uterine fibroids in reproductive age, which will allow us to assess the risk of growth and determine further treatment tactics. Conclusion. Further work on the identification of specific genes, miRNAs, that are involved in the pathogenesis of LM may inspire the creation of new pathogenetic treatments. Such treatment is especially relevant for those groups of patients of reproductive age for whom surgical treatment may be ineffective. Targeted treatment can also prevent the recurrence of uterine fibroids, hence the need for repeat surgery.

Keywords: uterine leiomyoma, microRNA, epigenetic determinants

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Karamyan R. A., Ordityats I. M., Khorolskiy V. A., Asatryan D. R. Uterine fibroids: a look at the problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):18-25. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-18-25.

Введение

Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что в структуре гинекологических заболеваний у женщин фертильного возраста большинства стран мира миома матки (ММ) занимает лидирующее место. Сведения о частоте встречаемости заболевания у пациенток разных возрастных групп свидетельствуют о её повышении в соответствии с возрастом: от 20 до 30 лет распространённость ММ составляет 4%, от 30 до 40 лет — 11–18%, от 40 до 60 лет — 33–40% [1].

По данным российских и зарубежных литературных источников, в 25–50% ММ сопровождается симптомами, вид и тяжесть которых коррелируют с локализацией, размерами и количеством миоматозных узлов, наличием либо отсутствием в них дегенеративных нарушений [2]. У пациенток репродуктивного возраста наличие лейомиомы нередко сопутствуют аномальные маточные кровотечения (АМК), реже межменструальные кровотечения [2]. АМК встречаются примерно у 40–50% женщин с миомой в репродуктивном возрасте. Так, по результатам исследования J. A. Fonseca-Moutinho с соавт.[3], при наличии жалоб на АМК во время ультразвуковой диагностики у 73,3% женщин выявляются миоматозные узлы [3].

Хирургическое лечение ММ остается ведущим. Единственным способом хирургического лечения, приводящим к полному излечению, является операция в объёме тотальной гистерэктомии, вместе с тем миомэктомия рассматривают в качестве наиболее актуальной операции у женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в реализации репродуктивной функции. Например, в США удаление матки стоит на втором месте после кесарева сечения среди хирургических вмешательств у женщин. В год в Америке проводится около 600 тыс. гистерэктомий, 200 тыс. из них — по поводу миомы матки [4]. В России на удаление матки по поводу лейомиомы приходится 40–42% от общего числа гистерэктомий [5–6]. Отмечено, что 50–70 % пациенток с ММ в репродуктивном возрасте подвергаются органосохраняющему хирургическому лечению [5]. Однако в силу недостаточной эффективности применяемых методов, высокой частоты рецидивов заболевания и побочных эффектов на фоне медикаментозного лечения существует необходимость разработки новых направлений в терапии ММ.

На сегодняшний день не сложилось однозначного мнения о причинах возникновения и рецидивирования ММ, но благодаря достижениям в молекулярной медицине наблюдается значительный прогресс в понимании гормональных и молекулярно-генетических механизмов инициации, формирования и роста миоматозного узла. Дальнейшее изучение патогенеза заболевания необходимо для совершенствования существующих методов терапии и открытия новых.

Этиология лейомиомы матки

Этиология ММ неясна, определён многофакторна; ММ возникают в результате пролиферации одного клона гладкомышечных клеток. Миометрий и ММ содержат мультипотентные соматические стволовые клетки, которые представляют собой резервуар, поддерживающий рост и самообновление. Стволовые клетки из ММ несут генетические мутации, тогда как ткань миометрия — нет, что позволяет предположить, что мутация в качестве первого «удара» необходима для формирования ММ из стволовой клетки миометрия.

Некоторые авторы считают, что ММ развивается в ответ на циклические колебания стероидных гормонов. Эстроген яичников и эстроген, индуцированный локально активностью ароматаз являются ключевыми регуляторами в клетках ММ. Эстроген поддерживает уровни рецепторов прогестерона, а прогестерон, взаимодействуя с рецепторами, способствует росту ММ. Прогестерон необходим для поддержания и роста ММ и, согласно исследованиям, оказывается даже более важным регулятором, чем эстроген. Эстроген и прогестерон, их ядерные рецепторы (ER и PR соответственно) стимулируют образование и рост ММ.

Другие исследования показали, что эстроген и прогестерон активируют сигнальные пути, такие как WNT/ β -катенин, что приводит к стимуляции различных факторов транскрипции и нижестоящей передачи сигналов, что в конечном итоге приводит к клональной пролиферации ММ. Прогестерон и рецепторы прогестерона влияют на пролиферацию ММ, регулируя экспрессию факторов роста, такие как эпидермальный фактор роста (EGF) и сигнальные пути. Рецепторы прогестерона могут напрямую связываться с антиапоптотическим

промотором BCL-2, предотвращая апоптоз в клетках ММ. Использование антипрогестинов или селективных модуляторов рецепторов прогестерона в клинических испытаниях является еще одним убедительным доказательством влияния прогестерона на рост ММ [7].

В исследовании Цхая В. Б. и др. [8] показано, что наиболее значимыми параметрами, оказывающими влияние на вероятность возникновения рецидива ММ, являются паритет родов (чем ниже паритет родов, тем выше вероятность возникновения рецидива ММ), наличие множественных узлов, удаленных вовремя миомэктомии, наличие интенсивной экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, наличие слабой экспрессии маркера ингибитора апоптоза BCL-2. Учитывая тот факт, что в основе патогенеза миомы матки лежит нарушение механизмов апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, течение заболевания и вероятность рецидива напрямую зависят от соотношения данных маркеров. Что же касается остальных параметров, таких как возраст, наследственность, быстрый рост узлов, то данные параметры показали неустойчивые и вариабельные показатели, на основании которых невозможно проследить определенную закономерность. В целом применение данного метода в прогнозировании заболевания и является перспективным для дальнейшего изучения различных закономерностей с использованием различных дополнительных факторов [9].

Активно изучаются провоцирующие факторы и молекулярные механизмы опухолевой трансформации гладкомышечных клеток ММ. Известно, что важную роль в этом играют различные стрессовые воздействия, особенно гипоксия и сокращения мышц матки во время менструации, беременности, родов. О присутствии стволовых клетках в ткани миометрия говорилось давно, в связи со способностью матки быстро расширяться и увеличиваться в объеме во время беременности. Впервые стволовые клетки в матке были обнаружены методом проточной цитометрии. Также было обнаружено, что у этих клеток низкая концентрация рецепторов к прогестерону и эстрогену [10]. У стволовых клеток были обнаружены маркеры Stro-1/CD44 или CD34/CD49(2) [11].

Недавние исследования показали важность экспрессии генов RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), которая регулируется прогестероном, для активации пролиферации и развития фиброида [12]. Другими авторами была установлена роль стволовых клеток костномозгового происхождения, которые восстанавливают эндометрий [13], участвуют в заживлении миометрия [14], необходимы во время беременности [15] и способствуют развитию эндометриоза [16]. Вероятно, у костномозговых клеток похожая роль в развитии миометрия и лейомиомы, как и в развитии эндометрия и эндометриоза. Предупреждение приживления стволовых клеток может ограничить рост лейомиомы. Moridi I et. al [17], показали в своем исследовании, что миометрий синтезирует продуцирует хемоаттрактант CXCL12, а лейомиома продуцирует его еще больше, что, скорее всего, приводит к ещё большему росту миомы за счёт приживления стволовых клеток. Авторы предлагают блокировать CXCL12, как возможный вариант лечения лейомиомы [17].

Роль стволовых клеток

Стволовые клетки ММ взаимодействуют со зрелыми клетками миометрия через паракринные пути, что приводит к пролиферации и накоплению внеклеточного матрикса (ВКМ). Фибробласты матки продуцируют большое количество белков ВКМ, таких как фибронектин, коллаген типа I и III, виментин и версикан, что приводит к плотной структуре ММ. Сообщается, что это нарушение регуляции индуцируется стимулами окружающей среды и внутриклеточными сигнальными путями. Задействовано несколько внутриклеточных путей, включая Wnt/ β -катенин, TGF- β (трансформирующий фактор роста- β)/SMAD, MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа)/p38, PI3K (фосфотидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B)/AKT/mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) и JAK (янус-киназа)/STAT (преобразователь сигнала и активатор транскрипции). Предыдущие исследования предполагают, что нацеливание на передачу сигналов Wnt/ β -catenin может быть многообещающим терапевтическим подходом к УЛ из-за их aberrантной активации по сравнению с клетками миометрия. Таким образом, понимание сложной взаимосвязи между передачей сигналов Wnt/ β -catenin и развитием ММ имеет решающее значение для таргетной терапии [18]. Liu S. et.al [19], проанализировали уровни RANKL микро-РНК у 86 пациентов с миомой матки. RANKL микро-РНК были выше в тканях лейомиомы по сравнению с нормальным миометрием. RANKL увеличивает экспрессию генов пролиферации (циклин D1) и факторов стволовых клеток (KLF4 and NANOG), но не влияет на экспрессию маркеров дифференцировки (ESR1, PGR, and ACTA2). Эти открытия говорят о том, что RANKL приводит к росту ММ за счёт селективной индукции пролиферации в популяции стволовых клеток [19].

Роль генетических мутаций

Патогенез ММ остается малоизученным, что препятствует прогрессу в выявлении факторов риска, прогноза и разработки неинвазивных методов лечения. Некоторые клеточные механизмы вовлечены в формирование и рост миомы. Аномальные стволовые клетки миометрия и миомы демонстрируют повышенный ответ на воздействие эстрогенов и прогестерона, стимулирующие такие процессы, как пролиферация клеток, ингибирование апоптоза, и образование внеклеточного матрикса (ВКМ). Новые генетические методы предоставили новые возможности в понимании патогенеза ММ. Известны четыре основных подтипа генетических мутаций: мутации медиатор субъединицы транскрипции 12 (MED12), фумаратгидратазы (FH), высокая подвижность транслокации группы AT-hook 2 (HMG2) и делеции гена коллагена, также к ним относятся гены COL4A5-COL4A6.

Генетические мутации играют важную роль в развитии ММ, примерно у 70% пациентов с ММ имеются специфические мутации в MED12. MED12 кодирует субъединицу медиаторного комплекса, регулирует инициацию и элонгацию транскрипции путем присоединения регуляторных элементов в промоторах комплекса инициации РНК-полимеразы. Мутации MED12 в ММ преимущественно происходят в экзонах 1 и 2 гена MED12, и

большинство из них представляют собой делеционные, инсерционные и миссенс-мутации. Роль этих мутаций до конца не изучена, но данные свидетельствуют о том, что мутации MED12 вовлечены в регуляцию сигнального пути Wnt/ β -катенина. Эта же группа показала, что ингибирование взаимодействия β -катенин/MED12 подавляет активацию β -катенина в ответ на передачу сигналов Wnt. Было показано, что MED12 необходим для эталонной передачи сигналов Wnt, а MED12 ограничивает β -катенин-зависимый рост во время эмбрионального развития мышцы, таким образом можно постулировать, что мутации гена MED12 приводят к отсутствию или дефектам субъединицы MED12, что может приводить к росту, зависимому от пути β -катенина. Действительно, ММ с мутациями MED12 связаны с увеличением экспрессии лиганда Wnt, Wnt4 в клетках ММ при сравнении с ММ без мутаций MED12 [20]. Другие авторы сообщили, что у ММ с абберациями в HMGA2 (high mobility group A) отмечается значительное усиление регуляции PLAG1 (pleiomorphic adenoma gene 1), предполагая, что HMGA2 способствует онкогенезу через активацию PLAG1 [7]. Транслокации на 12q14–15 участке в лейомиомах повышают экспрессию гена HMGA2. Изменённая экспрессия этого белка, который вовлечен в регуляцию транскрипции, связана с ростом миомы в том числе опосредованно через стимуляцию ангиогенеза, EР α -индуцированную пролиферацию клеток [21]. В настоящее время известно, что HMGA2 является мишенью семейства микро-РНК let-7. Экспрессия miРНК-29b в ткани ММ была ниже, чем в миометрии, восстановление микро-РНК-29b ингибирует чрезмерное накопление ВКМ и рост ММ. Блокирование микро-РНК-29b в трансплантатах миометрии оказалось недостаточным, чтобы вызвать рост опухоли. Важно отметить, что исследование подтвердило предыдущие наблюдения о том, что эстрогены и прогестерон могут подавлять регуляцию miРНК-29b и, как следствие, повышать экспрессию коллагена [22]. Paul, E.N. et. al [23] включил в исследование три типа тканей: нормальный миометрий, ткань лейомиомы и ткань нормального миометрия, полученного из матки с лейомиомой. Всего 1169 генов были дифференциально экспрессируемы при сравнении ткани нормального миометрия и ткани здорового миометрия полученного от матки с лейомиомой, включая рецептор фактора роста фибробластов 1(FGFR1), циклин D1 (CCND1), протокадгерин 11 X-сцепленный (PCDH11X), рецептор витамина D(VDR), N-Мус нисходяще-регулируемый ген 2 протеин (NDRG2) и инозитол полифосфат-4-фосфатоза тип II B (INPP4B). Регуляция этих генов оказалась нарушена в тканях лейомиом, что позволяет предположить их роль в патогенезе ММ. FGF-сигнальный путь ведет к активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и увеличению внеклеточного матрикса. Известно, что ген FGFR1 вовлечен в патогенез лейомиомы. Также повышение экспрессии этого гена ассоциировано с повышенной экспрессией CCND1, который является важным регулятором клеточного цикла и пролиферации. Ген CCND1 был единственным из обнаруженных во всех трёх образцах тканей. Также было обнаружено, что микроРНК-93 блокирует рост клеток и стимулирует

апоптоз в ММ. Напротив, ген SERPINE1 обнаруживается в нормальном миометрии, ассоциированном с миомой, также отмечается снижение его экспрессии в тканях ММ. Таким образом, существует предположение, что CCND1 участвует в ангиогенезе и росте ММ [23].

Роль эпигенетической регуляции: сигнальные пути

Сигнальные пути, которые вовлечены в рост и пролиферацию миомы матки, могут быть использованы как терапевтические мишени. Изменения в сигнальных путях являются критическими для развития миомы матки. Сигнальные пути — различные факторы роста; SMAD-протеин; фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K); мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR)- PI3K/AKT/mTOR. Наблюдается репрограммирование генома при изменении микроокружения под воздействием воспалительных факторов. К примеру, цитокины могут являться причиной симптомов, ассоциированных с миомой матки, однако современные исследования сфокусированы на их роль в росте ММ. Различные цитокины вовлечены в патогенез ММ. TNF- α и TGF- β оказываются одними из главных факторов определяющих клинические проявления. TGF- β регулирует экспрессию противofiбротических микро-РНК. Из проведённых исследований стало известно, что miРНК-21 усиливает синтез избыточного ВКМ посредством Smad7 протеина. Тем временем повышенная экспрессия микро-РНК-26a становится причиной откладывания коллагена также посредством белков семейства Smad.

Другие авторы считают, что кариотипические изменения имеют второстепенное значение в развитии миомы независимо от того, являются ли они первичными или происходят вовремя клонального развития миомы матки. Предполагается, что к индукции генетических или эпигенетических повреждений приводят предшествующие генетические стимулы, условия или повреждения, то есть приобретённые генетические изменения могут рассцениваться как вторичные, что является потенцирующим фактором [1]. Молекулярная классификация ММ основывается на мутациях «ведущих генов» (MED12, FN, HMGA2). Тем не менее, некоторые ММ не подходят ни к одной категории или подходят сразу к нескольким. Это демонстрирует необходимость дальнейшего изучения генетических подтипов и создания более точной классификации.

Наряду с уже установленной генетической стратификацией на четыре основных подтипа важным механизмом в нарушении регуляции генов в патогенезе ММ является эпигенетическая дисфункция [23]. Основные механизмы эпигенетической регуляции включают метилирование ДНК, модификацию гистонов, микро-РНК и длинных некодирующих РНК (lncRNA). МикроРНК небольшие (<22 нуклеотидов), некодирующие молекулы РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов посредством их ингибирования. Прогнозируемые гены-мишени этих микроРНК модулируют процессы, которые могут играть важную роль в патофизиологии миомы матки, включая пролиферацию клеток, апоптоз и синтез ВКМ. Рост ММ может быть связан с эпигенетическими аномалиями, вызванными неблагоприятным воздействием окружающей среды. Показано,

что ряд генов-супрессоров опухолей аномально гиперметилированы в ММ при сравнении с нормальным миометрием, генами, формирующими и регулируемыми коллаген, и подмножество генов эстрогеновых рецепторов (ЭР). 22 гена, включая COL4A1, COL6A3, GSTM5, NUA1 и DAPK1, имеют определённую последовательность ответа на ЭР. Другие отметили, что уменьшение экспрессии HDAC6 приводит к низкой экспрессии ЭР α в клетках ММ, в результате чего происходит подавление пролиферации. Таким образом, авторы предполагают, что ацетилирование гистонов может модулировать рецепторы эстрогена. Известно, что 46 микроРНК по-разному экспрессируются в сравнении с нормальным миометрием. Из них в ММ у 19 отмечается повышенная экспрессия, а у 27 — подавленная. Подтверждена экспрессия miRNA 21, 34a, 125b, 139 и 323 с использованием ПЦР-диагностики в реальном времени. Та же группа исследователей отметила, что экспрессия членов семейства miRNA-29 (29a, 29b и 29c) подавляется в ММ по сравнению с нормальным миометрием *in vivo*. Они утверждают, что дифференциальная экспрессия микроРНК способствует избыточному синтезу внеклеточного матрикса, которая наблюдается в ММ [7].

Роль эпигенетической регуляции: микроРНК

В лейомиоме значительно снижена экспрессия miR-29c, но повышена экспрессия TGF- β 3 по сравнению с нормальным миометрием. Уровни miR-29c подавлены в миомах по сравнению с миометрием и находятся под контролем яичниковых стероидов, факторов транскрипции SP1 (специфичность белка 1), NF- κ B (ядерный фактор каппа-легкой цепи-энхансер активированных В-клеток) и эпигенетической регуляцией. В совокупности эти исследования указывают на очень важную роль семейства miR-29 в патогенезе миомы. Анализ показал, что экспрессия miR-29c снижена, в то время как экспрессия TGF- β 3 на уровнях как мРНК, так и белка повышена в лейомиомах по сравнению с нормальным миометрием. Регуляторное взаимодействие между miR-29c и TGF- β 3 обеспечивает механизм прямой связи, который может объяснять рост лейомиомы за счёт накопления ВКМ и является идеальной терапевтической мишенью для прерывания роста миомы [24].

Недавно было продемонстрировано, что сигнальный путь регуляции апоптоза и пролиферации клеток, TAZ и YAP, играют ключевую роль в фиброзе тканей и активации миофибробластов. Этот путь управляет не только переходом от эпителия к мезенхиме, но и переходом эпителия/фибробласта в миофибробласт, который характеризуется экспрессией α -SMA и активным синтезом ВКМ [25].

Результаты и обсуждения

Продолжаются исследования по изучению прогнозирования функциональных мишеней микроРНК путём интегративного моделирования микроРНК, чтобы экспериментально идентифицировать гены, которые подавляются 25 микроРНК. Этот набор данных RNA-seq объединяется с общедоступными данными связывания микро-РНК-мишени для систематической идентификации микро-РНК особенности нацеливания, которые характерны как для связывания микро-РНК, так и для подавления мишени. Интегрируя эти общие черты в структуре машинного обучения,

формируется улучшенная вычислительная модель для полногеномного предсказания мишени микро-РНК. Для вычислительного анализа целей необходимы высококачественные данные не только для выявления релевантных целевых функции, но и для правильной оценки и возможности комбинировать эти функции для построения окончательных моделей прогнозирования. Следует отметить, что CLIP (crosslinking and immunoprecipitation — секвенирование перекрёстного связывания и иммунопреципитации) способен идентифицировать мишени для транскриптов, связанные с функциональным комплексом сайленсинга, индуцированным микро-РНК (RISC). Помимо CLIP-seq, другой популярной стратегией анализа мишеней является идентификация транскриптов с пониженной регуляцией, возникающих в результате сверхэкспрессии микро-РНК. Цели, идентифицированные таким образом, с большей вероятностью будут функционально релевантными, что подразумевает значительным подавлением экспрессии. Тем не менее, есть также опасения по поводу стратегии сверхэкспрессии микро-РНК, поскольку часто бывает сложно отличить прямые мишени микроРНК от непрямых мишеней (то есть гены, которые косвенно подавляются из-за подавления прямых мишеней). Другая проблема заключается в том, что некоторые мишени, идентифицированные при сверхэкспрессии miRNA в клеточной культуре, могут быть физиологически незначимыми. Кроме того, анализ сверхэкспрессии микро-РНК также сильно ограничен из-за отсутствия высококачественных данных профилирования всего транскриптома. В частности, большинство существующих наборов данных имеют небольшой масштаб, фокусируясь только на нескольких микро-РНК в любом отдельном исследовании, и поэтому не являются идеальными для обучения общей модели прогнозирования целей. Хотя данные из нескольких небольших исследований можно объединить, значительная неоднородность между различными экспериментами представляет серьёзную проблему для точного моделирования целей. Несмотря на вышеупомянутые проблемы, данные микрочипов из исследований сверхэкспрессии микро-РНК оказались ценными для анализа мишеней и использовались для обучения нескольких широко используемых моделей прогнозирования мишеней [26].

Заключение

Дальнейшая работа над идентификацией микро-РНК, которые участвуют в патогенезе ММ, может вдохновить на создание новых патогенетических методов лечения. Особенно актуальным такое лечение является для тех групп пациентов репродуктивного возраста, для которых хирургическое лечение может быть малоэффективным. Целенаправленное лечение также может предотвратить рецидив миомы матки, следовательно, необходимость повторного хирургического вмешательства. Таким образом, дальнейшее изучение соотношения процессов пролиферации и апоптоза при различных вариантах пролиферативных заболеваний матки наравне с регулируемыми их механизмами представляется целесообразным и полезным для понимания тонких звеньев патогенеза изолированных и сочетанных пролиферативных процессов в матке, что позволит персонализировать патогенетически обоснованную лечебную тактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярмолинская М.И., Поленов Н.И., Куница В.В. Миома матки- роль сигнальных путей в патогенезе заболевания. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(5):113–24. DOI: 10.17816/JOWD695113-124
2. Fonseca- J.A., Barbosa L.S., Torres D.G., Nunes S.M. Abnormal uterine bleeding as a presenting symptom is related to multiple uterine leiomyoma : an ultrasound-based study. *Int J Womens Health*. 2013;(5):689–94. DOI: 10.2147/IJWH.S50786
3. Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JS, Navarro A, et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012;(7):5. DOI: 10.1371/journal.pone.0036935
4. Simms KT, Yuill S, Killen J, Smith MA, Kulasingam S, et al. Historical and projected hysterectomy rates in the USA: Implications for future observed cervical cancer rates and evaluating prevention interventions. *Gynecol Oncol*. 2020;158(3):710-718. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.030.
5. Высоцкий М.М., Манухин И.Б., Дигаева М.А. Осложнения при выполнении радикальных операций у гинекологических пациенток лапароскопическим доступом. *Эндоскопическая хирургия*. 2009;(2):59-62. eLIBRARY ID: 13332922
6. Высоцкий М.М., Беженарь В.Ф. Объем гистерэктомии при доброкачественной патологии матки. Роль сопутствующей аднексэктомии (обзор литературы). *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(3):72- 75. eLIBRARY ID: 23753513
7. dos Anjos LG, da Cunha IW, Barakat EC, Carvalho KC. Genetic and Epigenetic Features in Uterine Smooth Muscle Tumors: An Update. *Clin Oncol*. 2019; 4: 1637.
8. Цхай В.Б., Бадмаева С.Ж., Наркевич А.Н., Цхай И.И.З., Михайлова А.В. Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного вмешательства. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3):64–70. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70
9. Zota A.R., Geller R.J., VanNoy B.N., Marfori C.Q., Tabbara S., et al. Phthalate Exposures and MicroRNA Expression in Uterine Fibroids: The FORGE Study. *Epigenetics Insights*. 2020;13. 2020;2(13):1-11. DOI: 10.1177/2516865720904057.
10. Ono M., Qiang W., Serna V.A., Yin P., Coon J.S., et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012;7(5):e36935. DOI: 10.1371/ journal.pone.0036935
11. Yin P, Ono M., Moravek M.B., Coon J.S.V., Navarro A., et al. Human uterine leiomyoma stem/progenitor cells expressing CD34 and CD49b initiate tumors in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E601–6. DOI: 10.1210/jc.2014-2134
12. Lian WS, Ko JY, Chen YS, Ke HJ, Hsieh CK, et al. MicroRNA-29a represses osteoclast formation and protects against osteoporosis by regulating PCAF-mediated RANKL and CXCL12. *Cell Death Dis*. 2019;10(10):705. DOI: 10.1038/s41419-019-1942-1.
13. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA*. 2004;292(1):81-5. DOI: 10.1001/jama.292.1.81.
14. Liu Y, Tal R, Pluchino N, Mamillapalli R, Taylor HS. Systemic administration of bone marrow-derived cells leads to better uterine engraftment than use of uterine-derived cells or local injection. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):67-76. DOI: 10.1111/jcmm.13294.

REFERENCES

1. Yarmolinskaya MI, Polenov NN, Kunitsa V V. Uterine fibroids: the role of signaling pathways in the pathogenesis. A literature review. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2020;69(5):113–24. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD695113-124
2. Fonseca- J.A., Barbosa L.S., Torres D.G., Nunes S.M. Abnormal uterine bleeding as a presenting symptom is related to multiple uterine leiomyoma: an ultrasound-based study. *Int J Womens Health*. 2013;(5):689–94. DOI: 10.2147/IJWH.S50786
3. Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JS, Navarro A, et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012;(7):5. DOI: 10.1371/journal.pone.0036935
4. Simms KT, Yuill S, Killen J, Smith MA, Kulasingam S, et al. Historical and projected hysterectomy rates in the USA: Implications for future observed cervical cancer rates and evaluating prevention interventions. *Gynecol Oncol*. 2020;158(3):710-718. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.030.
5. Vysotskii M.M., Manukhin I.B., Digaeva M.A. The complications of radical operations in gynecological patients by laparoscopic approach. *Endoscopic surgery*. 2009;(2):59-62. (In Russ.) eLIBRARY ID: 13332922
6. Vysotskii M.M., Bezhenar' V.F. The volume of hysterectomy in benign uterine pathology. The role of concomitant adnexectomy (Literature review). *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015;14(3):72-75. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23753513
7. dos Anjos LG, da Cunha IW, Barakat EC, Carvalho KC. Genetic and Epigenetic Features in Uterine Smooth Muscle Tumors: An Update. *Clin Oncol*. 2019; 4: 1637.
8. Tskhay V.B., Badmaeva S.Z., Narkevich A.N., Tskhay I.I., Mikhaylova A.V. A predictive model for calculating the likelihood of recurrent uterine fibroids after surgical intervention. *Fundamental Clinical Medicine*. 2021;6(3):64–70. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70
9. Zota A.R., Geller R.J., VanNoy B.N., Marfori C.Q., Tabbara S., et al. Phthalate Exposures and MicroRNA Expression in Uterine Fibroids: The FORGE Study. *Epigenetics Insights*. 2020;13. 2020;2(13):1-11. DOI: 10.1177/2516865720904057.
10. Ono M., Qiang W., Serna V.A., Yin P., Coon J.S., et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012;7(5):e36935. DOI: 10.1371/ journal.pone.0036935
11. Yin P, Ono M., Moravek M.B., Coon J.S.V., Navarro A., et al. Human uterine leiomyoma stem/progenitor cells expressing CD34 and CD49b initiate tumors in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E601–6. DOI: 10.1210/jc.2014-2134
12. Lian WS, Ko JY, Chen YS, Ke HJ, Hsieh CK, et al. MicroRNA-29a represses osteoclast formation and protects against osteoporosis by regulating PCAF-mediated RANKL and CXCL12. *Cell Death Dis*. 2019;10(10):705. DOI: 10.1038/s41419-019-1942-1.
13. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA*. 2004;292(1):81-5. DOI: 10.1001/jama.292.1.81.
14. Liu Y, Tal R, Pluchino N, Mamillapalli R, Taylor HS. Systemic administration of bone marrow-derived cells leads to better uterine engraftment than use of uterine-derived cells or local injection. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):67-76. DOI: 10.1111/jcmm.13294.

15. Tal R, Shaikh S, Pallavi P, Tal A, López-Giráldez F, et al. Adult bone marrow progenitors become decidual cells and contribute to embryo implantation and pregnancy. *PLoS Biol.* 2019;17(9):e3000421. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000421.
15. Tal R, Shaikh S, Pallavi P, Tal A, López-Giráldez F, et al. Adult bone marrow progenitors become decidual cells and contribute to embryo implantation and pregnancy. *PLoS Biol.* 2019;17(9):e3000421. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000421.
16. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells.* 2007;25(8):2082-6. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0828.
16. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells.* 2007;25(8):2082-6. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0828.
17. Moridi I, Mamillapalli R, Kodaman PH, Habata S, Dang T, Taylor HS. CXCL12 Attracts Bone Marrow-Derived Cells to Uterine Leiomyomas. *Reprod Sci.* 2020;27(9):1724-1730. DOI: 10.1007/s43032-020-00166-x.
17. Moridi I, Mamillapalli R, Kodaman PH, Habata S, Dang T, Taylor HS. CXCL12 Attracts Bone Marrow-Derived Cells to Uterine Leiomyomas. *Reprod Sci.* 2020;27(9):1724-1730. DOI: 10.1007/s43032-020-00166-x.
18. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:633180. DOI: 10.3389/fcell.2021.633180.
18. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:633180. DOI: 10.3389/fcell.2021.633180.
19. Liu S, Yin P, Kujawa SA, Coon JS 5th, Okeigwe I, Bulun SE. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene.* 2019;38(15):2722-2735. DOI: 10.1038/s41388-018-0612-6.
19. Liu S, Yin P, Kujawa SA, Coon JS 5th, Okeigwe I, Bulun SE. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene.* 2019;38(15):2722-2735. DOI: 10.1038/s41388-018-0612-6.
20. El Sabeh M, Saha SK, Afrin S, Islam MS, Borahay MA. Wnt/β-catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(9):3513-3536. DOI: 10.1007/s11010-021-04174-6.
20. El Sabeh M, Saha SK, Afrin S, Islam MS, Borahay MA. Wnt/β-catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(9):3513-3536. DOI: 10.1007/s11010-021-04174-6.
21. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8483. DOI: 10.3390/ijms22168483.
21. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8483. DOI: 10.3390/ijms22168483.
22. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, Łoziński T, Walczak K, Czekierdowski A. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids-From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):3016. DOI: 10.3390/ijms21083016.
22. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, Łoziński T, Walczak K, Czekierdowski A. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids-From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):3016. DOI: 10.3390/ijms21083016.
23. Paul EN, Burns GW, Carpenter TJ, Grey JA, Fazleabas AT, Teixeira JM. Transcriptome Analyses of Myometrium from Fibroid Patients Reveals Phenotypic Differences Compared to Non-Diseased Myometrium. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3618. DOI: 10.3390/ijms22073618.
23. Paul EN, Burns GW, Carpenter TJ, Grey JA, Fazleabas AT, Teixeira JM. Transcriptome Analyses of Myometrium from Fibroid Patients Reveals Phenotypic Differences Compared to Non-Diseased Myometrium. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3618. DOI: 10.3390/ijms22073618.
24. Zota AR, Geller RJ, VanNoy BN, Marfori CQ, Tabbara S, et al. Phthalate Exposures and MicroRNA Expression in Uterine Fibroids: The FORGE Study. *Epigenet Insights.* 2020;13:2516865720904057. DOI: 10.1177/2516865720904057.
24. Zota AR, Geller RJ, VanNoy BN, Marfori CQ, Tabbara S, et al. Phthalate Exposures and MicroRNA Expression in Uterine Fibroids: The FORGE Study. *Epigenet Insights.* 2020;13:2516865720904057. DOI: 10.1177/2516865720904057.
25. Lazzarini R, Caffarini M, Delli Carpini G, Ciavattini A, Di Primio R, Orciani M. From 2646 to 15: differentially regulated microRNAs between progenitors from normal myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):596.e1-596.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.016.
25. Lazzarini R, Caffarini M, Delli Carpini G, Ciavattini A, Di Primio R, Orciani M. From 2646 to 15: differentially regulated microRNAs between progenitors from normal myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):596.e1-596.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.016.
26. Liu W, Wang X. Prediction of functional microRNA targets by integrative modeling of microRNA binding and target expression data. *Genome Biol.* 2019;20(1):18. DOI: 10.1186/s13059-019-1629-z.
26. Liu W, Wang X. Prediction of functional microRNA targets by integrative modeling of microRNA binding and target expression data. *Genome Biol.* 2019;20(1):18. DOI: 10.1186/s13059-019-1629-z.

Информация об авторах

Карамян Ромелла Артуровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, romikaramyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4368-2203>

Ордианц Ирина Михайловна, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, ordiyanc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>

Хорольский Вадим Александрович, к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, vadim23_67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0790-0928>

Асатрян Дарья Рубеновна, студентка 6 курса Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, asterdasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>

Вклад авторов:

И. М. Ордианц, Р. А. Карамян – концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации;

И. М. Ордианц, В. А. Хорольский – редактирование;

Р. А. Карамян, Д. Р. Асатрян – написание текста;

Р. А. Карамян – согласие нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Romella A. Karamyan, postgraduate of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatal Medicine department, Peoples' Friendship University, Moscow, Russia, romikaramyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4368-2203>

Irina M. Ordityats, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatal Medicine, Peoples' Friendship University, Moscow, Russia, ordiyanc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>

Vadim A. Khorolskiy, candidate of medical sciences, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, vadim23_67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0790-0928>

Daria R. Asatryan, student, Peoples' Friendship University, Moscow, Russia, asterdasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>

Authors' contribution:

I. M. Ordityats, R. A. Karamyan – concept and design of the study, final approval of the version for publication;

I. M. Ordityats, V. A. Khorolskiy – editing;

R. A. Karamyan, D. R. Asatryan – writing the text;

R. A. Karamyan – agreement to be responsible for all aspects of the work and guarantee appropriate consideration and resolution of issues related to the accuracy and conscientiousness of all parts of the work.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.03.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 02.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 16.05.2022

Обзор
УДК 618
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-26-33>

Менопаузальная гормональная терапия и постковидный синдром: новые реалии

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева, М. Г. Лебедева

Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия
Автор, ответственный за переписку: Ирина Семеновна Журавлева, izhuravas@mail.ru

Аннотация. В связи с тотальным старением населения в рамках концепции «активного долголетия» возрастным аспектам женского здоровья в последнее десятилетие уделяется пристальное внимание. Физиологические особенности климактерического периода жизни обусловлены последствиями дефицита эстрогенов, при этом протективное действие менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в отношении заболеваний, ассоциированных с возрастом и старением, не оставляет сомнений. Вместе с тем в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 остаётся много открытых вопросов, связанных с назначением МГТ, как в аспекте возможных дополнительных механизмов защиты сосудистой стенки, так и в плане рисков, в том числе на фоне изменений состояния иммунитета и системы коагуляции. Новые реалии требуют разработки и обоснования зачастую принципиально иных подходов к ведению пациенток в гинекологической практике как в связи с коронавирусной инфекцией, так и в постковидном периоде. Именно поэтому организация гинекологической помощи в период пандемии требует персонализированного подхода ведения пациенток с гормонозависимыми заболеваниями и риском непланируемой беременности, а также разработки чётких алгоритмов, на которые может опираться в ежедневной работе как практикующий врач, так и организаторы здравоохранения.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, длительный COVID, менопаузальная гормональная терапия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хамошина М. Б., Журавлева И. С., Дмитриева Е. М., Лебедева М. Г. Менопаузальная гормональная терапия и постковидный синдром: новые реалии. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):26-33. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-26-33.

Menopausal hormone therapy and postcovid syndrome: new realities

Khamoshina M. B., Zhuravleva I. S., Dmitrieva E. M., Lebedeva M. G.

Medical University of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
Corresponding author: Irina S. Zhuravleva, izhuravas@mail.ru

Abstract. Due to the total aging of the population, within the framework of the concept of "active longevity", age-related aspects of women's health have been paid close attention in the last decade. The physiological features of the menopausal period of life are due to the consequences of estrogen deficiency, while the protective effect of menopausal hormone therapy (MHT) in relation to diseases associated with age and aging leaves no doubt. At the same time, in the context of the ongoing COVID-19 pandemic, there are many open questions related to the appointment of MHT, both in terms of possible additional mechanisms for protecting the vascular wall, and in terms of risks, including against the background of changes in the state of immunity and the coagulation system. New realities require the development and justification of often fundamentally different approaches to the management of patients in gynecological practice, both in connection with coronavirus infection and in the postcovid period. That is why the organization of gynecological care during a pandemic requires a personalized approach to the management of patients with hormone-dependent diseases and the risk of unplanned pregnancy, as well as the development of clear algorithms that can be relied on in the daily work of both a practitioner and health care organizers.

Keywords: COVID-19 postcovid syndrome long COVID, menopausal hormone therapy

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Khamoshina M. B., Zhuravleva I. S., Dmitrieva E. M., Lebedeva M. G. Menopausal hormone therapy and postcovid syndrome: new realities. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):26-33. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-26-33.

Введение

Внезапно возникшая пандемия COVID-19 резко изменила уклад жизни и обусловила принципиально новые риски для здоровья населения. Наряду с сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости все большую актуальность приобретают ближайшие и отдалённые последствия новой

коронавирусной инфекции [1,2,3]. В глобальном масштабе исходы и осложнения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, ещё только предстоит определить в полной мере. В связи с этим для акушеров-гинекологов становятся актуальными различные аспекты охраны здоровья женщин как во время болезни, так и в постковидном периоде.

В МКБ-10 уже выделены новые разделы, которые включают коды U09.9 (состояние после COVID-19) и U08 (личная история COVID-19), причём код U08.9 рекомендует использовать для регистрации «более раннего эпизода подтверждённого или вероятного COVID-19, который влияет на состояние здоровья человека, и человек больше не болеет COVID-19» [4].

Несмотря на ограниченный период наблюдений, несомненным является тот факт, что COVID-19 может протекать в широком диапазоне клинических проявлений, от бессимптомной формы заболевания и до развития летальных исходов [5]. Также непостоянным признаком новой коронавирусной инфекции является продолжительность симптомов, связанных с SARS-CoV-2. Факторы, коррелирующие с длительностью тех или иных проявлений COVID-19, представляют интерес для учёных всего мира. При наблюдении за пациентами с момента возникновения пандемии сообщений о продолжительных симптомах коронавирусной инфекции COVID-19, так называемом «длительном (long) COVID», становится всё больше и больше. Однако до сих пор всё ещё исследуются его распространённость и возможность предсказывать затяжное течение на ранних стадиях развития заболевания [6].

«Длительный COVID» и/или постковидный синдром представляют собой комплекс симптомов, развивающихся через месяц и более после острой фазы заболевания COVID-19. [7,8,9] Так, при опросе пациентов с затяжной коронавирусной инфекцией участники сообщали о симптомах продолжительностью от 28 дней до нескольких месяцев. «Длительный COVID» характеризовался такими симптомами, как утомляемость, головная боль, одышка и аносмия. Вероятность их развития возросла с увеличением возраста, индекса массы тела и была значимо выше у лиц женского пола [10]. Другие стойкие симптомы включали когнитивные и психические нарушения, боли в груди и суставах, учащенное сердцебиение, миалгии, нарушения обоняния и вкуса, кашель, желудочно-кишечные и сердечные заболевания [11]. С точки зрения патогенеза, затяжной COVID может быть вызван длительным повреждением тканей (например, лёгких, головного мозга и сердца) и патологическим воспалением (например, в результате персистенции вируса, развития иммунной дисрегуляции и аутоиммунитета) [12]. Вирусная инфекция приводит к агрессивной иммунологической реакции, особенности влияния перенесенного COVID с клиническими проявлениями или в бессимптомной форме продолжают изучаться. Последние данные говорят о многочисленных аутоиммунных осложнениях у пациентов, перенесших COVID, которые могут поражать внутренние органы, опорно-двигательный аппарат, нервную систему, кожные покровы [13].

Факторами риска, связанными с длительностью клинических проявлений, в современных публикациях называются женский пол, большое количество ранних симптомов (пять и более), ранняя одышка, предшествующие психические расстройства и специфические биомаркеры (например, D-димер, СРБ и количество лимфоцитов), хотя авторы и подчеркивают, что для их обоснования требуются дополнительные исследования [14]. Риск долгосрочных последствий связывают с кожными, респираторными, сердечно-сосудистыми, костно-мышечными,

психическими, неврологическими и почечными поражениями у тех, кто пережил острую фазу болезни [15].

Женский пол — фактор риска постковидного синдрома

Учитывая данные исследований, проводимых по всему миру, есть основания полагать, что постковидный синдром — преимущественно женская болезнь, так как его развитие чаще наблюдается у женщин. По предварительным выводам, кроме женского пола с «длительным COVID» связывают возраст, сопутствующие заболевания, ожирение и степень тяжести острого периода заболевания [16]. С другой стороны, установлено, что тяжесть течения острого периода заболевания не ассоциирована с повышением риска возникновения постковидного синдрома, в то время как женский пол, пожилой возраст и активное курение увеличивают его продолжительность [17].

Некоторые исследования показывают, что случаи развития постковидного синдрома часто отмечаются у больных с бессимптомными и легкими формами заболевания, однако его патогенез в этой группе пациентов до конца не ясен. Допускается возможность альтернативного течения COVID-19, развивающегося у генетически предрасположенных лиц с более сильным иммунным ответом, при котором преимущественно поражаются клетки нервной системы, возможно с наличием аутоиммунного компонента, который может иметь сходство с синдромом хронической усталости, или аутоиммунной дисавтономией [18]. В этих публикациях подчеркивается, что женщины имеют генетически более сильный иммунный ответ, поэтому женский пол в сочетании с аносмией при бессимптомном или легком течении заболевания могут быть прогностическими факторами более высокой вероятности развития постковидного синдрома, который может быть обусловлен аутоиммунным поражением нейронов, глии и сосудов головного мозга [19].

Кроме того, при изучении фенотипов постковидного синдрома было выявлено, что среди пациентов, госпитализированных с постковидным синдромом, 75% составляли женщины, их средний возраст на момент поступления — 46 лет. У женщин преобладал фенотип, связанный с усталостью, у мужчин — фенотип, связанный с одышкой. Среди лабораторных показателей наиболее значимым было повышение интерлейкина-6, что встречалось у 69% госпитализированных женщин [20].

В других работах было проведено сравнение групп пациентов с «длительным COVID» по возрасту. Показано, что стойкие симптомы постковидного синдрома чаще отмечались у пожилых людей, которые были госпитализированы по поводу COVID-19 [21].

Известно, что метаболическая дисфункция (то есть ожирение, резистентность к инсулину и сахарный диабет) является предрасполагающим фактором риска для тяжёлого течения острого COVID-19, однако появляются доказательства того, что этот фактор в сочетании с хроническим воспалительным состоянием может предрасполагать и к постковидному синдрому [22]. Этот факт подтверждается и другими исследованиями, авторы которых утверждают, что нарушения липидного обмена и ожирение представляют собой независимые от возраста факторы риска развития постковидного синдрома, предполагая, что метаболические изменения определяют риск

неблагоприятного течения заболевания на всех этапах COVID-19 [23].

Таким образом, с точки зрения эпидемиологии и патогенеза постковидного синдрома, отдельного внимания заслуживает категория женщин менопаузального возраста, особенно имеющих метаболическую дисфункцию.

Многогранная протекция МГТ

С наступлением менопаузы в женском организме происходит целый ряд физиологических изменений, которые могут привести к нежелательным последствиям со стороны различных органов и систем. Так, в период перименопаузы постепенно происходит разбалансировка нейромедиаторов, которая в конечном счете приводит к нарушениям сна, тревожности, депрессии, мигрени и деменции. Также прослеживается связь между уровнем эндогенного эстрогена и когнитивными нарушениями [24]. Отмечено, что более высокий уровень эстрогенов способствует хорошему сну, однако связь между эндогенными половыми гормонами и депрессивными симптомами пока остается неубедительной [25].

В постменопаузе постепенно развиваются остеопороз, саркопения, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и ожирение. Так, примерно 50% женщин менопаузального возраста имеют избыточный вес, из них 25% страдают ожирением. При этом ожирение способствует развитию различных осложнений, включая склонность к гиперкоагуляции и тромбозам. Поэтому в эпоху COVID-19 у женщин с ожирением возрастают возможности реализации предсуществующего тромботического риска. Поскольку ожирение и другие сопутствующие заболевания, существующие у женщин в период климактерия, невозможно вылечить за короткое время, врачи должны иметь представление о таких взаимодополняющих ассоциациях и стремиться обеспечить наилучший комплексный подход к лечению (а возможно, и к профилактике) длительного постковидного синдрома [26].

Абсолютное большинство симптомов менопаузального периода связаны с прогрессирующим, вплоть до абсолютного, дефицитом эстрогенов. Именно по этой причине патогенетической терапией менопаузальных расстройств общепризнана менопаузальная гормональная терапия (МГТ). На протяжении последних лет МГТ доказала свою эффективность и безопасность в коррекции различных симптомов менопаузы, а также значимый эффект в профилактике «болезней старости», определяющих продолжительность и качество жизни [27, 28].

Известно, что начатая вовремя МГТ позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, положительно влияя на метаболизм глюкозы, инсулинорезистентность и отложение абдоминального жира. При пероральном приеме эстрогены, всасываясь в кишечнике и поступая в печень, достигают супрафизиологической концентрации, под влиянием чего происходит усиление синтеза липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и элиминация из кровотока липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Однако применение МГТ теоретически способно приводить и к таким нежелательным последствиям, как венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО). Среди гинекологов и врачей других специальностей до сих пор

продолжаются дискуссии о безопасности применения МГТ вообще, не говоря уже о возможности её использования в период пандемии COVID-19. С одной стороны, помимо множества положительных фармакологических эффектов и улучшения качества жизни женщин, МГТ способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с прогрессивным старением эндотелия сосудов на фоне дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе. С другой стороны, вызывают опасения возможные риски тромбозомболических осложнений на фоне МГТ, особенно в сочетании с гиперкоагуляцией, характерной для COVID-19 и порой довольно длительного постковидного периода [29,30,31].

Известно, что поражение эндотелия сосудов при COVID-19 развивается тремя путями. Во-первых, реализуется цитопатическое действие вируса при его связывании с ACE2 рецепторами эндотелиоцитов. Во-вторых, при «цитокинном шторме» сосуды вовлекаются в воспалительную реакцию, сопровождающуюся прикреплением к месту повреждения клеток иммунной системы и агрегацией форменных элементов крови. И, в-третьих, наблюдается картина системного васкулита с появлением антифосфолипидных антител, которые усугубляют склонность к образованию тромбов как в сосудах мелкого и среднего калибра, так и в крупных сосудах с развитием последующих осложнений.

Однако отмечается, что склонность к тяжёлому течению COVID-19, в том числе с развитием ВТЭО, у мужчин выше, чем у женщин [32,33]. Это связывают с тем, что активность рецептора андрогенов важна для транскрипции гена трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2), экспрессия которого необходима для активации спайкового белка SARS-CoV-2, проникновения вируса и распространения в организме инфицированного «хозяина». С другой стороны, выявлено, что эстроген (17β-эстрадиол) обладает противовирусным действием против вирусов гриппа, гепатита С, SARS и SARS-CoV-2. Его иммуномодулирующее действие при инфекции SARS-CoV-2 в настоящее время активно исследуется в различных лабораториях по всему миру. Совсем недавно было показано, что эстроген обладает анти-SARS-CoV-2 эффектом, который проявляется в подавлении экспрессии TMPRSS2 в различных клеточных линиях [34,35].

Рассматривая физиологические факторы защиты женского организма от тяжёлых последствий COVID-19, следует также отметить, что эстрадиол и прогестерон способствуют снижению врожденного иммунного воспалительного ответа, одновременно повышая иммунную толерантность и выработку антител [36]. Таким образом снижается риск развития иммунной дисрегуляции, которая служит пусковым механизмом «цитокинового шторма» и его отдаленных негативных последствий [37].

Таким образом, эстрогены являются ключевым игроком в формировании иммунологического ответа и оказывают многогранное защитное влияние на эндотелий сосудов [35]. Создаются предпосылки для использования МГТ у женщин, в том числе в постковидном периоде [38,39]. По имеющимся на сегодняшний день сообщениям, МГТ при наличии сопутствующих факторов потенциально увеличивает риск тромбозомболических заболеваний, особенно при пероральном режиме приёма, в то время как при трансдермальном режиме в стандартных терапевтических дозах не

превышает исходного популяционного риска. Именно поэтому рекомендуется применять индивидуальный подход к использованию МГТ, что особенно важно для пациентов с ожирением и постковидным синдромом с учётом положительного влияния МГТ на метаболические параметры. Как правило, следует использовать наименьшую эффективную дозу эстрогенов и отдать предпочтение трансдермальному пути введения для минимизации ятрогенного риска ВТЭО. Кроме того, в разрезе снижения рисков в последние годы всеми профессиональными сообществами рекомендуется использование в сочетании с эстрогенами метаболитически нейтральных прогестагенов, таких как микронизированный прогестерон, дидрогестерон или трансдермальный норэтистерон.

С другой стороны, исследования показывают, что женщины в постменопаузе, у которых был диагностирован COVID-19, испытывали более выраженные симптомы дефицита эстрогенов, что также является значимым поводом для рассмотрения возможности применения МГТ в постковидном периоде [40].

МГТ при ДДМЖ назначить нельзя отказать. Где ставим запятую?

Ещё один аспект применения МГТ — онкологические риски, прежде всего в отношении молочной железы. В период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе часто ухудшается течение доброкачественных дисплазий молочной железы (ДДМЖ), которые, согласно современной парадигме, формируют и отражают индивидуальный риск рака молочной железы [41]. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 закономерно увеличивается количество факторов риска ДДМЖ: более 30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеют когнитивные нарушения, депрессию и тревогу, которые сохраняются в течение нескольких месяцев после выписки [42]. Длительная стрессовая ситуация неразрывно связана с функциональными

нарушениями нейроэндокринной регуляции, поэтому фрустрирующие ситуации занимают значимое место среди причин развития ДДМЖ [43]. Современные исследования подтверждают теорию о влиянии нарушений иммунной системы на развитие болезней молочных желёз, персистенция хронической инфекции участвует в патогенезе ДДМЖ [44]. В период менопаузального перехода организм имеет весьма скромные возможности для восстановления. Назначение МГТ таким пациенткам позволяет не только улучшить качество жизни, но и помогает справиться со стрессовыми ситуациями за счёт положительного влияния эстрогенов и прогестерона на когнитивные функции. Следует помнить, что МГТ не противопоказано при ДДМЖ, особенно если используются комбинации эстрадиола с микронизированным прогестероном или дидрогестероном [41].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует признать, что врачи, оказывающие помощь женщинам среднего возраста, в первую очередь акушеры-гинекологи, сегодня, в период пандемии COVID-19, неизбежно должны будут уделять более пристальное внимание возрастным аспектам здоровья женщин в пери- и постменопаузе, поскольку тяжесть хронических заболеваний, связанных со старением, зачастую усугубляется на фоне COVID-19 и/или после перенесённого заболевания [45, 46]. Несмотря на опасения тромбоэмболических осложнений при назначении МГТ женщинам пери- и постменопаузального периодов, перенёсших COVID-19, благоприятная роль эстрогенов на состояние эндотелия сосудов и иммунный ответ несомненна. Вместе с тем, в условиях продолжающейся пандемии остается много открытых вопросов, связанных как с назначением МГТ, так и изучением дополнительных механизмов аутоиммунитета, защиты сосудистой стенки и системы коагуляции, что создаёт предпосылки для дальнейшего изучения в этих направлениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(6):94-104. DOI: 10.20969/VSKM.2021/14(6).94-104
2. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;7-8:3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
3. Хамошина М.Б., Демина О.А., Исмаилова А., Артеменко Ю.С., Рамазанова Ф.У. Динамика структуры причин госпитализации в нековидный гинекологический стационар до и в период пандемии COVID-19. *Оттовские чтения: тезисы III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов (12–13 ноября 2021 года, г. Санкт-Петербург)*. Москва: Изд-во журнала Status Praesens, 2021.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»*. Версия 15 от 22.02.2022. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf Дата обращения 30.03.2022

REFERENCES

1. Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postcovid syndrome: multisystem «deficits». *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(6):94-104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.
2. Vorobyeva P.A., ed. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings. *Problems of standardization in healthcare*. 2021;7-8:3-96. DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
3. Khamoshina M.B., Demina O.A., Ismailova A., Artemenko Yu.S., Ramazanova F.U. Dynamics of the structure of reasons for hospitalization in a non-specific gynecological hospital before and during the COVID-19 pandemic. *Ott readings: theses of the III All-Russian Scientific and Practical Conference for Obstetricians and Gynecologists (November 12-13, 2021, St. Petersburg)*. Moscow: Publishing house of the journal Status Praesens; 2021.
4. Ministry of Health of the Russian Federation. *Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)»*. Version 15 from 02/22/2022. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf Accessed on 30.03.2022. (In Russ.)

5. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
5. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo E, Palacios-Ceña D, Florencio LL, et al. Symptoms Experienced at the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection as Risk Factor of Long-term Post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Int J Infect Dis*. 2022;116:241-244. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.01.007.
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo E, Palacios-Ceña D, Florencio LL, et al. Symptoms Experienced at the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection as Risk Factor of Long-term Post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Int J Infect Dis*. 2022;116:241-244. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.01.007.
7. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
7. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
8. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021;374:n1944. PMID: 34312178.
8. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021;374:n1944. PMID: 34312178.
9. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
9. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
10. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
10. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
11. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(9):1107-1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
11. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(9):1107-1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
12. Urhan E, Karaca Z, Unuvar GK, Gundogan K, Unluhizarci K. Investigation of pituitary functions after acute coronavirus disease 2019. *Endocr J*. 2022. DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0531. Epub ahead of print. PMID: 34987144.
12. Urhan E, Karaca Z, Unuvar GK, Gundogan K, Unluhizarci K. Investigation of pituitary functions after acute coronavirus disease 2019. *Endocr J*. 2022. DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0531. Epub ahead of print. PMID: 34987144.
13. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. DOI: 10.3390/v13040700.
13. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. DOI: 10.3390/v13040700.
14. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
14. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
15. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*. 2021;49(6):1163-1186. DOI: 10.1007/s15010-021-01666-x.
15. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*. 2021;49(6):1163-1186. DOI: 10.1007/s15010-021-01666-x.
16. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev*. 2022;43:1604501. DOI: 10.3389/phrs.2022.1604501.
16. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev*. 2022;43:1604501. DOI: 10.3389/phrs.2022.1604501.

17. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):611.e9-611.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
18. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2102245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2021.
19. Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, Kudlay D, Zinchenko Y, et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021;10(11):1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
20. Ganesh R, Grach SL, Ghosh AK, Bierle DM, Salonen BR et al. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(3):454-464. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.11.033.
21. Tosato M, Carfi A, Martis I, Pais C, Ciciarello F, et al. Prevalence and Predictors of Persistence of COVID-19 Symptoms in Older Adults: A Single-Center Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(9):1840-1844. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.07.003.
22. Scherer PE, Kirwan JP, Rosen CJ. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife.* 2022; 11:e78200. DOI: 10.7554/eLife.78200.
23. Loosen SH, Jensen BO, Tanislav C, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection.* 2022;1-6. DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0. Epub ahead of print. PMID: 35355237; PMCID: PMC8966865.
24. Hipólito Rodrigues MA, Valadares ALR. Menopause, cognition, hot flashes and COVID-19: is estrogen a fundamental piece in the puzzle? *Women Health.* 2021;61(5):393-394. DOI: 10.1080/03630242.2021.1921102.
25. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118:669-680. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.006.
26. Felberbaum R, Küpker W. COVID-19 aus Sicht des gynäkologischen Endokrinologen [COVID-19 from the perspective of a gynecological endocrinologist]. *Gynakol Endokrinol.* 2021;19(4):311-314. (In German). DOI: 10.1007/s10304-021-00395-6.
27. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2020;6(4):23-53. DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14002.
28. Tsiligiannis S, Wick-Urban BC, van der Stam J, Stevenson JC. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Maturitas.* 2020;139:20-26. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.002.
17. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):611.e9-611.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
18. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2102245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2021.
19. Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, Kudlay D, Zinchenko Y, et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021;10(11):1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
20. Ganesh R, Grach SL, Ghosh AK, Bierle DM, Salonen BR et al. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(3):454-464. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.11.033.
21. Tosato M, Carfi A, Martis I, Pais C, Ciciarello F, et al. Prevalence and Predictors of Persistence of COVID-19 Symptoms in Older Adults: A Single-Center Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(9):1840-1844. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.07.003.
22. Scherer PE, Kirwan JP, Rosen CJ. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife.* 2022;11:e78200. DOI: 10.7554/eLife.78200.
23. Loosen SH, Jensen BO, Tanislav C, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection.* 2022;1-6. DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0. Epub ahead of print. PMID: 35355237; PMCID: PMC8966865.
24. Hipólito Rodrigues MA, Valadares ALR. Menopause, cognition, hot flashes and COVID-19: is estrogen a fundamental piece in the puzzle? *Women Health.* 2021;61(5):393-394. DOI: 10.1080/03630242.2021.1921102.
25. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118:669-680. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.006.
26. Felberbaum R, Küpker W. COVID-19 aus Sicht des gynäkologischen Endokrinologen [COVID-19 from the perspective of a gynecological endocrinologist]. *Gynakol Endokrinol.* 2021;19(4):311-314. (In German). DOI: 10.1007/s10304-021-00395-6.
27. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. *Vestnik VSHOUZ [HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ].* 2020;6(4):23-53. (in Russ.). DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14002.
28. Tsiligiannis S, Wick-Urban BC, van der Stam J, Stevenson JC. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Maturitas.* 2020;139:20-26. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.002.

29. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Менопаузальная гормональная терапия в период пандемии: взвешиваем пользу и риски. *Проблемы репродукции*. 2021;27(3-2):35-39. DOI: 10.17116/repro20212703235.
30. Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Папышева О.В., Яснопольская Н.В., Сорокина И.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии COVID-19. *Лечебное дело*. 2020;(3):47-51. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12256
31. Якушевская О.В., Юренина С.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):78-83. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83
32. Brandi ML, Giustina A. Sexual Dimorphism of Coronavirus 19 Morbidity and Lethality. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(12):918-927. DOI: 10.1016/j.tem.2020.09.003.
33. Wray S, Arrowsmith S. The Physiological Mechanisms of the Sex-Based Difference in Outcomes of COVID19 Infection. *Front Physiol*. 2021;12:627260. DOI: 10.3389/fphys.2021.627260.
34. Okpechi SC, Fong JT, Gill SS, Harman JC, Nguyen TH, et al. Global Sex Disparity of COVID-19: A Descriptive Review of Sex Hormones and Consideration for the Potential Therapeutic Use of Hormone Replacement Therapy in Older Adults. *Aging Dis*. 2021;12(2):671-683. DOI: 10.14336/AD.2020.1211.
35. Zafari Zangeneh F, Sarmast Shoushtari M. Estradiol and COVID-19: Does 17-Estradiol Have an Immune-Protective Function in Women Against Coronavirus? *J Family Reprod Health*. 2021;15(3):150-159. DOI: 10.18502/jfrh.v15i3.7132.
36. van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, Heijboer AC, Vlaar APJ, et al. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients: Level of sex hormones in severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(34):e27072. DOI: 10.1097/MD.00000000000027072.
37. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. DOI: 10.1210/endo/bqaa127.
38. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257051. DOI: 10.1371/journal.pone.0257051.
39. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*. 2020;18(1):369. DOI: 10.1186/s12916-020-01851-z.
40. Nacar G, Timur Taşhan S. Eating attitudes, depressive symptoms, physical activity levels and menopausal symptoms of postmenopausal women diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case-control study. *Women Health*. 2022;62(3):223-233. DOI: 10.1080/03630242.2022.2047139.
41. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации (N60.0, N60.1, N60.2, N60.3, N60.4, N60.8, N60.9, N63, N64.4). Минздрав РФ; 2020.
29. Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS. Menopausal hormone therapy during a pandemic: weighing the benefits and risks. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(3-2):35-39. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20212703235.
30. Kuznetsov M.R., Reshetov I.V., Papisheva O.V., Yasnopolskaya N.V., Sorokina I.V. Menopausal Hormone Therapy in the Context of COVID-19 Pandemic. *Lechebnoe delo*. 2020;(3):47-51. (In Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12256
31. Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic. *Doctor.Ru*. 2021;20(1):78-83. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83
32. Brandi ML, Giustina A. Sexual Dimorphism of Coronavirus 19 Morbidity and Lethality. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(12):918-927. DOI: 10.1016/j.tem.2020.09.003.
33. Wray S, Arrowsmith S. The Physiological Mechanisms of the Sex-Based Difference in Outcomes of COVID19 Infection. *Front Physiol*. 2021;12:627260. DOI: 10.3389/fphys.2021.627260.
34. Okpechi SC, Fong JT, Gill SS, Harman JC, Nguyen TH, et al. Global Sex Disparity of COVID-19: A Descriptive Review of Sex Hormones and Consideration for the Potential Therapeutic Use of Hormone Replacement Therapy in Older Adults. *Aging Dis*. 2021;12(2):671-683. DOI: 10.14336/AD.2020.1211.
35. Zafari Zangeneh F, Sarmast Shoushtari M. Estradiol and COVID-19: Does 17-Estradiol Have an Immune-Protective Function in Women Against Coronavirus? *J Family Reprod Health*. 2021;15(3):150-159. DOI: 10.18502/jfrh.v15i3.7132.
36. van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, Heijboer AC, Vlaar APJ, et al. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients: Level of sex hormones in severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(34):e27072. DOI: 10.1097/MD.00000000000027072.
37. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. DOI: 10.1210/endo/bqaa127.
38. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257051. DOI: 10.1371/journal.pone.0257051.
39. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*. 2020;18(1):369. DOI: 10.1186/s12916-020-01851-z.
40. Nacar G, Timur Taşhan S. Eating attitudes, depressive symptoms, physical activity levels and menopausal symptoms of postmenopausal women diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case-control study. *Women Health*. 2022;62(3):223-233. DOI: 10.1080/03630242.2022.2047139.
41. *Clinical recommendations. Benign breast dysplasia* – 2020. Minzdrav RF. (02.11.2020). (In Russ.)

42. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(5):25. DOI: 10.1007/s11920-021-01237-9.
43. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. *Доброкачественные заболевания молочной железы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
44. Гладенко С.Е. Иммунологические аспекты доброкачественной дисплазии грудных желез у женщин репродуктивного возраста. *Семейная медицина*. 2019;5-6(85-86):144-146. eLIBRARY ID: 42367700
45. Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. 2020;6(12):e05684. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05684.
46. Baquedano L, Espiau A, Fasero M, Ortega S, Ramirez I, et al. Beliefs, knowledge and the impact of COVID19 on menopause therapies in Spanish women: COMEM-treatment study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):277. DOI: 10.1186/s12905-020-01151-x.
42. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(5):25. DOI: 10.1007/s11920-021-01237-9.
43. Kaprin A.D., Rozhkova N. I. *Benign breast diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
44. Gladenko S.Ye. Immunological aspects of good-quality dysplasia of mammary glands at women of reproductive age. *Family Medicine*. 2019;5-6(85-86):144-146. (In Russ.). eLIBRARY ID: 42367700
45. Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. 2020;6(12):e05684. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05684.
46. Baquedano L, Espiau A, Fasero M, Ortega S, Ramirez I, et al. Beliefs, knowledge and the impact of COVID19 on menopause therapies in Spanish women: COMEM-treatment study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):277. DOI: 10.1186/s12905-020-01151-x.

Информация об авторах

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., проф., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, khamoshina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>.

Журавлева Ирина Семеновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, izhuravas@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9425-8616>.

Дмитриева Елена Михайловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, aknel88@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3973-8833>.

Лебедева Марина Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, 5377811@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7236-9486>.

Вклад авторов:

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева — написание текста рукописи;

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева, М. Г. Лебедева — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Khamoshina Marina Borisovna, Dr. Sci. (Med.), Pro. Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, khamoshina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>.

Zhuravleva Irina Semenovna, Graduate Student, Medical University of Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow, izhuravas@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9425-8616>.

Dmitrieva Elena Mikhailovna, Graduate Student, Medical University of Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow, aknel88@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3973-8833>.

Lebedeva Marina Georgievna, PhD Sci. (Med.), sub-professor Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, 5377811@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7236-9486>.

Authors' contribution:

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева — writing the text of the manuscript.

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева, М. Г. Лебедева — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 12.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 12.05.2022

Оригинальное исследование

УДК: 618.146-002.446

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-34-43>

Управляемые факторы риска прогрессии ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий

В. Г. Ануфриева¹, Е. Ю. Лебеденко¹, О. В. Гайда¹, А. А. Михельсон¹, Т. Е. Карнушин²,
П. А. Евсеев³

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

² Общество с ограниченной ответственностью Медицинский центр «Славия», Ростов-на-Дону, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Виталия Геннадьевна Ануфриева, vitaliya@list.ru

Аннотация. Цель: выявить информативные маркеры прогрессии цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. **Материалы и методы:** проанализирована динамика результатов цитологического исследования цервикального эпителия, генотипирования вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) с оценкой вирусной нагрузки, иммуноцитохимического исследования экспрессии белка p16 (p16INK4a), сывороточного уровня фолиевой кислоты (витамина B9) у 90 ВПЧ-позитивных пациенток репродуктивного возраста. У 43 из 90 пациенток (47,8%), составивших I группу, был выявлен регресс заболевания. Во II группу вошли 30 из 90 пациенток (33,3%) с персистенцией заболевания - отсутствием значимых изменений в результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. III группу составили 17 из 90 пациенток (18,9%) с прогрессом заболевания. Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с помощью программ IBM SPSS Statistics 28.0.1.1 (разработчик — IBM Corporation), STATISTICA 13.5.0.17 (разработчик — StatSoft.Inc) и пакет MedCalc 20.027. **Результаты:** факторами, значимо отличающими пациенток с персистенцией или прогрессией цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени от женщин с регрессом заболевания, являясь более ранний возраст полового дебюта, обнаружение атипических изменений цервикального эпителия низкой степени, клинически значимая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР, обнаружение экспрессии белка p16INK4a, сывороточный уровень фолиевой кислоты ниже 3,1 нг/мл. **Выводы:** дефицит сывороточного уровня фолиевой кислоты у ВПЧ-позитивных пациенток следует рассматривать как патогенетически значимый фактор риска реализации инфицирования в клиническую форму заболевания, что подтверждается его корреляционной взаимосвязью с цитологическим обнаружением LSIL, прогрессивным повышением копийности ВПЧ ВКР, экспрессией p16INK4a. Тактика ведения пациенток, предусматривающая персонализированную оценку риска прогрессии цервикальных интраэпителиальных поражений, расширяет возможности мониторинга пациенток с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с ВПЧ.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, патология шейки матки, вирус папилломы человека, CIN, LSIL

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ануфриева В. Г., Лебеденко Е. Ю., Гайда О. В., Михельсон А. А., Карнушин Т. Е., Евсеев П. А. Управляемые факторы риска прогрессии ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):34-43. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-34-43.

Manageable risk factors for progression of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia

V. G. Anufrieva¹, E. Yu. Lebedenko¹, O. V. Gaida¹, A. A. Mikhelson¹, T. E. Karnushin², P. A. Evseev³

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

² Limited Liability Company Medical Centre "Slavia", Rostov-on-Don, Russia

³ Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Vitaliya G. Anufrieva, vitaliya@list.ru

Abstract. Objective: to identify informative markers of the progression of cervical intraepithelial lesions of low degree. **Materials and methods:** the dynamics of the results of the cytological study of cervical epithelium, genotyping of human papilloma viruses of high carcinogenic risk (HPV) with an assessment of the viral load, an immunocytochemical study of the expression of protein p16 (p16INK4a), serum folic acid in 90 HPV-positive patients of reproductive age was analyzed. 43 of the 90 patients (47.8%) who made up group I had regression of the disease. Group II included 30 of 90 patients (33.3%) with

disease persistence - no significant changes in the results of laboratory and instrumental research methods. Group III was 17 out of 90 patients (18.9%) with disease progression. Statistical processing of the results was carried out using parametric and non-parametric analysis methods using IBM SPSS Statistics 28.0.1.1 (developed by IBM Corporation), STATISTICA 13.5.0.17 (developed by StatSoft.Inc) and MedCalc 20.027. **Results:** factors that significantly distinguish patients with persistence or progression of low grade cervical intraepithelial lesions from women with regression of the disease are: earlier age of sexual onset, detection of atypical changes in low grade cervical epithelium, clinically significant HPV viral load, detection of p16INK4a protein expression, serum folic acid below 3.1 ng/ml. **Conclusions:** deficiency of serum folic acid in HPV of positive patients should be considered as a pathogenetically significant risk factor for the implementation of infection into the clinical form of the disease, which is confirmed by its correlation with the cytological detection of LSIL, progressive increase in the copy of HPV, and p16INKa expression. The patient management strategy, which provides a personalized assessment of the risk of progression of cervical intraepithelial lesions, expands the monitoring of patients with cervical neoplasias associated with HPV.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, cervical pathology, human papillomavirus, CIN, LSIL

Financing. The study did not have sponsorship

For citation: Anufrieva V. G., Lebedenko E. Yu., Gaida O. V., Mikhelson A. A., Karnushin T. E., Evseev P. A. Manageable risk factors for progression of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):34-43. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-34-43.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем женского репродуктивного здоровья [1]. Известно, что в глобальном масштабе во всем мире каждые 40 секунд одна женщина умирает от данного заболевания [2]. С 2008 г. доказана роль ВПЧ как основного этиологического фактора цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и инвазивного рака. В связи с этим наиболее перспективной стратегией в цервикальном скрининге считается сочетание проведения ВПЧ-типирования и цитологического исследования эпителиальных клеток шейки матки, регламентированное российскими клиническими рекомендациями 2020 г. и Приказом Минздрава РФ №1130н. Согласно данным документам, у молодых пациенток с LSIL (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз) или пациенток, планирующих беременность, предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля 1 раз в 6 мес. и ВПЧ-тестирования 1 раз в год. Хирургическое лечение рекомендуется в случае отсутствия регрессии через 18–24 мес.¹²

Рядом исследований установлено, что персистенция ВПЧ, развитие CIN и РШМ зависят от метилирования генов-супрессоров опухолевого роста. После внедрения в клетку ВПЧ использует донаторы метильных групп человека (фолаты и витамин B12), что ведет к значительному повышению синтеза онкобелков E6 и E7, которые стимулируют клеточную пролиферацию, препятствуют апоптозу раковых клеток, блокируют выработку интерферона, нарушают протективные регуляторные механизмы репарации ДНК, что в целом дестабилизирует геном. Для снижения экспрессии генов онкобелков в клетках, инфицированных ВПЧ, необходим оптимальный уровень фолатов [3, 4].

Известно, что активно пролиферирующие клетки (кроветворные и эпителиальные) чутко реагируют на

нарушение процесса репликации, возникающее при дефиците фолатов, что сопровождается нарушением гемопоэза (анемией, тромбоцитопенией и лейкопенией), а также высоким риском развития злокачественных новообразований, вследствие нарушения пролиферации эпителиальных клеток кожных покровов и слизистых. Доказанной является также роль низкого уровня фолиевой кислоты в повышении риска ряда других состояний, включающих нарушения эмбриогенеза, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

Однако исследования, устанавливающие ассоциативные связи между риском развития или прогрессии CIN и концентрацией фолатов в сыворотке крови ограничены и представлены лишь зарубежными авторами прошлого десятилетия [7, 8, 9].

В связи с высокой распространённостью ВПЧ, естественной историей его течения, возможностью как регрессировать, так и прогрессировать поиск информативных прогностических маркёров, позволяющих сформировать группы «высокого» и «низкого» риска реализации инфицирования ВПЧ в цервикальные плоскоклеточные интраэпителиальные поражения, представляет научный и практический интерес.

Цель исследования — выявить информативные маркёры прогрессии цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени.

Материалы и методы

Обследовано 127 пациенток, у которых 6 месяцами ранее в ходе рутинного цервикального скрининга в амбулаторных лечебных учреждениях г. Ростова-на-Дону был выявлен позитивный тест типирования ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР). У 44 женщин инфицированность ВПЧ ВКР не сопровождалась цервикальными интраэпителиальными поражениями плоского эпителия (NILM), у 83 больных (65,4%) выявляли цервикальные интраэпителиальные неоплазии плоского эпителия низкой степени (LSIL). Для всех пациенток в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями была избрана выжидательная тактика, а именно динамическое наблюдение, регламентирующее повторное консультирование спустя 6 месяцев.

¹ Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». М.; 2020

² Приказ МЗ РФ от 20.10.20 №1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология»

Анализ ВПЧ-тестирования 127 пациенток показал, что наиболее распространённой была инфицированность 16, 18 и 33 генотипами, которые были выявлены у 90 женщин (70,9%) и в структуре ВПЧ ВКР составляли соответственно 43,2%, 16,3% и 17,1%.

Для выбора дальнейшей тактики ведения 90 пациенток по прошествии 6 месяцев с момента первичного обследования был проведен сравнительный анализ динамики лабораторных и инструментальных методов диагностики шейки матки (цитологическое исследование цервикального мазка, молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на ВПЧ с проведением генотипирования и определения вирусной нагрузки, расширенная кольпоскопия, иммуноцитохимическое исследование соскоба шейки матки с определением белка p16INK4a).

Полученные результаты выявили значимые отличия в исходах динамического наблюдения, которые определили распределение пациенток в три клинические группы.

У 43 из 90 пациенток (47,8%), составивших I группу, был выявлен регресс заболевания. Во II группу вошли 30 из 90 пациенток (33,3%) с персистенцией заболевания — отсутствием значимых изменений в результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. III группу составили 17 из 90 пациенток (18,9%) с прогрессом заболевания.

В исследуемых группах проанализированы жалобы и состояние микрофлоры влагалища на момент консультирования, возраст пациенток, половой дебют, социальный статус больных с анализом промискуитета и семейного положения, применение методов контрацепции, гинекологический и акушерский анамнез, перенесенные экстрагенитальные заболевания, сывороточный уровень концентрации витамина B9.

Критерии включения в исследование — возраст от 18 до 49 лет, позитивный цервикальный ВПЧ-тест на наличие 16, 18 и 33-го типов, наличие цервикального интраэпителиального поражения плоского эпителия низкой степени (LSIL), либо его отсутствие (NILM), информированное согласие пациентки.

Критерии исключения — верифицирование цервикального интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL), введение интравагинально любых лекарственных средств, приём иммуномодуляторов, противовирусных и антибактериальных препаратов в течение 6 месяцев, беременность и лактация, отказ от участия в исследовании.

Для жидкостной цитологии шейки матки клеточный материал получали из зоны трансформации и цервикального канала с помощью Cervex-Brush. Интерпретацию результатов осуществляли согласно классификации TBS (The Bethesda System) [10].

Генотипирование ДНК ВПЧ типов высокого канцерогенного риска 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, выделенных из клинических проб проводили с помощью набора «РеалБест ДНК ВПЧ ВКР генотип», методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX-96 «REAL TIME» (Bio-Rad США).

Оценку состояния экзо- и эндоцервикса проводили с помощью расширенной кольпоскопии по стандартной методике с помощью оптического кольпоскопа Carl Zeiss E. (Germany). Полученные данные интерпретировали согласно Международной классификации кольпоскопических терминов³.

Определение сывороточного уровня концентрации фолиевой кислоты проводили однократно утром натощак с 08:00 до 11:00 часов методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, Architect i2000 (Abbott) с использованием набора реагентов ADVIA Centaur FOL производства Siemens Healthcare Diagnostics (Германия). Референсные значения концентрации фолиевой кислоты — 3,1–20,5 нг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с использованием программ IBM SPSS Statistics 28.0.1.1 (разработчик — IBM Corporation), STATISTICA 13.5.0.17 (разработчик — StatSoft.Inc) и пакет MedCalc 20.027.

Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок с поправкой Бонферрони. Для нахождения решающих правил с помощью пакета SPSS применяли алгоритм RANFOR (случайный лес) и TREE (деревья классификации). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона.

Связь между явлениями оценивали расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для прогнозирования определенного исхода заболевания применяли метод анализа ROC-кривых. Качество прогностической модели, оценивали исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

Результаты

Структура жалоб пациенток на момент консультирования была представлена сопоставимой частотой патологических влагалищных выделений ($p > 0,005$, $\chi^2 = 4,218$), ощущений зуда и жжения во влагалище и в области наружных половых органов ($p > 0,005$, $\chi^2 = 5,302$), диспареунии ($p > 0,005$, $\chi^2 = 3,437$). Доли пациенток с отсутствием жалоб в исследуемых группах значимо не различались ($p > 0,005$, $\chi^2 = 2,371$).

Возраст исследуемых пациенток находился в диапазоне от 21 до 49 лет. Распределение пациенток по пятилетним возрастным периодам не выявило значимых межгрупповых отличий ($p > 0,05$, $\chi^2 = 8,641$). При этом в I группе (с регрессом заболевания) доля женщин в возрасте от 21 до 24 лет была наибольшей и превышала таковую во II и III группах в 2,1 раза.

Изучение социального статуса, семейно-брачных отношений и промискуитета не выявило значимых межгрупповых отличий (соответственно ($p > 0,005$, $\chi^2 = 2,651$ и $p > 0,005$, $\chi^2 = 3,597$). Однако наибольшая доля

³ Международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная в Рио-де-Жанейро, 2011, IFCPC [Электронный ресурс]. URL: <http://ragin-std.ru/assets/files/int-classification.pdf>

Таблица / Table 1

Социальный статус пациенток исследуемых групп
Social status of patients in the study groups

Социальный статус / Social status	Клинические группы / Clinical groups					
	I группа / Group I (n= 43)		II группа / Group II (n=30)		III группа / Group III (n=17)	
	abc/abs	%	abc/abs	%	abc/abs	%
Замужем / Married	21	48,8	16	53,3	5	13,5
Не замужем / Single	22	51,2	14	46,7	12	70,7
Работающие / Working	21	48,8	13	43,3	11	64,7
Учащиеся / Students	18	41,8	11	36,7	4	23,5
Домохозяйки / Housewives	4	9,4	6	20,0	2	11,8
Половой партнёр постоянный / Permanent sexual partner	24	55,8	16	53,3	5	29,4
Промискуитет / Promiscuity	19	44,2	14	46,7	12	70,6

Таблица / Table 2

Возраст полового дебюта у пациенток исследуемых групп
Age of Sexual Onset in Patients in Study Groups

Возрастной период / Age period (лет / y.o.)	Клинические группы / Clinical groups					
	I группа / Group I (n= 43)		II группа / Group II (n=30)		III группа / Group III (n=17)	
	abc/abs	%	abc/abs	%	abc/abs	%
12–14	15	34,9	17	56,7	5	58,8
15–17	28	65,1	13	43,3	10	29,4
≥18	10	0,0	0	0	2	11,8

незамужних пациенток с частой сменой половых партнеров была в III группе (с прогрессией заболевания), что отражено в табл. 1.

Среди пациенток исследуемых групп большинство было некурящими ($p>0,005$, $\chi^2=1,027$). При этом наиболее часто приверженность к табакокурению выявлена у пациенток III группы (41,2% против 30,0% во II и 27,9% в I группе).

У пациенток всех исследуемых групп возраст менархе находился в диапазоне от 10 до 13 лет и значимо не различался ($p>0,005$, $\chi^2=2,167$). С наибольшей частотой во всех клинических группах начало менструальной функции приходилось на период от 12 до 13 лет.

Исследование параметров менструального цикла также не выявило значимых межгрупповых отличий по длительности менструального цикла, продолжительности менструального кровотечения и его объёму ($p>0,005$, $\chi^2=1,472$). Различные нарушения менструального цикла у пациенток исследуемых групп встречались с сопоставимой частотой ($p>0,005$, $\chi^2=5,035$).

При анализе полового дебюта, приведенного в табл. 2, который анализировали по периодам от 12 до 14 лет, 15–17 годам, 18 и более лет, выявлено, что в I группе возраст такового было значимо более поздним, чем во II и III группах ($p<0,0001$, $\chi^2=12,82$).

Аналитическое изучение использования средств защиты от нежелательной беременности продемонстрировало закономерно низкую частоту использования барьерных методов во всех исследуемых группах.

Прием КОК с наибольшей частотой отмечен у пациенток I и II групп (60,5% и 53,3% соответственно). Предпочтительными методами контрацепции для пациенток III группы (с прогрессией заболевания) были внутриматочные средства и прерванный половой акт (29,4%). В этой же группе неиспользование методов защиты от нежелательной беременности встречалось у 5,9% пациенток. Несмотря на некоторые особенности по используемым средствам контрацепции, значимых отличий между исследуемыми группами выявлено не было ($p>0,005$, $\chi^2=10,3$).

Сравнительный анализ данных акушерского анамнеза показал, что пациентки исследуемых групп не имели значимых отличий по паритету беременностей ($p>0,005$, $\chi^2=3,605$) и родов ($p>0,005$, $\chi^2=1,841$). В каждой из клинических групп у большинства женщин в анамнезе были беременности (соответственно по группам — 69,8%; 80,0% и 64,7%), которые практически у каждой второй пациентки завершились родами (48,8%; 50,0% и 41,5%).

Анамнестические данные о перенесённых гинекологических заболеваниях не обнаружили значимых отличий по частоте встречаемости различных нозологий ($p>0,005$, $\chi^2=3,611$). Эти данные отражены в табл. 3.

Достоверных различий в нарушении влагалищной микрофлоры в анамнезе (бактериальный вагиноз, аэробный вагинит) ($p>0,005$, $\chi^2=1,12$) ($p>0,005$, $\chi^2=5,73$) у пациенток в исследуемых группах выявлено не было. ИППП

Таблица / Table 3

Структура гинекологических заболеваний у пациенток исследуемых групп
Structure of gynecological diseases in patients in the study groups

Нозологии / Nosology	Клинические группы/ Clinical groups					
	I группа/ Group I (n= 43)		II группа / Group II (n=30)		III группа / Group III (n=17)	
	abc/abs	%	abc/abs	%	abc/abs	%
Миома матки / Myoma	4	9,3	3	10,0	2	11,8
Эндометриоз / Endometriosis	6	13,9	4	13,3	2	11,8
ВЗОМТ / Pelvic inflammatory diseases	4	9,3	2	6,7	1	5,9
Гиперпластические процессы эндометрия / Endometrial hyperplasia	3	7,0	2	6,7	1	5,9
Доброкачественные заболевания молочных желез / Benign breast diseases	6	13,0	5	16,7	3	17,6
Сочетание заболеваний / Combinations of diseases	8	18,6	4	13,3	3	17,6
Отсутствие заболеваний / Absence of diseases	12	27,9	6	20	4	23,5

Таблица / Table 4

Структура экстрагенитальных заболеваний у пациенток исследуемых групп
Structure of extragenital diseases in patients in the study groups

Нозологии / Nosology	Клинические группы/ Clinical groups					
	I группа/ Group I (n= 43)		II группа / Group II (n=30)		III группа / Group III (n=17)	
	abc/abs	%	abc/abs	%	abc/abs	%
Сердечно-сосудистая система / Cardiovascular system	2	4,7	2	6,7	1	5,9
Желудочно-кишечный тракт / Digestive tract	4	9,3	4	13,3	3	17,6
Мочевыделительная система / Urinary system	4	9,3	4	13,3	2	11,8
Дыхательная система / Breathing system	2	4,7	2	6,7	1	5,9
Эндокринная система / Endocrine system	2	4,7	5	16,7	3	17,6
Сочетание заболеваний / Combination of diseases	4	9,3	3	10,0	3	17,6
Отсутствие заболеваний / Absence of diseases	25	58,1	10	30,0	4	23,5

(хламидиоз, трихомониаз, гонококковую инфекцию) в анамнезе с наибольшей частотой отмечали у пациенток II и III групп (43,3% и 52,9% против 25,6% в I группе). В I группе доля женщин с неотягощённым инфекционным анамнезом была наибольшей ($p>0,05$, $\chi^2=2,965$).

Соматический анамнез был также сопоставимо отягощен различными экстрагенитальными заболеваниями ($p>0,005$, $\chi^2=2,724$) и отражен в табл. 4.

Лабораторное обследование состояния влагалищной микрофлоры при обращении пациенток не выявило значимых различий между исследуемыми группами ($p>0,005$, $\chi^2=2,305$). Из табл. 5 следует, что при этом в I группе (с регрессом заболевания) сочетанные формы неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ), кандидозный вульвовагинит (КВВ)) выявляли в 4 раза

Таблица / Table 5

Вагинальные инфекции, вызванные условно-патогенными представителями микробиоты влагалища у пациенток исследуемых групп
Vaginal infections caused by opportunistic vaginal microbiota in patients in the study groups

Нозологии / Nosology	Клинические группы / Clinical groups					
	I группа / Group I (n= 43)		II группа / Group II (n=30)		III группа / Group III (n=17)	
	abc/abs	%	abc/abs	%	abc/abs	%
AB / Aerobic vaginitis	1	2,3	1	3,3	0	0
BB / Bacterial vaginosis	2	4,7	2	6,7	0	0
KBB / Candida vulvovaginitis	1	2,3	1	3,3	0	0
BB+AB / Bacterial vaginosis+aerobic vaginitis	0	0	1	3,3	2	11,8
BB+AB+KBB / Bacterial vaginosis+aerobic vaginitis+candida vulvovaginitis	0	0	1	3,3	2	11,8
BB+KBB / Bacterial vaginosis+candida vulvovaginitis	1	2,3	2	6,7	1	5,9
AB+KBB / Aerobic vaginitis+candida vulvovaginitis	0	0	0	0	1	5,9
Отсутствие нарушений влагалищной микробиоты / Normocenosis	38	88,4	12	40,0	0	64,7

Таблица / Table 6

Микроскопическая оценка воспалительной реакции влагалища и уровень pH влагалищной жидкости у пациенток исследуемых групп
Microscopic evaluation of vaginal inflammatory response and vaginal fluid pH in study groups

Нозологии / Nosology	Клинические группы / Clinical groups					
	I группа / Group I (n= 43)		II группа / Group II (n=30)		III группа / Group III (n=17)	
	abc/abs	%	abc/abs	%	abc/abs	%
ПМЯЛ/ЭК ≥1 PML/EC≥1	1	2,3	2	6,7	5	29,4
ПМЯЛ/ЭК <1 PML/EC<1	36	83,7	23	76,7	12	70,6
pH=3,5- 4,5	38	88,4	5	16,7	1	5,9
pH>4,5	5	11,6	25	83,3	15	88,2

Примечание. ПМЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты, ЭК — эпителиальные клетки.

Note. PML — polymorphonuclear leukocytes, EC — epithelial cells

реже по сравнению со II (персистенция инфекции) и III (прогресс заболевания) группами.

Результаты исследования вагинального отделяемого на наличие воспалительной реакции продемонстрировали, что в III группе (с прогрессирующей болезнью) отмечалась наибольшая по сравнению с I и II группами частота воспалительной реакции влагалища (в 4,4 раза). Данные результаты продемонстрированы в табл. 6. Значимо большая доля пациенток с физиологическим уровнем pH влагалищной жидкости выявлена в группе женщин с регрессом заболевания ($p<0,002$, $\chi^2=3,512$).

Исследование вирусной нагрузки, одного из критериев стратификации пациенток по клиническим группам,

показало принципиальные различия, указанные на рис. 1. Через 6 месяцев динамического наблюдения в I группе отмечено отсутствие клинически значимых концентраций ВПЧ-ВКР (более 10^5 геномных эквивалентов). Частота пациенток с клинически малозначимым уровнем вирусной нагрузки (менее 10^{3-5} геномных эквивалентов ВПЧ ВКР) сократилась в 3,2 раза (90,7% женщин) ($p<0,003$, $\chi^2=1,341$). Доля женщин с клинически незначимой вирусной нагрузкой (менее 10^3 геномных эквивалентов ВПЧ-ВКР) увеличилась в 2,4 раза ($p<0,002$, $\chi^2=1,413$) (рис. 1). У данных пациенток также отмечалась нормализация результатов цервикального мазка и кольпоскопической картины, отсутствовала экспрессия белка p16INK4a (рис. 2).

Во II группе (с персистенцией заболевания) значимые изменения в параметрах лабораторных и инструментальных методов исследования не выявлены (рис. 1). Результаты цитологии цервикального эпителия (LSIL), частота выявления аномальных кольпоскопических картин I степени, а также уровень вирусной нагрузки и экспрессия белка p16INK4a не имели значимых отличий в динамике наблюдения. Суммарно наибольшую долю на момент консультирования, как и 6 месяцами ранее составляли больные с клинически малозначимой и незначимой нагрузкой ВПЧ ВКР (соответственно 90,0% и 93,3% пациенток) (рис. 1). Частота обнаружения экспрессии онкобелка p16ink4a не отличалась от предыдущей и выявлена соответственно у 16,7% и 13,3% пациенток данной группы.

В III группе (с прогрессом заболевания) выявлено значимое по сравнению с I и II группами увеличение (в 2,7 раза) вирусной нагрузки ВПЧ ВКР до уровня клинически значимого и выше (10^5 и более геномных эквивалентов ВПЧ-ВКР) ($p < 0,001$, $\chi^2 = 39,192$) (рис. 1). У данных больных цитологические изменения цервикального эпителия и аномальные кольпоскопические картины соответствовали стойким изменениям в пределах LSIL. Также отмечалась значимо более высокая экспрессия белка p16INK4a по сравнению с группами сравнения ($p < 0,001$, $\chi^2 = 24,4$) (рис. 2).

Результаты проведенного сравнительного клинко-статистического анализа пациенток с ВПЧ-ассоциированными LSIL, а также оценка диагностической значимости полученных экспрессионных данных

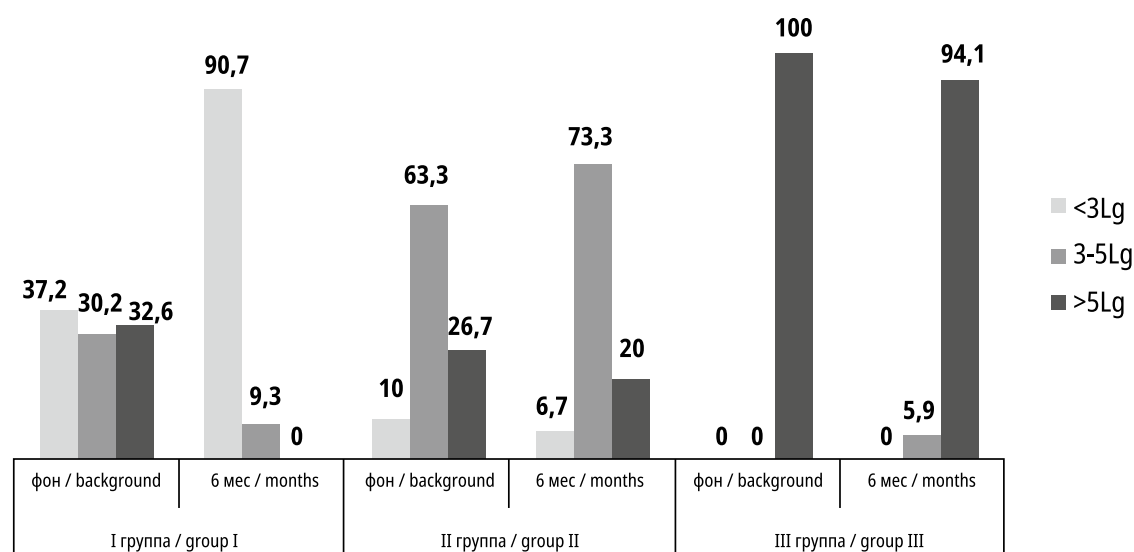


Рисунок 1. Динамика вирусной нагрузки ВПЧ ВКР у пациенток исследуемых групп.

Figure 1. Dynamics of HPV viral load in patients in the study groups.

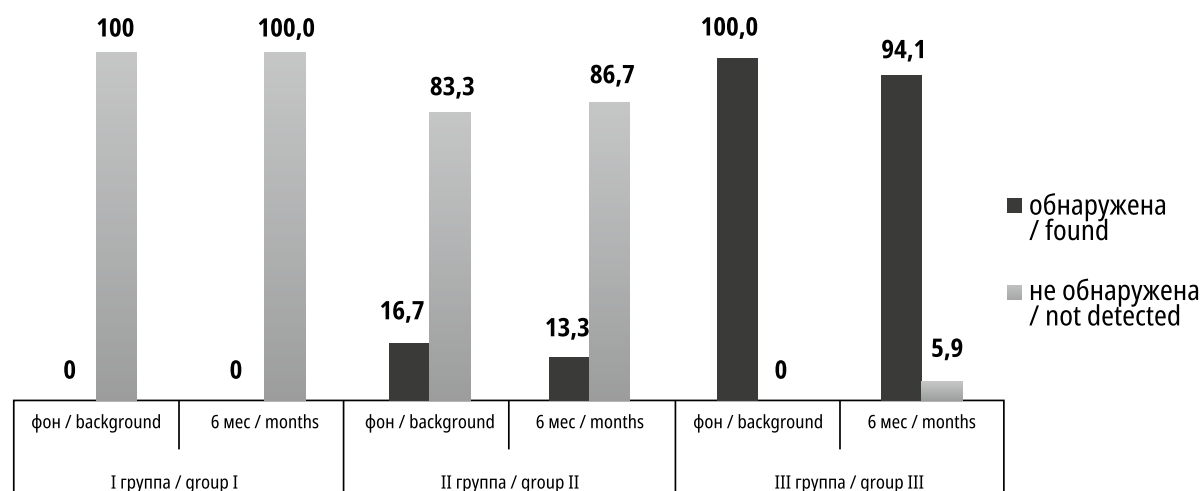


Рисунок 2. Обнаружение экспрессии онкобелка p16ink4a у пациенток исследуемых групп в динамике наблюдения.

Figure 2. Detection of cancer protein expression p16ink4a in patients of the study groups in the course of follow-up

с помощью ROC-анализа не продемонстрировали достаточной прогностической значимости отличительных параметров, которые можно было бы использовать в качестве предикторов исхода заболевания: регресса, персистенции или прогрессии. Площадь под кривой составляла 0,768.

Учитывая низкий прогностический потенциал ряда параметров, отличающих больных исследуемых групп, были исследованы сывороточные концентрации витамина В₉ (фолиевой кислоты) как возможного информативного параметра риска прогрессии цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий.

В I группе (с регрессом заболевания через 6 месяцев), уровень фолиевой кислоты оказался значительно более высоким, по сравнению со II группой (соответственно $17,59 \pm 1,069$ и $8,91 \pm 1,996$; $p=0,0003$), а также с III группой (с прогрессией заболевания), в которой концентрация этого параметра в сыворотке крови была наименьшей ($2,98 \pm 0,112$; $p=0,0001$).

Оценка диагностической значимости полученных экспрессионных данных с помощью ROC-анализа продемонстрировала достаточную прогностическую значимость совокупности параметров (ранний половой дебют, цитологическое обнаружение LSIL, уровень вирусной нагрузки ВПЧ ВКР $\geq 10^5$ геномных эквивалентов ВПЧ ВКР, экспрессия онкобелка p16INK4a, сывороточный уровень фолиевой кислоты менее 3,1 нг/мл), которые можно рассматривать маркерами прогрессии заболевания. Площадь под кривой составила 0,849. При сравнении площадей под ROC-кривыми при проведении сравнительного клинико-статистического анализа следует, что при учете сывороточного уровня фолиевой кислоты прогностическая значимость модели прогноза прогрессии заболевания выше.

Обсуждение

Распространённость LSIL варьируется в диапазоне от 1,6 до 7,7 % женской популяции репродуктивного возраста, что указывает на социальную значимость разработки и применения четких алгоритмов ведения таких пациенток. Поскольку большинство случаев LSIL завершается спонтанной регрессией, зарубежные и отечественные клинические рекомендации активной лечебной тактики не предполагают [11].

По данным проведенного исследования факторами, значимо отличающими пациенток с персистенцией или прогрессией цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени от женщин с регрессом заболевания являются более ранний возраст полового дебюта, обнаружение атипических изменений цервикального эпителия низкой степени, клинически значимый уровень вирусной нагрузки ВПЧ ВКР, а также обнаружение экспрессии белка p16INK4a.

При этом проведенный клинико-статистический анализ пациенток не позволил ответить на ряд

вопросов. Почему при сопоставимости большинства анамнестических данных и катамнеза сценарий ВПЧ ассоциированных цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени у одних пациенток реализовался в прогрессию заболевания, а у других нет? Какие механизмы лежат в основе роста вирусной нагрузки (10^5 и более геномных эквивалентов ВПЧ ВКР)? Что определяет более выраженную экспрессию в пораженном ВПЧ цервикальном эпителии белка p16INK4a, чувствительного показателя перехода легких потенциально обратимых повреждений (LSIL) в тяжёлые?

В настоящее время рядом многочисленных исследований установлено, что низкий уровень фолиевой кислоты связан с повышенным риском ряда состояний (дефектов нервной трубки, сердечно-сосудистых заболеваний, анемии) [12, 13].

Убедительно доказано, что фолаты, химические соединения на основе фолиевой кислоты, незаменимы для синтеза нуклеотидов и репликации ДНК, которые являются основными обменными процессами, обеспечивающими физиологическое деление и нормальный рост всех клеток человеческого организма [14]. Обсуждается причастность фолатного статуса и к развитию некоторых видов рака — колоректального, молочной железы и быстро растущего числа его других локализаций, таких как лёгкие, поджелудочная железа, желудок, пищевод, лейкоциты, кожа и эндометрий [15].

Выводы

В нашем исследовании установлена взаимосвязь концентраций витамина В₉ с уровнем копийности ВПЧ ВКР, а также с активностью экспрессии белка p16INK4a, что позволяет рассматривать сывороточный уровень фолиевой кислоты в качестве информативного фактора, играющего значимую роль в прогнозе течения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий низкой степени⁴. Уточнение роли фолатного статуса в установлении индивидуального риска персистенции ВПЧ, развития цервикальных дисплазий, а также их прогрессии представляет важный инструмент мониторинга за ВПЧ-инфицированными пациентками. Полученные результаты обосновывают необходимость выбора тактических вариантов ведения пациенток на основе достаточно точного метода прогнозирования прогрессии LSIL, который, не нарушая алгоритма актуальных клинических рекомендаций, позволяет снизить риск реализации инфицирования ВПЧ в клиническую форму заболевания.

⁴ Патент № 2766719, Российская Федерация, МПК A61B 10/00 (2006.01). Способ прогнозирования прогрессии цервикального плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени на фоне папилломавирусной инфекции / В.Г. Ануфриева, Е.Ю. Лебеденко, О.В. Гайда // Заявка № 2021127672, 20.09.202; Оpubл. 15.03.2022., Бюллетень № 8.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Гусаков К.И., Сычева Е.Г. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты. *Медицинский оппонент*. 2018;(4):22-29. eLIBRARY ID: 36574688
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020.
3. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Основные молекулярные механизмы канцерогенеза, индуцированного вирусом папилломы человека. *Злокачественные опухоли*. 2021; 11(4):39-47. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-39-47
4. Kono T, Laimins L. Genomic Instability and DNA Damage Repair Pathways Induced by Human Papillomaviruses. *Viruses*. 2021;13(9):1821. DOI: 10.3390/v13091821.
5. Михайлюкова В.А. Идеальный фолат: миф или реальность? *Доктор.Ру*. 2020;19(8):55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60
6. Демидова М.А., Малыгин А.С. Фолаты и репродуктивное здоровье женщин: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):29-34. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3-29-34
7. Kondo A, Asada Y, Shibata K, Kihira M, Ninomiya K, et al. Dietary folate intakes and effects of folic acid supplementation on folate concentrations among Japanese pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(4):331-6. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01358.x.
8. Asemi Z, Vahedpoor Z, Jamilian M, Bahmani F, Esmailzadeh A. Effects of long-term folate supplementation on metabolic status and regression of cervical intraepithelial neoplasia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016;32(6):681-6. DOI: 10.1016/j.nut.2015.12.028.
9. Протасова А.Э. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска? *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(32):42–46. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46
10. Nayar R., Wilbur D.C., eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Cham: Springer International Publishing, 2015.
11. Grigore M, Cruickshank ME, Nieminen P, Tjalma W, Moss E, Redman C. National guidelines for management of cervical squamous intraepithelial lesion: A survey of European Federation for colposcopy members. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:46-50. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.028.
12. Mikkelsen K, Prakash MD, Kuol N, Nurgali K, Stojanovska L, Apostolopoulos V. Anti-Tumor Effects of Vitamin B2, B6 and B9 in Promonocytic Lymphoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(15):3763. DOI: 10.3390/ijms20153763.
13. Padmanabhan S, Waly MI, Taranikanti V, Guizani N, Ali A, et al. Folate/Vitamin B12 Supplementation Combats Oxidative Stress-Associated Carcinogenesis in a Rat Model of Colon Cancer. *Nutr Cancer*. 2019;71(1):100-110. DOI: 10.1080/01635581.2018.1513047.

REFERENCES

1. Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Gusakov K.I., Sycheva E.G. HPV-associated diseases in women and men: clinical and practical aspects. *Medical opponent*. 2018;(4):22-29. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36574688
2. Kaprin AD, Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. *State of oncological care for the population of Russia in 2019*. Moscow: MNII named after P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2020. (In Russ.).
3. Polatova D.S., Madaminov A.Y. Main molecular mechanisms of carcinogenesis induced by human papillomavirus. *Malignant tumours*. 2021;11(4):39-47. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-39-47
4. Kono T, Laimins L. Genomic Instability and DNA Damage Repair Pathways Induced by Human Papillomaviruses. *Viruses*. 2021;13(9):1821. DOI: 10.3390/v13091821.
5. Mikhailyukova V.A. An Ideal Folate: Myth or Reality? *Doctor.Ru*. 2020;19(8):55–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60
6. Demidova M.A., Malygin A.S. Folate and women's reproductive health: a modern view on the problem *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]*. 2021;9(3):29-34. (in Russian)DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3-29-34
7. Kondo A, Asada Y, Shibata K, Kihira M, Ninomiya K, et al. Dietary folate intakes and effects of folic acid supplementation on folate concentrations among Japanese pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(4):331-6. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01358.x.
8. Asemi Z, Vahedpoor Z, Jamilian M, Bahmani F, Esmailzadeh A. Effects of long-term folate supplementation on metabolic status and regression of cervical intraepithelial neoplasia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016;32(6):681-6. DOI: 10.1016/j.nut.2015.12.028.
9. Protasova A.E. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Is Human Papillomavirus the Only Risk Factor? *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(32):42–46. (In Russ.). DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46
10. Nayar R., Wilbur D.C., eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Cham: Springer International Publishing, 2015.
11. Grigore M, Cruickshank ME, Nieminen P, Tjalma W, Moss E, Redman C. National guidelines for management of cervical squamous intraepithelial lesion: A survey of European Federation for colposcopy members. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:46-50. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.028.
12. Mikkelsen K, Prakash MD, Kuol N, Nurgali K, Stojanovska L, Apostolopoulos V. Anti-Tumor Effects of Vitamin B2, B6 and B9 in Promonocytic Lymphoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3763. DOI: 10.3390/ijms20153763.
13. Padmanabhan S, Waly MI, Taranikanti V, Guizani N, Ali A, et al. Folate/Vitamin B12 Supplementation Combats Oxidative Stress-Associated Carcinogenesis in a Rat Model of Colon Cancer. *Nutr Cancer*. 2019;71(1):100-110. DOI: 10.1080/01635581.2018.1513047.

14. Hartmann N, McMurtrey C, Sorensen ML, Huber ME, Kurapova R, et al. Riboflavin Metabolism Variation among Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* Results in Differential Activation of Mucosal-associated Invariant T Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(6):767-776. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0290OC.
14. Hartmann N, McMurtrey C, Sorensen ML, Huber ME, Kurapova R, et al. Riboflavin Metabolism Variation among Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* Results in Differential Activation of Mucosal-associated Invariant T Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(6):767-776. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0290OC.
15. Kim YI. Folate and cancer: a tale of Dr. Jekyll and Mr. Hyde? *Am J Clin Nutr*. 2018;107(2):139-142. DOI: 10.1093/ajcn/nqx076.
15. Kim YI. Folate and cancer: a tale of Dr. Jekyll and Mr. Hyde? *Am J Clin Nutr*. 2018;107(2):139-142. DOI: 10.1093/ajcn/nqx076.

Информация об авторах

Ануфриева Виталия Геннадьевна, врач акушер-гинеколог, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, vitaliya@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8347-3222>

Лебеденко Елизавета Юрьевна, д.м.н, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, lebedenko08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>

Гайда Оксана Владимировна, доцент кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, gajdaoksana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6966-1793>

Михельсон Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, mikhelson_aa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5053-5941>

Карнушин Тимур Евгеньевич, главный врач, Медицинский центр «Славия», Ростов-на-Дону, Россия, le1to2393@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8499-9701>

Евсеев Петр Андреевич, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, anarch1st61@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4663-0775>

Вклад авторов:

Вклад авторов в написание работы равнозначен.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Vitaliya G. Anufrieva, obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, vitaliya@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8347-3222>

Elizaveta Yu. Lebedenko, Dr.Sci. (Med.), associate professor, head of the Department of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, lebedenko08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>

Oksana V. Gaida, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, gajdaoksana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6966-1793>

Alexander A. Mikhelson, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, mikhelson_aa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5053-5941>

Timur Ev. Karnushin, Chief Physician of the Medical Center "Slavia" Rostov-on-Don, Russia, le1to2393@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8499-9701>

Pyotr A. Evseev, student, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, St. Petersburg, Russia, anarch1st61@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4663-0775>

Authors' contribution:

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

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 25.03.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 11.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 11.05.2022

Оригинальное исследование

УДК:618.3-06

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-44-49>

Симфизиопатия при беременности, оценка факторов риска развития

А. А. Воробьев, М. С. Селихова, М. С. Яковенко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Автор, ответственный за переписку: Марина Сергеевна Яковенко, marina.yak.070@mail.ru

Аннотация. Цель: оценка значимости клинико-анамнестических особенностей женщины как факторов риска развития симфизиопатии при беременности. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ 26 историй родов пациенток с диагнозом симфизиопатия/симфизит, родоразрешённых в ГУЗ «Клинический родильный дом №2» г. Волгограда при сроках 38–39 недель беременности с 2016 по 2020 гг. включительно. Всем пациенткам диагноз симфизиопатия был выставлен при ведении беременности в женской консультации на основании жалоб, данных физикального обследования и по данным ультразвукового исследования. Данные всех беременных были упорядочены, закодированы и внесены в таблицы в MS Excel. Статистический анализ был выполнен с помощью программы SPSS for Windows 16.0. **Результаты:** клинически симфизиопатия проявлялась болью в области лона в 100% случаев. По данным историй болезни, всего в двух случаях (7,7%) были предприняты попытки лечения с помощью физиотерапии. Проведённый статистический анализ показал, что такие факторы риска развития симфизиопатии, как возраст, паритет и индекс массы тела (ИМТ), не имеют статистической значимости как возможные факторы, влияющие на развитие и течение симфизиопатии. Проведён статистический анализ возможного влияния прибавки веса на ширину диастаза, по результатам которого сравниваемые группы имеют статистическое различие по ширине диастаза ($p=0,007$). **Заключение:** результаты проведённого исследования свидетельствуют об отсутствии значимости таких клинико-анамнестических факторов как возраст, паритет, ИМТ на манифестацию симфизиопатии при беременности. В данном исследовании единственным статистически значимым критерием, влияющим на течение симфизиопатии, является повышенная общая прибавка веса в течение беременности.

Ключевые слова: диастаз лонного сочленения, индекс массы тела (ИМТ), паритет, прибавка массы тела во время беременности

Финансирование. Исследование было поддержано грантом УМНИК 2020 ФОНД-М №У-69439

Для цитирования: Воробьев А. А., Селихова М. С., Яковенко М. С. Симфизиопатия при беременности, оценка факторов риска развития. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):44-49. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-44-49.

Symphysioathy during pregnancy, assessment of risk factors

A. A. Vorobyev, M. S. Selikhova, M. S. Yakovenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Marina Sergeevna Yakovenko, marina.yak.070@mail.ru

Abstract. Objective: to assess the significance of clinical and anamnestic characteristics of women as risk factors for the development of symphysiopathy during pregnancy. **Materials and methods:** a retrospective analysis of 26 birth histories of patients with a diagnosis of symphysiopathy/symphysitis delivered in the GUZ «Clinical Maternity Hospital No. 2» in Volgograd at 38–39 weeks of pregnancy from 2016 to 2020. All patients diagnosed symphysiopathy was made at the management of pregnancy in the antenatal clinic on the basis of complaints, the data of physical examination and by ultrasound. The data of all pregnant women were ordered, encoded and entered into tables in the program MS Excel. Statistical analysis was performed with the SPSS program for Windows 16.0. **Results:** clinically, symphysiopathy was manifested by pain in the area of the pubic in 100% of cases. According to the medical cards, only two cases (7.7%) were treated with physical therapy. The conducted statistical analysis showed that such risk factors for the development of symphysiopathy as age, parity and body mass index (BMI) do not have statistical significance as possible factors affecting the course of symphysiopathy. A statistical analysis of the possible effect of weight gain on the width of the diastasis was carried out, according to which the compared groups have a statistical difference in the width of the diastasis ($p=0.007$). **Conclusion:** the study shows that there is no significance of such clinical and anamnestic factors as age, parity, BMI for the manifestation of symphysiopathy during pregnancy. In this study, the only statistically significant criterion affecting the course of symphysiopathy is increased overall weight gain during pregnancy.

Keywords: diastasis of the pubic symphysis, body mass index (BMI), parity, weight gain during pregnancy

Financing. The study was supported by the UMNIC 2020 FOND-M grant No. U-69439.

For citation: Vorobyev A. A., Selikhova M. S., Yakovenko M. S. Symphysiopathy during pregnancy, assessment of risk factors. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):44-49. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-44-49.

Введение

Симфизиопатия — симптомокомплекс, включающий боль и диастаз лонных костей во второй половине беременности. Этот термин пришел на смену термину «симфизит», который подчёркивал воспалительный генез заболевания, что оказалось неверным. Данные о распространённости симфизиопатии крайне противоречивы, составляя от 0,03 до 2,8% [1,2]. Подобные противоречия обусловлены отсутствием единой терминологии и чётких критериев постановки диагноза. По данным современных исследований, в основе развития симфизиопатии у беременных лежат биомеханические причины, недифференцированная дисплазия соединительной ткани и низкий уровень магния и кальция, что в свою очередь обуславливает клиничко-анамнестический портрет женщины.

Цель исследования — оценка значимости клиничко-анамнестических особенностей женщины как факторов риска развития симфизиопатии при беременности.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели был проведён ретроспективный анализ 26 историй родов пациенток, родоразрешённых в ГУЗ «Клинический родильный дом №2» г. Волгограда, и 32 историй родов пациенток, родоразрешённых в ВОКПЦ №2 г. Волгограда, с диагнозом симфизиопатия/симфизит при сроках 38–39 недель беременности с 2016 по 2020 гг. включительно. Всем пациенткам диагноз симфизиопатия был выставлен при ведении беременности в женской консультации на основании жалоб, данных физического обследования и по данным ультразвукового исследования.

Данные всех беременных были упорядочены, закодированы и внесены в таблицы в MS Excel. Данные, распределение которых не соответствует нормальному, анализировались с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками. Статистический анализ был выполнен с помощью программы SPSS for Windows 16.0.

Результаты

Из-за отсутствия единой терминологии и общепринятой классификации критерии постановки диагноза в различных учреждениях родовспоможения разнятся. Так, по данным анализа историй болезни, в ГУЗ «Клинический родильный дом №2» г. Волгограда критериями постановки диагноза симфизит/симфизиопатия являются боль в области лона при пальпации, диастаз лонного сочленения более 5 мм, отёк хряща симфиза по данным УЗИ. В ВОКПЦ №2 критерии диагноза следующие: боль в области лона при пальпации, диастаз лонного сочленения более 10 мм, отёк хряща симфиза по данным УЗИ.

Клинически симфизиопатия проявлялась болью в области лона в 100% случаев. По данным историй болезни, всего в двух случаях (7,7%) были предприняты попытки лечения с помощью физиотерапии. Отсутствуют данные, уточняющие вид процедуры, а также эффективность её результатов. В 7 случаях (26,9%) было рекомендовано ношение бандажа, эффективность которого также не была оценена. Все женщины были родоразрешены оперативно.

При анализе историй родов женщин с симфизиопатией отмечено, что средний возраст составил $27,2 \pm 4,6$ (19–36) лет. Чаще диагноз был поставлен в возрастной группе старше 26 лет ($n=20$, 76,9%), чем в группе 19–25 лет ($n=6$, 23,1%).

Для изучения возможного влияния возраста на развитие симфизиопатии пациентки были разделены на основании возрастных этапов минерализации хряща лобкового симфиза [3,4], согласно которым целесообразно выделить группу 19–25 лет и группу 26 и более лет. Статистически достоверной разницы между двумя сравниваемыми группами по сроку постановки диагноза ($p=0,632$) и ширине диастаза ($p=0,597$) выявлено не было (U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок). Результаты отображены на диаграммах (рис. 1)

Диагноз был поставлен в среднем на $33,3 \pm 3,8$ (24–40) неделе гестации среди всех беременных женщин с диагнозом «Симфизиопатия».

С целью оценки паритета как фактора риска влияющего на ширину диастаза лонного сочленения и срока

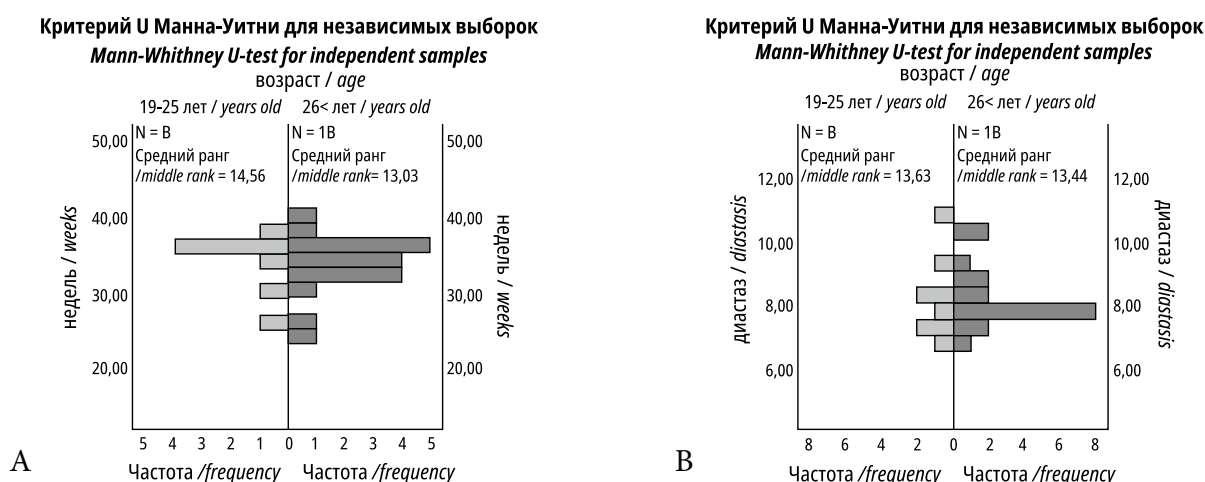


Рисунок 1. Диаграммы, отображающие распределение показателей срока постановки диагноза (А), ширины диастаза (В) среди беременных I группы (19–25 лет) и II группы (26 и более лет).

Figure 1. Diagrams showing the distribution of indicators of the period of diagnosis (A), the width of diastasis (B) among pregnant women of 1st group (19–25 years) and 2nd group (26 and more years).

гестации при постановке диагноза все беременные с симфизиопатией были поделены на первородящих и повторнородящих. Доля первородящих составила 42,3%. Был проведён статистический анализ, по результатам которого не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами в сроке постановки диагноза ($p=0,716$) и ширины диастаза ($p=0,619$), что наглядно проиллюстрировано на диаграммах (рис. 2). Следует обратить внимание на то, что у тех женщин, у которых диагноз симфизиопатии был поставлен при предыдущей беременности, срок постановки диагноза уменьшался с каждой последующей беременностью.

При изучении анамнеза симфизиопатия чаще отмечалась у пациенток с повышенной массой тела до беременности. ИМТ 19–24,9 (нормальная масса тела) — у 8 пациенток (30,7%), ИМТ 25–30 (повышенная масса тела) — у 14 (53,8%), ИМТ 30.1–34,9 (ожирение 1 степени) — у 1 (3,8%), ИМТ 35–40 (ожирение 2 степени) — у 2 (7,7%), ИМТ свыше 40 (ожирение 3 степени) — у 1 (3,8%).

Для оценки значимости ИМТ в манифестации симфизиопатии пациентки были разделены на две группы: I группа — нормальный ИМТ, II группа — повышенный ИМТ (включая повышенную массу тела и ожирение I–III степени).

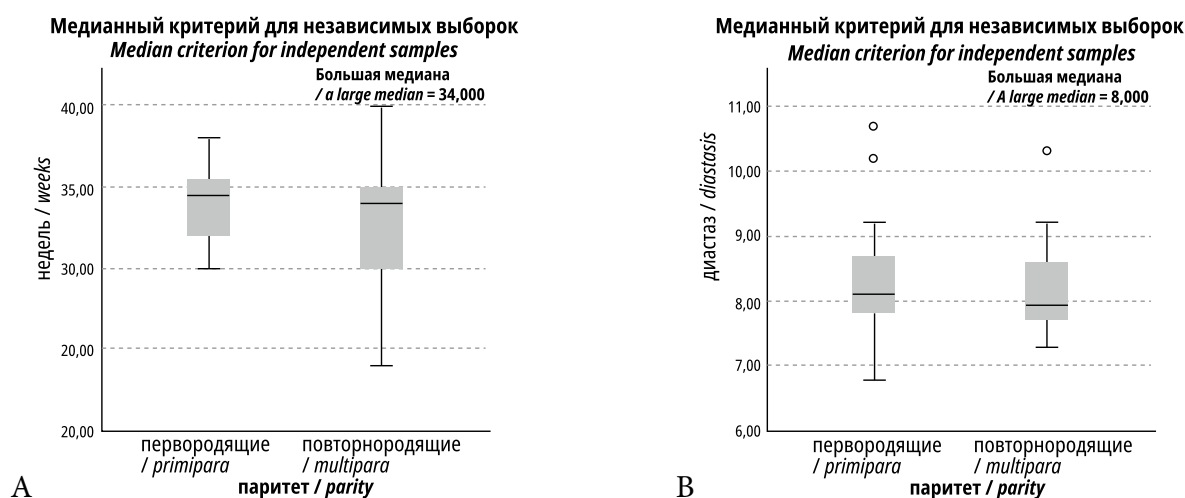


Рисунок 2. Диаграммы, отображающие распределение показателей срока постановки диагноза (А), ширины диастаза (Б) среди беременных I группы (первородящие) и II группы (повторнородящие).

Figure 2. Diagrams showing the distribution of indicators of the time of diagnosis (A), the width of diastasis (B) among pregnant women of 1st group (primipara) and 2nd group (multipara).

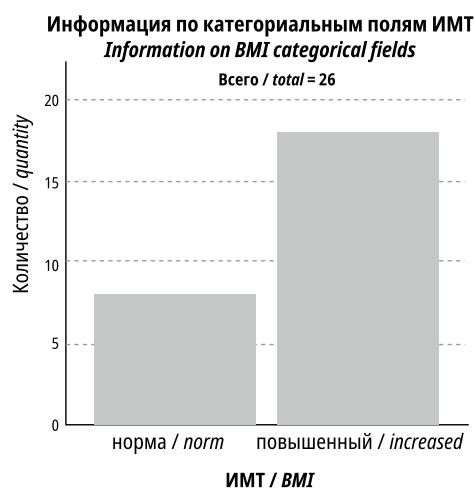


Рисунок 3. Диаграмма, отображающая структуру распределения женщин на группы с нормальным ИМТ и повышенным ИМТ.

Figure 3. A diagram showing the structure of the distribution of women into groups with normal BMI and increased BMI

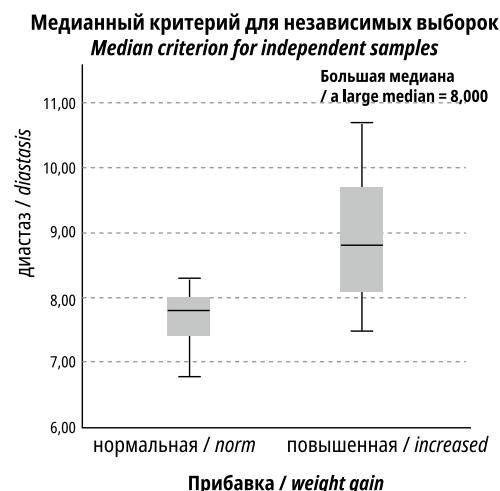


Рисунок 4. Диаграмма, отображающая распределение показателей ширины диастаза среди беременных I группы (нормальная общая прибавка веса) и II группы (повышенная общая прибавка веса).

Figure 4. Diagram showing the distribution of diastasis width indicators among pregnant women of 1st group (normal total weight gain) and 2nd group (increased total weight gain).

Таблица / Table 1

Диастаз лонного сочленения и срок постановки диагноза у беременных I группы (нормальный ИМТ) и II группы (повышенный ИМТ)

Diastasis of the pubic joint and the time of diagnosis in pregnant women of 1st group (normal BMI) and 2nd group (increased BMI)

	I группа 1 st group	II группа 2 nd group	Достоверность различия (p) Validity of the difference (p)
Диастаз, мм Diastasis, mm	7,8±0,59 (6,8-8,8)	8,8±1,1 (7,0-10,7)	0,741**
Срок беременности, нед.* Gestation period, weeks*	33,6±3,9 (25-38)	33,1±3,8 (24-40)	0,612**

Примечание. *на момент постановки диагноза; **критерий Манна-Уитни для медиан.

Note. *at the time of diagnosis; **the Mann-Whitney criterion for medians.

Из табл. 1 видно, что диастаз лонного сочленения и срок постановки диагноза не имеют статистически значимых отличий между группой с нормальным ИМТ и группой с повышенным ИМТ, что позволяет исключить ИМТ как критерий, влияющий на данные показатели.

Прибавка веса за беременность в среднем составила 12±4,7 (5–22) кг, что также соответствует норме.

Согласно рекомендуемой общей прибавке веса в зависимости от ИМТ беременной женщины [9], пациентки были поделены на две группы. I группа — нормальная общая прибавка веса, II группа — повышенная прибавка веса за период беременности. Проведён статистический анализ возможного влияния прибавки веса на ширину диастаза, по результатам которого сравниваемые группы имеют статистическое отличие по ширине диастаза ($p=0,007$). Результаты продемонстрированы на диаграмме (рис. 4).

Анализ экстрагенитальной патологии у пациенток обследуемой группы выявил следующие заболевания: хронический геморрой ($n=7$ (26,9%)), варикозная болезнь нижних конечностей ($n=9$ (34,6%)), хронический цистит ($n=2$ (7,7%)), хронический пиелонефрит ($n=7$ (26,9%)), мочекаменная болезнь ($n=2$ (7,7%)), миопия ($n=5$ (19,2%)), гестационная анемия ($n=1$ (3,8%)).

Вес новорождённых в среднем составил 3436,5±432,9 (2430–4370) г, что не выходит за рамки нормы.

Обсуждение

По данным современной научной литературы, расхождением лонного сочленения считается симптомный диастаз симфиза шириной более 10 мм [4,6,7,8,9,10,11]. Однако оценки только диастаза оказалось недостаточно, так как не удалось найти достоверную связь между выраженностью диастаза лонных костей с одной стороны, жалобами и клинической симптоматикой — с другой. Логутовой Л. С. С соавт. (2016) была проведена работа по поиску наиболее значимых УЗ-признаков симфизиопатии у беременных. Авторами было установлено, что дискриминантная модель, включающая в качестве переменных двойной контур лонной кости, изменение формы и гипозохогенность верхней связки, а также гипозохогенность передней связки, правильно классифицировала норму и симфизиопатию в 95% случаев. При анализе данных нашего исследования выявлено, что только у трёх пациенток (11,5%) диастаз лонного сочленения превышал 10 мм, у остальных же 23 (88,5%) пациенток диастаз хоть и был менее 10 мм, но имелись УЗИ-признаки отёка

хрящевой ткани, что по современным представлениям дает право установить диагноз «Симфизиопатия» [12]. Клинические проявления заболевания ограничивались только оценкой болезненности в области лона, и ни в одном случае не был оценен патогномичный признак симфизиопатии — возникновение боли при компрессии больших вертелов и невозможность активного сгибания в тазобедренных суставах в положении лёжа [13].

По результатам нашего анализа, в структуре экстрагенитальной заболеваемости одно из ведущих мест занимают болезни мочевыделительной системы (42,3%), что соответствует данным Е. В. Мозговой и соавт. (2010), которые в своих работах представили новый взгляд на причины развития симфизиопатии у беременных, по результатам которых, у подавляющего большинства (более 80%) беременных с симфизиопатиями, имеют место инфекции мочевыводящих путей, как хронические, так и впервые выявленные при беременности. На фоне инфекций мочевых путей имеет место снижение реабсорбции кальция и магния в канальцевой системе почек, что проявляется повышенной экскрецией их с мочой и приводит к нарушению минерального обмена [5,6,7]. Вследствие этого развивающаяся гипомagneмия (а нередко — и дефицит магния) приводит к нарушению формирования нормальной структуры соединительной ткани, чем обусловлено развитие такого заболевания, как варикозное расширение вен, что также подтверждает наше исследование, так как доля варикозного расширения вен нижних конечностей и хронического геморроя суммарно составляют 61,5%.

Спорным остается вопрос о возрасте женщины как факторе риска развития симфизиопатии. Так, противоречивы результаты исследований, посвящённых клинико-анамнестическим особенностям женщин с диагнозом «Симфизиопатия» в работе Д. И. Емельяновой (2015), в которой она выделяет как фактор риска молодой возраст, и данных О. П. Сергеевой (2003), по результатам работы которой возрастная группа старше 26 лет более подвержена развитию симфизиопатии, чем группа 16–25 лет. [1,4,10]. По данным нашего анализа, возрастная группа старше 26 лет более чем в 3 раза больше возрастной группы 19–25 лет. При этом не было выявлено статистически достоверной разницы между двумя сравниваемыми группами по сроку постановки диагноза и ширине диастаза как выбранных критериев оценки течения симфизиопатии.

В настоящее время отсутствует единый подход к лечению и ведению пациенток с симфизиопатией, что продиктовано ограничением приёма лекарственных средств во время беременности, в силу чего возможно только физиотерапевтическое лечение и поведенческая терапия, такая как ношение бандажа и выполнение специальных упражнений, что совпадает с результатами нашего анализа [8,14,15].

Выбор родоразрешения при симфизиопатии до настоящего дня остается нерешённым. Одно из последних исследований, представленное в работе Л. С. Логутовой и соавт. (2016) сообщает, что при общей площади структурных изменений межлобкового фиброзно-хрящевого диска (основанном на эхо-картине лонного сочленения) до 50%, родоразрешение через естественные родовые пути не увеличивает риск травмы лонного сочленения в родах. При площади изменений от 50 до 80% прогноз строится с учетом степени изменений лонного сочленения, при изменении структуры более, чем на 80%, повышается риск разрыва лонного сочленения в родах через естественные родовые пути [16]. Однако в настоящее время в медицинских учреждениях частота оперативного родоразрешения женщин с симфизиопатией составляет 100%, что подтверждают полученные

нами данные. Возможно, основа возникновения симфизиопатии кроется в гендерных различиях строения симфиза и его гистологических особенностях, что при дальнейших исследованиях поможет в выборе патогенетической терапии [17].

Заключение

Проведённое исследование свидетельствует об отсутствии значимости таких клиничко-анамнестических факторов, как возраст, паритет, ИМТ на манифестацию симфизиопатии при беременности. В данном исследовании единственным статистически значимым критерием, влияющим на течение симфизиопатии, является повышенная общая прибавка веса в течение беременности.

До настоящего времени симфизиопатия остаётся патологией со множеством неизвестных, требующих поиска и уточнения, начиная с точного определения и критериев постановки диагноза и заканчивая методами лечения и показаниями к выбору метода родоразрешения. Ретроспективный анализ клиничко-анамнестических особенностей женщин с диагнозом симфизиопатия — один из шагов к изучению общих закономерностей данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедуль А.Г., Мозговая Е.В. Повышенная экскреция кальция и магния как причина нарушения минерального обмена у беременных с симфизиопатией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(5):100. eLIBRARY ID: 13039373
2. *Нормальная беременность. Клинические рекомендации МЗ РФ*. М.: Изд-во стандартов; 2020.
3. Емельянова Д.И. Клиничко-анамнестические особенности женщин с диагнозом симфизиопатии при беременности в III триместре с позиции определения плотности костной ткани. *Вятский медицинский вестник*. 2015;(4):12-15. eLIBRARY ID: 25586586
4. Сергеева О.П. Состояние лонного сочленения при беременности и в послеродовом периоде по данным эхографии. *Казанский медицинский журнал*. 2003;84(4):261-263. eLIBRARY ID: 9115538
5. Мозговая Е.В. *Инфекции мочевыводящих путей у беременных. Гестационные симфизиопатии: Методические рекомендации*. СПб.: Н-Л; 2008.
6. Мозговая Е.В., Дедуль А.Г., Опарина Т.И., Ткаченко Н.Н. Новый взгляд на причины развития симфизиопатии у беременных и поиск эффективных методов лечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010;59(1):71-83. eLIBRARY ID: 15630074
7. Дедуль А.Г., Мозговая Е.В., Опарина Т.И., Толибова Г.Х., Петросян М.А., Полякова В.О. Оценка эффективности и безопасности терапии препаратами кальция у беременных с симфизиопатией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(2):10-16. eLIBRARY ID: 20144382
8. Çiçek H, Keskin HL, Tuhanoğlu Ü, Kiliçarslan K, Oğur HU. Simultaneous Disruption of the Pubic Symphysis and Sacroiliac Joint during Vaginal Birth. *Case Rep Orthop*. 2015;2015:812132. DOI: 10.1155/2015/812132.
9. Hierholzer C, Ali A, Toro-Arbelaes JB, Suk M, Helfet DL. Traumatic disruption of pubis symphysis with accompanying posterior pelvic injury after natural childbirth. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2007;36(11):E167-70. PMID: 18075615.

REFERENCES

1. Dedul' A.G., Mozgovaya E.V. Increased excretion of calcium and magnesium as a cause of impaired mineral metabolism in pregnant women with symphysiopathy. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2009;58(5):100. (in Russ.). eLIBRARY ID: 13039373
2. *Normal pregnancy. Clinical recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation*. Moscow: publishing house of standards; 2020. (In Russ.)
3. Emelianova D.I. Clinical and anamnestic characteristics of pregnant women with simfiziotipiya in the iii trimester from the perspective of bone mineral density. *Medical newsletter of Vyatka*. 2015;(4):12-15. (in Russ.). eLIBRARY ID: 25586586
4. Sergeeva O.P. State of pubic joint in pregnancy and postnatal period by echographic data. *Kazan medical journal*. 2003;84(4):261-263. (in Russ.). eLIBRARY ID: 9115538
5. Mozgovaya E.V. *Urinary tract infections in pregnant women. Gestational simpozioane: guidelines*. St. Petersburg: N-L; 2008. (in Russ.)
6. Mozgovaya E. V., Dedul A. G., Oparina T. I., Tkachenko N. N. New view on the reasons of development symphysiopathia at pregnant and search of effective methods of treatment. *Journal of obstetrics and womans diseases*. 2010;59(1):71-83. (in Russ.). eLIBRARY ID: 15630074
7. Dedul A.G., Mozgovaya Y.V., Oparina T.I., Tolibova G.K., Petrosyan M.A., Polyakova V.O. Evaluation of the efficiency and safety of therapy with calcium for pregnant women with symphysiopathia. *Journal of obstetrics and womans diseases*. 2013;62(2):10-16. (in Russ.). eLIBRARY ID: 20144382
8. Çiçek H, Keskin HL, Tuhanoğlu Ü, Kiliçarslan K, Oğur HU. Simultaneous Disruption of the Pubic Symphysis and Sacroiliac Joint during Vaginal Birth. *Case Rep Orthop*. 2015;2015:812132. DOI: 10.1155/2015/812132.
9. Hierholzer C, Ali A, Toro-Arbelaes JB, Suk M, Helfet DL. Traumatic disruption of pubis symphysis with accompanying posterior pelvic injury after natural childbirth. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2007;36(11):E167-70. PMID: 18075615

10. Laadioui M, Slimani W, Jayi S, Alaoui FF, Bouguern H, et al. Disjonction symphysaire après un accouchement par voie basse dystocique: à propos d'un cas [Symphysis disjunction after an obstructed vaginal delivery: report of a case]. *Pan Afr Med J*. 2014;17:33. (In French). DOI: 10.11604/pamj.2014.17.33.3441.
11. Shnaekel KL, Magann EF, Ahmadi S. Pubic Symphysis Rupture and Separation During Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(11):713-8. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000247.
12. Логутова Л.С., Чечнева М.А., Черкасова Н.Ю., Анисимов А.В. Возможности прогнозирования риска родоразрешения через естественные родовые пути у женщин с симфизиопатией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(3):32-37. eLIBRARY ID: 26287659
13. Erickson D, Low J, Shumway J. Management of Postpartum Diastasis of the Pubic Symphysis. *Orthopedics*. 2016;39(2):e367-9. DOI: 10.3928/01477447-20160307-02.
14. Urraca-Gesto MA, Plaza-Manzano G, Ferragut-Garcías A, Pecos-Martín D, Gallego-Izquierdo T, Romero-Franco N. Diastasis of symphysis pubis and labor: Systematic review. *J Rehabil Res Dev*. 2015;52(6):629-40. DOI: 10.1682/JRRD.2014.12.0302.
15. Mulchandani NB, Jauregui JJ, Abraham R, Seger E, Illica E. Post-partum management of severe pubic diastasis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017;44(3):464-466. PMID: 29949295.
16. Логутова Л.С., Чечнева М.А., Черкасова Н.Ю. Значимые ультразвуковые признаки симфизиопатии у беременных. *Тезисы VII Съезда ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине*. 2007;1:101.
17. Воробьев А.А., Соловьев О.Л., Соловьев А.О., Пылаева И.О., Литвина Е.В., Багрий Е.Г. *Клиническая анатомия женской промежности*. Санкт-Петербург; 2021.
18. Laadioui M, Slimani W, Jayi S, Alaoui FF, Bouguern H, et al. Disjonction symphysaire après un accouchement par voie basse dystocique: à propos d'un cas [Symphysis disjunction after an obstructed vaginal delivery: report of a case]. *Pan Afr Med J*. 2014;17:33. (In French). DOI: 10.11604/pamj.2014.17.33.3441.
19. Shnaekel KL, Magann EF, Ahmadi S. Pubic Symphysis Rupture and Separation During Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(11):713-8. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000247.
20. Logutova L.S., Chechneva M.A., Cherkasova N.Yu., Anisimov A.V. Possibilities of predicting the risk of vaginal delivery in women with symphysiopathy. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2016;16(3):32-37. (in Russ.). eLIBRARY ID: 26287659
21. Erickson D, Low J, Shumway J. Management of Postpartum Diastasis of the Pubic Symphysis. *Orthopedics*. 2016;39(2):e367-9. DOI: 10.3928/01477447-20160307-02.
22. Urraca-Gesto MA, Plaza-Manzano G, Ferragut-Garcías A, Pecos-Martín D, Gallego-Izquierdo T, Romero-Franco N. Diastasis of symphysis pubis and labor: Systematic review. *J Rehabil Res Dev*. 2015;52(6):629-40. DOI: 10.1682/JRRD.2014.12.0302.
23. Mulchandani NB, Jauregui JJ, Abraham R, Seger E, Illica E. Post-partum management of severe pubic diastasis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017;44(3):464-466. PMID: 29949295.
24. Logutova L.S., Chechneva M.A., Cherkasova N.YU. Significant ultrasound signs of symphysiopathy in pregnant women. *Theses of the VII Congress of the Association of specialists in ultrasound diagnostics in medicine*. 2007;1:101 (in Russ.)
25. Vorobyev A.A., Solovyev O.L., Solovyev A.O., Pylaeva I.O., Litvina E.V., Bagri E.G. *Clinical anatomy of the female perineum*. Saint Petersburg; 2021.

Информация об авторах

Александр Александрович Воробьев, д.м.н., проф., заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, cos@volgmed.ru.

Марина Сергеевна Селихова, д.м.н., проф., кафедре акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, selichovamarina@yandex.ru

Марина Сергеевна Яковенко, аспирант кафедры акушерства и гинекологии. Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, marina.yak.070@mail.ru.

Вклад авторов:

А. А. Воробьев — концепция и дизайн исследования;
М. С. Селихова — сбор и обработка материала, редактирование;
М. С. Яковенко — статистическая обработка данных, написание текста;

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Alexander A. Vorobyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, cos@volgmed.ru.

Marina S. Selikhova, Dr. Sci. (Med.), Professor. Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, selichovamarina@yandex.ru.

Marina S. Yakovenko, a postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology. Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, marina.yak.070@mail.ru.

Contribution of the authors:

A. A. Vorobyev — concept and design of the study;
M. S. Selikhova — collection and processing of material, editing;
M. S. Yakovenko — statistical data processing, writing the text.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 21.03.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 24.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.05.2022

Оригинальное исследование
УДК: 618.15-008.87:618.14-006.36
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-50-58>

Микробиота влагалища и миоматозных узлов при миоме матки

Е. С. Никитина, А. Н. Рымашевский, Ю. Л. Набока, М. А. Рымашевский, И. А. Гудима, Свирава Э. Г.

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

Автор, ответственный за переписку: Юлия Лазаревна Набока, nagu22@mail.ru

Аннотация. Цель: изучить микробиоту влагалища, миоматозных узлов, их ложа у пациенток с миомой. **Материалы и методы:** проведено комплексное обследование 83 пациенток в возрасте от 26 до 50 лет с диагностированной интерстициальной, интерстициально-субсерозной миомой матки. По возрасту все женщины распределены на три группы. Были выполнены стандартные клинические и клинико-лабораторные исследования, кольпоскопия, микробиологическое исследование отделяемого заднего свода влагалища, биоптатов миоматозных узлов и их ложа, а также морфологическое исследование биоптатов миоматозных узлов и их ложа, полученных при оперативном лечении опухоли. **Результаты:** в структуре клинических проявлений миомы матки ведущим являлся болевой синдром. Количество миоматозных узлов у пациенток варьировалось от 1 до 22. Продолжительность операции и объем кровопотери в группах значимо не различались ($p>0,05$). У пациенток II группы в отделяемом заднего свода влагалища выявлено снижение частоты обнаружения и количества лактобацилл по сравнению с I группой, а у женщин в III группе данные микроорганизмы отсутствовали. Среди анаэробных микроорганизмов в I и II группах доминировали *Eubacterium spp.*, в III — *Peptostreptococcus spp.* У пациенток III группы значимо повышена ($p<0,05$) частота обнаружения *Bacteroides spp.* Среди аэробного спектра микроорганизмов во всех группах преобладали коагулазоотрицательные стафилококки. При бактериологическом исследовании биоптатов отсутствие роста микроорганизмов в миоматозных узлах наблюдали в 7,2% случаев, в ткани ложа миоматозных узлов — в 17,7%. Микробиота миоматозных узлов и их ложа в большинстве случаев была представлена анаэробными таксонами. По результатам морфологического исследования биоптатов, воспалительной реакции тканей не выявлено. **Выводы:** У женщин с миомой матки различных возрастных групп выявлены разнонаправленные изменения в микробиоте влагалища. В большинстве случаев миоматозный узел (92,8%) и его ложе (82,3%) нестерильны с доминированием анаэробных таксонов микробиоты. Выявленные значимые корреляционные связи в локусах «влагалище – миоматозный узел – ложе миоматозного узла» свидетельствуют об их взаимосвязи. Обнаружение различных таксонов микроорганизмов в миоматозном узле и его ложе, по данным морфологических исследований, не сопряжены с наличием инфекционно-воспалительных процессов в тканях.

Ключевые слова: миома матки, микрофлора, микробиота влагалища, микробиота миоматозного узла, микробиота ложа миоматозного узла

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Никитина Е. С., Рымашевский А. Н., Набока Ю. Л., Рымашевский М. А., Гудима И. А., Свирава Э. Г. Микробиота влагалища и миоматозных узлов при миоме матки. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):50-58. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-50-58.

Microbiota of the vagina and myoma nodes in uterine myoma

E. S. Nikitina, A. N. Rymashevsky, Y. L. Naboka, M. A. Rymashevsky, I. A. Gudima, Svirava E. G.

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

Corresponding author: Yulia L. Naboka, nagu22@mail.ru

Abstract. Objective: to study the microbiota of the vagina, myomatous nodes, their bed in patients with fibroids. **Materials and methods:** a comprehensive examination of 83 patients aged 26 to 50 years with diagnosed interstitial, interstitial-subserous uterine myoma was carried out. By age, all women are divided into 3 groups. Standard clinical and clinical laboratory studies, colposcopy, microbiological examination of the detachable posterior vaginal fornix, biopsy specimens of myomatous nodes and their bed, as well as morphological examination of biopsy specimens of myomatous nodes and their bed were performed. **Results:** in the structure of clinical manifestations of uterine fibroids, pain syndrome was the leading one ($p<0.05$). The number of myoma nodes in patients varied from 1 to 22. The duration of the operation and the amount of blood loss did not differ significantly ($p>0.05$). According to the results of a bacteriological study of the detachable posterior vaginal fornix in patients in the 2nd group, a decrease in the frequency of detection and the number of lactobacilli was revealed compared to the 1st group, and in women in the 3rd group, these microorganisms were absent. Among the anaerobic microorganisms in the 1st and 2nd groups, *Eubacterium spp.* dominated, in the 3rd — *Peptostreptococcus spp.* In patients of group 3, the frequency of detection of *Bacteroides spp.* was significantly increased ($p<0.05$). Among the aerobic spectrum of microorganisms in all groups, coagulase-negative staphylococci predominated. In a bacteriological study of biopsy specimens, the absence of growth of microorganisms in myomatous nodes was observed in 7.2% of cases, in the tissue of the bed of myomatous nodes in 17.7%. The microbiota of

myomatous nodes and their bed in most cases was represented by anaerobic taxa. According to the results of a morphological study of biopsy specimens, no inflammatory reaction of tissues was detected. **Conclusions:** In women with uterine myoma of different age groups, multidirectional changes in the vaginal microbiota were revealed. In most cases, the myomatous node (92.8%) and its bed (82.3%) are not sterile with the dominance of anaerobic microbiota taxa. Identified significant correlations in the loci «vagina – myomatous node – myomatous node bed» indicate their relationship. The detection of various taxa of microorganisms in the myomatous node and its bed, according to morphological studies, is not associated with the presence of infectious and inflammatory processes in the tissues.

Keywords: uterine fibroids, microflora, vaginal microbiota, microbiota of the myomatous node, microbiota of the bed of the myomatous node

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Nikitina E. S., Rymashevsky A. N., Naboka Y. L., Rymashevsky M. A., Gudima I. A., Svirava E. G. Microbiota of the vagina and myoma nodes in uterine myoma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):50-58. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-50-58.

Введение

Миома матки (ММ) во всех странах не теряет доминирующей позиции в структуре опухолей малого таза [1–9]. Этиология и патогенез данной патологии является не только предметом пристального изучения, но и широким полем для дискуссий. В ряде работ доказано значение половых гормонов, влияющих на рост миоматозных узлов (МУ) [10–19]. Причём роль эстрогенов и прогестерона в развитии ММ является практически равнозначной, однако наблюдается вариабельность как клинических симптомов, так и течения заболевания [10]. В частности, МУ у одной и той же пациентки нередко характеризуются различными темпами роста и/или регрессии при наличии общих эффектов половых гормонов [20]. Однако нельзя игнорировать роль ангиогенеза и васкуляризации, контролирующих рост опухолей [21]. Обсуждается также значение клеток предшественников, наличие которых может приводить к манифестации ММ, в частности верификация стволовых клеток (SSCs) в миометрии [22].

В настоящее время роль микробного фактора в развитии ММ практически не изучена. Единичные работы по данному вопросу [23] свидетельствуют о том, что инфекционно-воспалительные процессы органов малого таза и придатков матки могут являться в некоторых случаях триггерами развития данной патологии. При морфологическом исследовании препаратов матки, полученных от пациенток с подтверждённым диагнозом «эндометрит», верифицируются «зачатки» МУ, расположенные вокруг зоны воспаления. Методом ПЦР в биоптатах МУ были обнаружены ДНК хламидий, микоплазм или их сочетаний. Различные нарушения [24] микробиоценоза влагалища могут влиять на развитие ММ. Однако практически отсутствуют данные о микробиоте и/или микробиоме МУ. Можно предположить, что они имеют собственные, уникальные микробные паттерны, наличие которых не определяет развитие воспалительного процесса в матке.

Цель исследования — изучить микробиоту влагалища, миоматозных узлов, их ложа у пациенток с миомой.

Материалы и методы

Работа проведена на базе гинекологического отделения, клинико-диагностической лаборатории, морфологического отдела ЦНИЛ, кафедр акушерства и гинекологии № 1 и микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской

Федерации в период с 2016 по 2019 гг. Исследование одобрено на заседании локального независимого этического комитета (протокол № 19/16 от 04.10.2016 г.). Дизайн исследования включал комплексное обследование 83 женщин с диагностированной миомой матки в возрастном диапазоне от 26 до 50 лет (средний возраст — $36,6 \pm 0,8$ лет).

Критерии включения — ММ, диагностированная по результатам бимануального и УЗИ-исследований; интерстициальная, интерстициально-субсерозная локализация МУ; размер МУ ≥ 5 см; наличие menses; письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения — приём гормональных (в течение 6 месяцев до исследования) и антибактериальных (в течение 1 месяца до исследования) препаратов, онкологические заболевания органов малого таза, отказ пациентки от участия в исследовании.

Пациентки были разделены по возрасту на три группы: I группа (n=19) — пациентки в возрасте 26–34 года, II группа (n=48) — 35–44 года, III группа (n=16) — 45–50 лет.

Офисная оценка пациенток включала стандартные клинические и клинико-лабораторные исследования, а также проведение простой и расширенной кольпоскопии.

Для проведения микробиологического исследования в соответствии с Методическими указаниями 4.2.2039-05 (2006) от каждой пациентки был произведен забор отделяемого заднего свода влагалища (ОЗСВ) за 24 ч. до операции, интраоперационно — биоптаты МУ и их ложа (лМУ). ОЗСВ забирали стерильным тампоном (Sterile Pure Viscose Swab w/Polypropylene Stick), помещали в среду (Hiculture Transport Swabs w/Alternative Thioglycollate Medium) и транспортировали в лабораторию (30–60 минут). Культуральное исследование проводили по соответствующей методике [25] с использованием питательных сред как для аэробных (MacConkey Agar, HiCrome Klebsiella Selective Agar Base, HiCrome Candida Differential Agar, HiCrome Enterococci Agar, HiCrome Aureus Agar Base, Blood Agar Base, Streptococcus Selection Agar), так и анаэробных (плотные питательные среды Bifidobacterium Agar, MRS Agar, Anaerobic Agar, Shaedler Agar, Bacteroides Bile Esculinum Agar, жидкие — Shaedler Broth и полужидкие питательные среды Блаурокка) таксонов микробиоты. Культивирование проводили в аэробных (t –37°C, 24–48 ч.) и анаэробных (AnaeroHiGas Pak, t –37°C, 48–72 ч.) условиях.

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по общепринятым методикам.

Интраоперационно проводили забор биоптатов (0,5×0,5 см) МУ, лМУ в пробирки «Eppendorf» в которых находился тиогликолевый буфер (1 мл) и в течение не более 60 минут транспортировали в лабораторию. Затем исследуемый материал гомогенизировали (Becton Picrinson Mediamachine System). Бактериологическое исследование проводили на питательных средах для аэробных и анаэробных микроорганизмов, описанных выше в соответствующих условиях культивирования. Идентификацию микроорганизмов, выделенных из биоптатов, также проводили по общепринятым методикам.

Морфологическое исследование проводили традиционным методом с приготовлением парафиновых срезов исследуемого материала (МУ, лМУ) и окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Для микроскопического исследования препаратов использовали микроскоп «Micros» (Австрия) при 300-кратном увеличении.

Статистический анализ результатов выполнен в среде статистической обработки и визуализации данных «R ver 3.2» (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Количественные характеристики микроорганизмов, верифицированных в различных локусах, представлены в виде Медиана, а также нижних и верхних квартилей (для сравнения применялся тест Краскала-Уоллиса). Критерии Пирсона χ^2 и Фишера использовали для сравнения достоверности различий. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена использован для оценки тесноты взаимосвязей между определенными признаками.

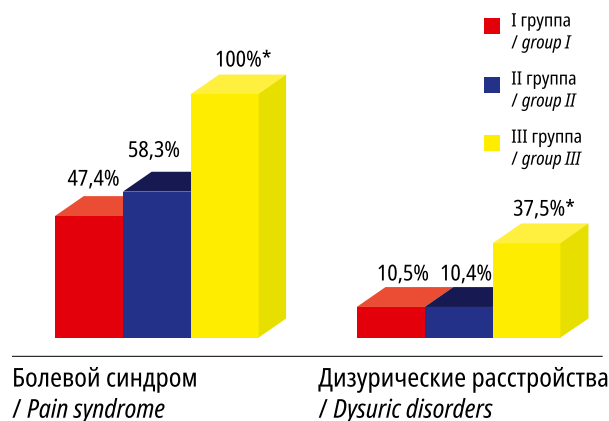
Результаты

В структуре клинических проявлений ММ доминировал болевой синдром, который чаще ($p<0,05$) регистрировали у пациенток III группы (рис. 1). В этой же группе более, чем в 1/3 случаев, выявляли дизурические расстройства ($p<0,05$).

Количество МУ у пациенток исследуемых групп колебалось от min 1 до max 22. Данный показатель в I группе в среднем составил $2,4\pm0,5$, во II — $5,2\pm0,8$, в III — $3,3\pm0,6$. Множественная ММ была верифицирована в I группе у 42,1% пациенток, во II — 70,8%, в III — 81,3%. При одиночной миоме средний размер узла составил $10,9\pm0,7$ см, при множественной — средний размер минимальных узлов $2,3\pm0,5$ см, средний размер максимальных узлов — $9,7\pm0,7$ см. Значимых отличий по времени продолжительности операций и объёму кровопотери в исследуемых группах не обнаружено ($p>0,05$).

У пациенток III группы при бактериологическом исследовании ОЗСВ основные симбионты данного биотопа (лактобациллы) отсутствовали. Во II группе частоты обнаружения ($p<0,05$) и количественные характеристики ($p>0,05$) данных микроорганизмов были ниже по сравнению с аналогичными показателями в I группе (табл. 1). Обращает внимание более узкий спектр микроорганизмов, верифицированных в ОЗСВ в III группе, с отсутствием не только лактобацилл, но и бифидобактерий, пептококков, дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

В кластере анаэробных микроорганизмов в I и II группах доминировали *Eubacterium spp.*, в III — *Peptostreptococcus spp.* У пациенток III группы значительно повышена ($p<0,05$) частота обнаружения *Bacteroides spp.* по сравнению с результатами, полученными в I и II группах. Среди аэробного компонента микробиоценоза влагалища во всех группах преобладали коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) со 100,0% выделением в III группе. В данной группе достоверно чаще ($p<0,05$) верифицировали *Streptococcus spp.* (81,3%) по сравнению с аналогичными показателями в I и II группах (42,1% и 50,0% соответственно). Дрожжеподобные грибы рода *Candida* отсутствовали во влагалищном биотопе в 3-ей группе, но их частота обнаружения была достоверно ($p<0,05$) выше в I группе. *E.coli* регистрировали только у пациенток II группы. Наиболее стабильными ассоциантами влагалищного биотопа у пациенток исследуемых групп были *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и КОС.



* $p<0,05$

Рисунок 1. Значимые отличия в клинических проявлениях миомы матки у пациенток I–III групп

Figure 1. Significant differences in the clinical manifestations of uterine fibroids in patients of groups I–III.

При анализе количественных показателей обращает на себя внимание следующее обстоятельство: у пациенток II группы было значимо повышено ($p<0,05$) среднее значение (Медиана) для *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Candida spp.*, а в III — снижено ($p<0,05$) *Corynebacterium spp.* по сравнению с аналогичными показателями в других группах

При бактериологическом исследовании МУ (размер ≥ 5 см) пациенток трёх групп отсутствие роста микроорганизмов наблюдали в 7,2% случаев, что, на наш взгляд, связано не со стерильностью данных локусов, а с отсутствием технических возможностей культивирования. Микроорганизмы из МУ выделяли в моновариантах (20,8%), а также в составе бактериальных ассоциаций — 2-х (57,1%) и 3-х (22,1%) компонентных.

Необходимо отметить, что микробиота МУ в подавляющем большинстве случаев была представлена анаэробными таксонами (рис. 2). Исключение составили *E.coli*, которые регистрировали как в МУ, так и в ОЗСВ у пациенток II группы. В I группе в исследуемом локусе

Таблица / Table 1

Микробный спектр влагалища при миоме матки у пациенток I–III групп
Microbial spectrum of the vagina with uterine myoma in patients of groups I–III

Микроорганизмы <i>Microorganisms</i>	I группа <i>I group</i>		II группа <i>II group</i>		III группа <i>III group</i>	
	Частота обнаружения <i>Detection frequency (%)</i>	Концентрация <i>Concentration (lg KOE/m)</i>	Частота обнаружения <i>Detection frequency (%)</i>	Концентрация <i>Concentration (lg KOE/m)</i>	Частота обнаружения <i>Detection frequency (%)</i>	Концентрация <i>Concentration (lg KOE/m)</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	42,1*	3,4 [3; 6]	16,7	2,5 [2; 3]	0	0
<i>Eubacterium spp.</i>	94,7	6,2 [5; 8]	91,7	5,8 [3; 8]	25,0*	5,7 [3; 8]
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	84,2	3,9 [2; 7]	66,7*	5,1* [3; 7]	75,0	4,2 [2; 8]
<i>Peptococcus spp.</i>	57,9*	5,3 [3; 7,5]	20,8	4,8 [3; 6]	0	0
<i>Propionibacterium spp.</i>	42,1*	4,1 [2; 6]	29,2	4,8 [2,5; 6]	31,3	5,2* [3; 7]
<i>Bacteroides spp.</i>	15,8	3,0 [2; 4]	4,2	6,0* [4; 7]	56,3*	3,0 [2; 4]
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10,5	2,5 [2; 3]	20,8*	2,0 [2; 3,5]	0	0
КОС	73,7	3,3 [2; 6]	70,8	2,8 [2; 4]	100,0*	2,9 [2; 5]
<i>Streptococcus spp.</i>	42,1	2,1 [2; 3]	50,0	3,5 [2; 6]	81,3*	4,0 [3; 5]
<i>Corynebacterium spp.</i>	36,8	4,0 [3; 5]	45,8	3,4 [2,5; 6,5]	31,3*	2,4* [2; 4]
<i>Candida spp.</i>	26,3*	5,2 [3,5; 7]	4,2	7,0* [6; 8]	0	0
<i>E.coli</i>	0	0	20,8	3,8 [2; 6]	0	0

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверное отличие между группами, в таблице средние значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Краскала-Уоллиса.

Note. * $p < 0.05$ — significant difference between groups, mean values are presented in the table as Median [Lower quartile; Upper quartile]; the comparison was carried out using the Kruskal-Wallis test.

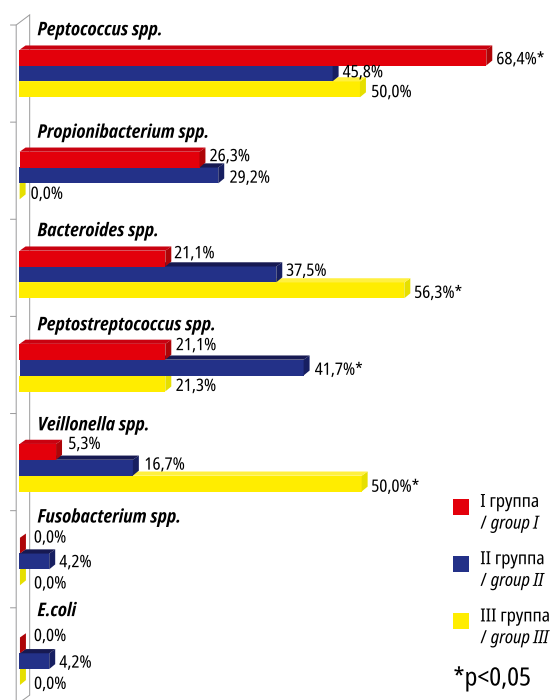


Рисунок 2. Микробные паттерны миоматозных узлов в исследуемых группах

Figure 2. Microbial patterns of myomatous nodes in the studied groups

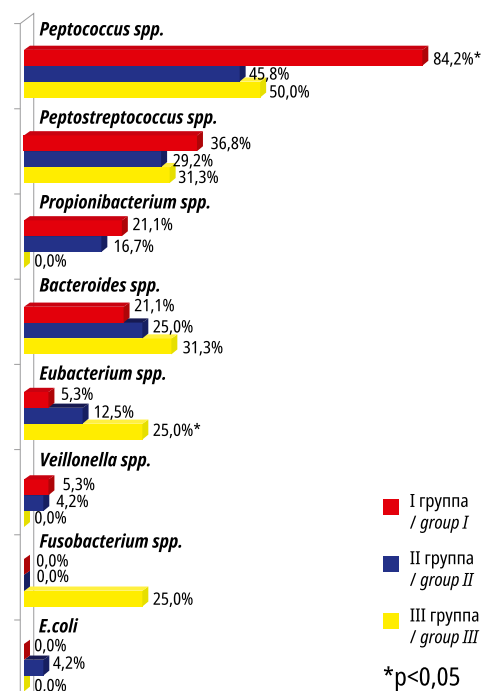


Рисунок 3. Микробиота ложа миоматозных узлов в исследуемых группах

Figure 3. Microbiota of the bed of myomatous nodes in the studied groups

доминировали *Peptococcus spp.* (68,4%), во II — *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.* (45,8% и 41,7% соответственно), в III — *Bacteroides spp.* (56,3%). *Propionibacterium spp.* отсутствовали в МУ у пациенток III группы, но их регистрировали в ОЗСВ (31,3%). *Veillonella spp.* отсутствовали в ОЗСВ в исследуемых группах, но их выделяли из МУ в I и II группах.

Количественные характеристики обсемененности МУ (Медиана) достоверно ($p > 0,05$) не различались в исследуемых группах со средним показателем ($\lg 2,0 \pm 0,5$ КОЕ/биоптат) и интерквартильным значением от 2,0 [нижний квартиль] до 3,0 [верхний квартиль].

При бактериологическом исследовании лМУ отсутствие роста микроорганизмов регистрировали в 17,7%, моноварианты — в 26,6%, 2-х компонентные бактериальные ассоциации — в 43,0%, 3-х- и более компонентные — в 12,7%. Таксономическая характеристика микроорганизмов, выделенных из лМУ была аналогична таковой для МУ, но с некоторыми вариациями частот обнаружения определенных таксонов микроорганизмов (рис. 3)

В лМУ в исследуемых группах доминировали *Peptococcus spp.* В III группе была значимо ($p < 0,05$) повышена частота обнаружения *Eubacterium spp.* по сравнению с аналогичными показателями в I и II группах и от-

Таблица / Table 2

Корреляционные связи в биотопах «влагалище – миоматозный узел», «влагалище – ложе миоматозного узла»
Correlations in biotopes «vagina – myomatous node», «vagina – bed of myomatous node»

Микроорганизмы Microorganisms	I группа I group				II группа II group				III группа III group			
	r1	p1	r1	p1	r1	p1	r1	p1	r1	p1	r1	p1
<i>E.coli</i>	-	-	-	-	0,79	<0,001	0,79	<0,001	-	-	-	-
<i>Eubacterium spp.</i>	-	-	0,86	<0,001	0,66	<0,001	0,57	<0,001	-0,34	>0,05	0,05	>0,05
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,63	<0,01	0,59	<0,01	0,4	<0,01	0,46	<0,001	-0,07	>0,05	-0,07	>0,05
<i>Peptococcus spp.</i>	0,69	<0,01	0,49	<0,05	0,28	>0,05	0,39	<0,01	-	-	-	-
<i>Propionibacterium spp.</i>	0,8	<0,001	0,62	<0,01	0,24	>0,05	0,38	<0,01	-	-	-	-
<i>Bacteroides spp.</i>	0,88	<0,001	0,41	>0,05	0,54	<0,001	0,78	<0,001	0,3	>0,05	0,71	<0,01

Примечание. r1, p1 — показатели для локуса «влагалище – миоматозный узел», r2, p2 — показатели для локуса «влагалище – ложе миоматозного узла»

Note. r1, p1 - indicators for the locus «vagina - myomatous node», r2, p2 - indicators for the locus «vagina - bed of the myomatous node»

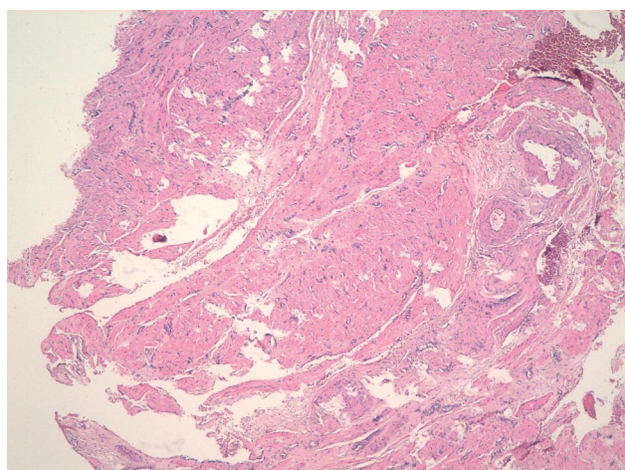


Рисунок 3. Ложе узла. Пласты мышечных волокон, расположенных в циркулярном и косом направлении.

Между мышечной тканью грубоволокнистая соединительная ткань, крупные толстостенные артерии.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув.100

Figure 3. Knot bed. Layers of muscle fibers located in the circular and oblique direction. Between the muscle tissue coarse fibrous connective tissue, large thick-walled arteries. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification 100

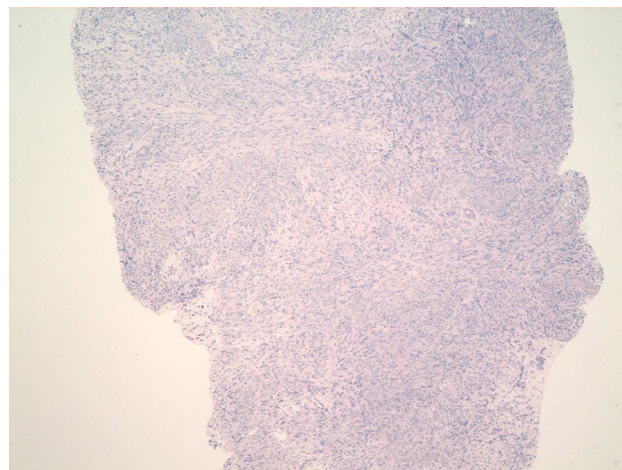


Рисунок 4. Миоматозный узел. Клеточная лейомиома. Опухоль представлена пучками разнонаправленно идущих гладкомышечных волокон. Окраска гематоксилином-эозином. Ув.100

Figure 4. Myomatous node. Cellular leiomyoma. The tumor is represented by bundles of multidirectional smooth muscle fibers. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification 100

существовали *Propionibacterium spp.* и *Veillonella spp.* *E.coli* аналогично МУ регистрировали только во II группе.

Обсемененность лМУ (Медиана) в исследуемых группах достоверно не отличалась ($p>0,05$), составив $19,4\pm 0,6$ КОЕ/биоптат.

Были изучены корреляционные связи (КС) между микроорганизмами, верифицированными в локусах «влагалище – миоматозный узел», «влагалище – ложе миоматозного узла», значимые представлены в табл. 2. Полученные КС в большинстве случаев были прямыми и только в III группе для *Eubacterium spp.* и *Peptostreptococcus spp.* — обратными, что косвенно свидетельствует о взаимосвязи исследуемых локусов. Но возникает вопрос — является ли факт обнаружения микроорганизмов в МУ и его ложе сопряженным с инфекционно-воспалительным процессом в тканях? Для ответа на этот вопрос было проведено морфологическое исследование биоптатов, которое доказало отсутствие воспалительной реакции тканей (рис. 4, рис. 5).

Необходимо отметить, что у пациенток I, II и III групп в послеоперационном периоде инфекционно-воспалительные осложнения отсутствовали.

Обсуждение

У пациенток исследуемых групп были получены разнонаправленные данные по частотам обнаружения различных таксонов микробиоты влагалища, в частности лактобацилл. Данные микроорганизмы отсутствовали у пациенток III группы, которые были в возрастном диапазоне 45–50 лет, то есть в перименопаузе, но у которых в кластере анаэробных микроорганизмов доминировали *Bacteroides spp.*, что коррелирует с данными Muhleisen A., Herbst-Kralovetz M. (2016) [26]. Несмотря на то, что лактобациллы, в подавляющем большинстве случаев, доминируют во влагалищном биотопе и выполняют ряд позитивных функций [27, 28], у пациенток с ММ I и II групп частоты их обнаружения были снижены. Вагинальная микробиота очень пластична и любое патологическое состояние, в частности ММ, меняет композиции микробных сообществ у женщин различных возрастных групп.

На сегодняшний день имеются данные о микробиоте и/или микробиоме матки, плаценты, маточных труб, яичников [29–31]. Описаны таксоны бактерий, которые преобладают при различных типах влагалищной микробиоты [27, 28]. Однако практически не изученным остается вопрос о микробиоте миоматозных узлов. Проведённое исследование лишь приоткрывает завесу над этим интригующим и интересным вопросом, ибо полученные данные свидетельствуют о нестерильности миоматозных узлов и их ложа, а также отсутствии признаков инфекционно-воспалительного процесса в данной когорте обследуемых. Но ведь сценарий развития инфекционно-воспалительных осложнений может развернуться по другому вектору, когда нормальные симбионты влагалищного биотопа, МУ, лМУ могут при определенных условиях состояться как манифестанты инфекционно-воспалительных осложнений.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на расширение когорты обследуемых различных возрастов с миомой матки, включая беременных с данной патологией. Вычлениением пациенток, если таковые будут, с различными инфекционно-воспалительными осложнениями в послеоперационном периоде и проведением всестороннего сравнительного анализа микробиоты изучаемых локусов в группах с отсутствием осложнений и наличием оных.

Выводы

У женщин с ММ различных возрастных групп выявлены разнонаправленные изменения в микробиоте влагалища.

В большинстве случаев МУ (92,8%) и его ложе (82,3%) не стерильны с доминированием анаэробных таксонов микробиоты. Выявленные значимые корреляционные связи в локусах «влагалище – миоматозный узел – ложе миоматозного узла» свидетельствуют об их взаимосвязи.

Обнаружение различных таксонов микроорганизмов в МУ и его ложе, по данным морфологических исследований, не сопряжены с наличием инфекционно-воспалительных процессов в тканях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R, Krohn MA, Hillier S, Andrews WW. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1618–21. Doi: 10.1016/s0002-9378(96)70617-8.
2. Бебнева Т.Н., Летуновская А.Б. Лактобактерии и эстриол в коррекции биоценоза влагалища. *Фарматека.* 2010;(9):24–28. eLIBRARY ID: 15192731
3. Климанов А.Ю. Особенности органосохраняющего хирургического лечения миомы матки лапароскопическим доступом у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара. 2012. – 24 с.
4. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012;4(132):132ra52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.

REFERENCES

1. Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R, Krohn MA, Hillier S, Andrews WW. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1618–21. Doi: 10.1016/s0002-9378(96)70617-8.
2. Bebnova T.N., Letunovskaya A.B. Lactobacillus and estriol in maintenance of vaginal biocenosis. *Farimateka.* 2010;(9):24–28. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15192731
3. Klimanov A. Yu. Features of organ-preserving surgical treatment of uterine fibroids by laparoscopic access in women of reproductive age: Abstract of the thesis. dis. ... Candidate of Medical Sciences. Samara. 2012. – 24 p. (In Russ.)
4. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012;4(132):132ra52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.

5. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res.* 2012;160(4):267-82. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.02.008.
6. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Сапрыкина Л.В. *Миома матки*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
7. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М., Нариманова М.Р. Миома матки: альтернативные методы лечения. *Проблемы репродукции*. 2018; 24; 2:83-87. DOI: 10.17116/repro201824283-87
8. Yu O, Scholes D, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. A US population-based study of uterine fibroid diagnosis incidence, trends, and prevalence: 2005 through 2014. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(6):591.e1-591.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.09.039.
9. Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Полякова И.С., Чурносоев М.И. Роль генов факторов роста в развитии миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:104-110. DOI: 10.18565/aig.2021.4.104-110
10. Mäkinen N, Heinonen HR, Moore S, Tomlinson IP, van der Spuy ZM, Aaltonen LA. MED12 exon 2 mutations are common in uterine leiomyomas from South African patients. *Oncotarget.* 2011;2(12):966-9. DOI: 10.18632/oncotarget.370.
11. Самсонов А.Е., Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Терехина Л.А. Особенности влияния миомы матки на течение беременности. *Таврический медицинский вестник*. 2013;16:2(1):205-207. eLIBRARY ID:22807263
12. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. *Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень*. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2014.
13. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, D'Alonzo M, Lo Monte G, Marci R. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:285-92. DOI: 10.2147/DDDT.S54565.
14. Киселев В.И., Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Есенева Ф.М., Полозников А.А., и др. Особенности ДНК-метилирования при миоме матки. *Молекулярная медицина*. 2017;15(3):45-50. eLIBRARY ID:29328837
15. Mas A, Tarazona M, Dasí Carrasco J, Estaca G, Cristóbal I, Monleón J. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int J Womens Health.* 2017;9:607-617. DOI: 10.2147/IJWH.S138982.
16. Боричева Д.А., Мацарская М.Д., Шеповалова Н.С. Миома матки как следствие гормонального дисбаланса. *Синергия Наук*. 2018;20:650-663. eLIBRARY ID:32484393
17. Воскресенский С.Л., Грудницкая Е.Н., Тесакова М.Л., Невышинец Л.М., Шорох И.Г., Куницкая О.А. Клинические и гормональные изменения при миоме матки в репродуктивном возрасте. *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. 2018;8(2):155-162. eLIBRARY ID:32792719
18. Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Полякова И.С., Чурносоев М.И. Вовлеченность полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитие миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2020;3:127-132. DOI: 10.18565/aig.2020.3.127-132
5. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res.* 2012;160(4):267-82. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.02.008.
6. Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Saprykina L.V. *Uterine fibroids*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)
7. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Ibragimova D.M., Narimanova M.R. Uterine fibroids: alternative treatments. *Reproduction problems.* 2018;24;2:83-87. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro201824283-87
8. Yu O, Scholes D, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. A US population-based study of uterine fibroid diagnosis incidence, trends, and prevalence: 2005 through 2014. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(6):591.e1-591.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.09.039.
9. Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Polyakova I.S., Churnosov M.I. The role of growth factor genes in the development of uterine fibroids in combination with endometrial hyperplasia. *Obstetrics and gynecology.* 2021; 4:104 - 110. (In Russ.) DOI: 10.18565/aig.2021.4.104-110
10. Mäkinen N, Heinonen HR, Moore S, Tomlinson IP, van der Spuy ZM, Aaltonen LA. MED12 exon 2 mutations are common in uterine leiomyomas from South African patients. *Oncotarget.* 2011;2(12):966-9. DOI: 10.18632/oncotarget.370.
11. Samsonov A.E., Rymashevsky A.N., Volkov A.E., Terekhina L.A. Features of the effect of uterine fibroids on the course of pregnancy. *Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2013; 16:2(1):205-207. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22807263
12. Radzinsky V.E., Totchiev G.F. *Uterine fibroids: a course on organ preservation. News bulletin.* Moscow: Editorial staff of Status Praesens; 2014. (In Russ.)
13. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, D'Alonzo M, Lo Monte G, Marci R. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:285-92. DOI: 10.2147/DDDT.S54565.
14. Kiselev V.I., Radzinsky V.E., Shalaev O.N., Eseneeva F.M., Poloznikov A.A., et al. Characteristics of DNA-methylation in uterine fibroids. *Molecular medicine.* 2017;15(3):45-50. (In Russ.) eLIBRARY ID:29328837
15. Mas A, Tarazona M, Dasí Carrasco J, Estaca G, Cristóbal I, Monleón J. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int J Womens Health.* 2017;9:607-617. DOI: 10.2147/IJWH.S138982.
16. Boricheva D.A., Matsarskaya M.D., Shepvalova N.S. Uterine fibroids as a consequence of hormonal imbalance. *Synergy of Sciences.* 2018;20:650-663. (In Russ.) eLIBRARY ID:32484393
17. Voskresenskiy S., Grudnitskaya E., Tesakova M., Nebyshinec L., Shoroch I., Kunickaya O. Clinical and hormonal changes in uterine fibroid in a reproductive age. *Reproductive health Eastern Europe.* 2018;8(2):155-162. (In Russ.) eLIBRARY ID:32792719
18. Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Polyakova I.S., Churnosov M.I. Involvement of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms in the development of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology.* 2020;3:127-132. (In Russ.) DOI: 10.18565/aig.2020.3.127-132

19. Ярмолинская М.И., Поленов Н.И., Куница В.В. Миома матки — роль сигнальных путей в патогенезе заболевания (обзор литературы). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(5):113-124. DOI: 10.17816/JOWD695113-124
20. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:13-24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015.
21. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol*. 2001;153(1):11-9. DOI: 10.1093/aje/153.1.11.
22. Sośnik H, Jeleń M, Kosiński M, Sośnik K. Research on genesis of adipocytic metaplasia in uterine fibroids. *Pol J Pathol*. 2015;66(4):403-9. DOI: 10.5114/pjp.2015.57254.
23. Тихомиров А.Л., Гришин Г.П., Лубнин Д.М., Зинин Д.С., Кочарян А.А. Современное органосохраняющее лечение миомы матки. *Consilium medicum*. 2013;10(6):19–23. eLIBRARY ID: 20267593
24. Табарина Е.П., Потатуркина-Нестерова Н.И. Ассоциация миомы матки с инфицированностью уреоплазмой. *Казанский медицинский журнал*. 2009; 90(3):408-411. eLIBRARY ID: 12906435
25. Меньшиков В.В. *Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие*. Т. 3. М.: Лабора; 2009.
26. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
27. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2018;110(3):327-336. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
28. Peelen MJ, Luef BM, Lamont RF, de Milliano I, Jensen JS, et al. The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. *Placenta*. 2019;79:30-39. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.011.
29. Godha K, Tucker KM, Biehl C, Archer DF, Mirkin S. Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(6):451-455. DOI: 10.1080/09513590.2017.1407753.
30. Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3405. DOI: 10.3390/ijms20143405.
31. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р., Морозова О.Н. Исследование микробиоты урогенитального тракта и кишечника у женщин с III-IV стадиями эндометриоза яичников. *Пермский медицинский журнал*. 2020;37(1):14-21. DOI: 10.17816/pmj37114-21
19. armolinskaya M.I., Polenov N.I., Kunitsa V.V. Uterine fibroids: the role of signaling pathways in the pathogenesis. A literature review. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2020;69(5):113-124. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD695113-124
20. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:13-24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015.
21. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol*. 2001;153(1):11-9. DOI: 10.1093/aje/153.1.11.
22. Sośnik H, Jeleń M, Kosiński M, Sośnik K. Research on genesis of adipocytic metaplasia in uterine fibroids. *Pol J Pathol*. 2015;66(4):403-9. DOI: 10.5114/pjp.2015.57254.
23. Tikhomirov A.L., Grishin G.P., Lubnin D.M., Zinin D.S., Kocharyan A.A. Modern organ-preserving treatment of uterine fibroids. *Consilium medicum*. 2013;10(6):19–23. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20267593
24. Tabarina E.P., Potaturkina-Nesterova N.I. The association of hystero myoma with ureoplasm infection. *Kazan Medical Journal*. 2009; 90(3):408-411. (In Russ.). eLIBRARY ID: 12906435
25. Menshikov V.V. *Methods of clinical laboratory research: Reference manual*. T. 3. Moscow: Labora; 2009. (In Russ.)
26. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
27. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2018;110(3):327-336. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
28. Peelen MJ, Luef BM, Lamont RF, de Milliano I, Jensen JS, et al. The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. *Placenta*. 2019;79:30-39. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.011.
29. Godha K, Tucker KM, Biehl C, Archer DF, Mirkin S. Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(6):451-455. DOI: 10.1080/09513590.2017.1407753.
30. Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3405. DOI: 10.3390/ijms20143405.
31. Kalinkina O.B., Tezikov Y.V., Lipatov I.S., Aravina O.R., Morozova O.N. Study of urogenital tract and gut microbiota in women with stage III and IV ovarian endometriosis. *Perm Medical Journal*. 2020;37(1):14-21. (In Russ.). DOI: 10.17816/pmj37114-21

Информация об авторах

Никитина Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, sefontaine@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7253-5619>

Набока Юлия Лазаревна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, nagu22@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>

Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, rymashevskyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Рымашевский Михаил Александрович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, mikhaile.rymashevskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4547-4459>

Гудима Ирина Александровна, д.м.н., доц., профессор кафедры микробиологии и вирусологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, naguirina22@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>

Свирава Этери Гонериевна, к. м. н., ассистент кафедры микробиологии и вирусологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, Svirava@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0986-0608>

Вклад авторов:

Набока Ю. Л. — дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Рымашевский А. Н. — редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Никитина Е. С. — поиск литературных источников, обработка информации, написание текста;

Рымашевский М. А. — поиск литературных источников, обработка информации;

Гудима И. А. — редактирование текста и утверждение финального варианта статьи.

Свирава Э. Г. — анализ полученных результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Ekaterina S. Nikitina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, sefontaine@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7253-5619>

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of microbiology and virology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, nagu22@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>

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, rymashevskyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Mikhail A. Rymashevsky, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, mikhaile.rymashevskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4547-4459>

Irina A. Gudima, Dr. Sci. (Med.), associate professor, professor of the Department of microbiology and virology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, naguirina22@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>

Eteri G. Svirava, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Microbiology and Virology Department No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Svirava@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0986-0608>

Authors' contribution:

Naboka Y. L. — design, writing, editing the text and approval of the final version of the article;

Rymashevsky A. N. — editing the text and approval of the final version of the article;

Nikitina E. S. — search for literature, information processing, text writing;

Rymashevsky M. A. — search for literature, information processing;

Gudima I. A. — editing the text and approval of the final version of the article.

Svirava E. G. — analysis of the results obtained.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 27.03.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 11.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 11.05.2022

Оригинальная статья

УДК 314.335.044

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-13-2-59-71>

Исследование структуры бесплодия и исходов программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста

К.В. Урюпина¹, И.И. Куценко¹, Е.И. Кравцова¹, И.Н. Лукошкина¹, О.В. Томина¹, Л.В. Каушанская²¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, РоссияАвтор, ответственный за переписку: Кристина Владимировна Урюпина, dddd.jjjj@bk.ru

Аннотация. Цель: сравнительное изучение структуры бесплодия и исходов программ ВРТ среди пациенток разных возрастных групп. **Материалы и методы:** изучены истории болезни 180 пациенток с бесплодием: I группа ≥ 35 лет; II группа < 35 лет. Проведены лабораторные и иммуногистохимические исследования, оценены исходы ВРТ. **Результаты:** в I группе определялся укороченный менструальный цикл по сравнению со II группой ($27,15 \pm 3,39$ дней vs $29,57 \pm 2,38$ дней, $p=0,001$). Также в I группе чаще обнаруживались воспалительные заболевания ($p=0,05$), односторонняя тубэктомия в анамнезе ($p=0,019$); повышенные уровни ФСГ ($9,73 \pm 2,43$ vs $8,74 \pm 2,50$), снижение концентрации ЛГ, прогестерона, АМГ ($p<0,05$). В клетках аспирата полости матки у пациенток I группы отмечалось повышенное содержание рецепторов к прогестерону и сниженная концентрация рецепторов к эстрогену ($p<0,05$). У пациенток I группы получали меньшее количество ооцитов ($8,34 \pm 3,51$ vs $10,78 \pm 4,37$) и качественных эмбрионов к 5-му дню культивирования ($82,7\%$ vs $87,97\%$; $p<0,05$). Количество беременностей в I и II группах — 22,22% и 36,67% соответственно, живорождений — 14,44% и 27,78% ($p<0,05$). У родивших пациенток наблюдались повышенный уровень прогестерона, большая толщина эндометрия, большее количество ооцитов при трансвагинальной пункции и качественных эмбрионов. **Заключение:** факторами, снижающими фертильность, служили генитальная патология, угнетение функции яичников, истощение фолликулярного резерва. Меньшее количество живорождений сопряжено с дефектами эмбрионального и имплантационного факторов.

Ключевые слова: бесплодие, ВРТ, эндометрий, ооциты, беременность**Финансирование.** финансирование работы осуществлялось на средства акушерско-гинекологической клиники репродукции «Эмбрио» (г. Сочи)**Для цитирования:** Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Лукошкина И.Н., Томина О.В., Каушанская Л.В. Исследование структуры бесплодия и исходов программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):59-71. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-59-71.

Investigation of the infertility structure and outcomes of ART programs in patients of late reproductive age

K.V. Uryupina¹, I.I. Kutsenko¹, E.I. Kravtsova¹, I.N. Lukoshkina¹, O.V. Tomina¹, L.V. Kaushanskaya²¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, RussiaCorresponding author: Kristina V. Uryupina, dddd.jjjj@bk.ru

Abstract. Purpose: comparative study of the structure of infertility and outcomes of ART programs among patients of different age groups. **Materials and methods:** the case histories of 180 patients with infertility were studied: Group I ≥ 35 years old; Group II < 35 years old. Laboratory and immunohistochemical studies were carried out, and the outcomes of ART were assessed. **Results:** in group I, a shortened menstrual cycle was determined in comparison with group II ($27,15 \pm 3,39$ days vs $29,57 \pm 2,38$ days, $p = 0,001$). Also, in group I, the following were more often found: inflammatory diseases ($p = 0,05$); history of unilateral tubectomy ($p = 0,019$); increased FSH levels ($9,73 \pm 2,43$ vs $8,74 \pm 2,50$); decrease in the concentration of LH, progesterone, AMH ($p < 0,05$). In the cells of the aspirate of the uterine cavity in patients of group I, there was an increased content of progesterone receptors and a decreased concentration of estrogen receptors ($p < 0,05$). Patients of group I received a smaller number of oocytes ($8,34 \pm 3,51$ vs $10,78 \pm 4,37$) and quality embryos by the 5th day of cultivation ($82,7\%$ vs $87,97\%$; $p < 0,05$). The number of pregnancies in groups I and II was 22,22% and 36,67%, respectively, and live births – 14,44% and 27,78% ($p < 0,05$). Patients who gave birth had increased progesterone levels, greater endometrial thickness, more oocytes with transvaginal puncture, and high-quality embryos. **Conclusion:** the factors that reduce fertility were: genital pathology, inhibition of ovarian function, depletion of the follicular reserve. Fewer live births are associated with defects in embryonic and implantation factors.

Keywords: infertility, ART, endometrium, oocytes, pregnancy**Financing:** funding for the work was carried out at the expense of the obstetric and gynecological clinic for reproduction «Embryo» (Sochi).

© К.В. Урюпина, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, И.Н. Лукошкина, О.В. Томина, Л.В. Каушанская, 2022

For citation: Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Lukoshkina I.N., Tomina O.V., Kaushanskaya L.V. Investigation of the infertility structure and outcomes of ART programs in patients of late reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):59-71. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-59-71.

Введение

Тенденцией последних десятилетий стало отодвигание деторождения на более поздний период времени [1], что порождает ряд проблем, связанных с прогрессирующим возрастным нарушением фертильности. Одной из причин данного явления может служить естественное уменьшение фолликулярного резерва, сопровождающегося снижением продукции антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, повышением концентрации ФСГ в фолликулиновую фазу [2, 3]. Тем не менее, прогностическое значение указанных гормонов в отношении бесплодия не всегда подтверждается. Изучена связь маркеров овариального резерва (АМГ, ФСГ, ингибин В) с фертильностью пациенток в возрасте 30–44 лет, при этом не было выявлено связи между уменьшением резерва яичников и снижением фертильности [4]. В другом исследовании подтверждается прямая корреляционная связь между количеством антральных фолликулов, полученных стимулированием в длинном протоколе, с частотой клинической беременности: у женщин с 1–8 антральных фолликулов беременность наступала в 28,25% случаев, а при количестве антральных фолликулов >18 беременностей диагностировали у 40,13% женщин [5].

Также одной из причин нарушения фертильности в старшем репродуктивном возрасте является отягощенный гинекологический анамнез. Инфекционные процессы и хронический эндометрит, несомненно, служат факторами риска бесплодия. Так, у 45% бесплодных пациенток в анамнезе был хронический эндометрит. К другим факторам риска относят повышенный индекс массы тела, стресс, курение обоих супругов [6]. У пациенток с эндометриозом вероятность зачатия даже с использованием ЭКО значительно снижается [7]. Наблюдающаяся при эндометриозе дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и воспалительная реакция, индуцированная эктопическими очагами эндометрия, формирует неблагоприятную микросреду фолликулов, что в конечном итоге снижает компетентность ооцитов и восприимчивость эндометрия [8]. Гиперпластические процессы эндометрия, внутриматочные спайки, подслизистые и интрамуральные миоматозные узлы и аденомиоз значительно осложняют имплантацию зародыша [9]. Онкологическая патология и связанная с ней терапия могут стать причиной снижения фертильности [10].

В значительном ряде случаев при сознательном откладывании беременности преодолеть возрастное снижение фертильности помогают вспомогательные репродуктивные технологии (BPT) и криоконсервация ооцитов. Однако даже в этом случае вероятность успеха значительно снижена по сравнению с пациентками в более молодых возрастных группах [11]. Перечисленные выше факты подчеркивают актуальность всестороннего изучения причин бесплодия у пациенток старшего репродуктивного возраста с целью повышения эффективности программ BPT у данного контингента.

Цель исследования — сравнительное изучение структуры бесплодия и исходов программ BPT среди пациенток разных возрастных групп.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе акушерско-гинекологической клиники репродукции «Эмбрио» (Сочи). Все участницы исследования (n=180) дали информированное согласие на исследование и публикацию его результатов.

Критерии включения в исследование — возраст 25–48 лет, продолжительность бесплодия не менее 3 лет, фертильная или субфертильная сперма супруга, нормальный кариотип у обоих супругов, сохраненный менструальный цикл, отсутствие тяжелой соматической и онкологической патологии.

Изучены данные клинических и лабораторных и инструментальных методов, исследования в том числе содержание половых гормонов, уровень антимюллерова гормона (АМГ), маркеры инфекционных агентов, УЗИ малого таза, иммуногистохимическое исследование аспирата полости матки (пайпель-биопсия) с определением прогестероновых (PR) и эстрогеновых (ER) рецепторов, плазматических клеток, НК-клеток, LIF, оценка оогенеза и эмбриогенеза и анализ исходов процедур BPT.

Когорта пациенток была разделена на две равные возрастные группы. I группа — ≥35 лет (38,78±3,31 лет), 90 человек, II группа — моложе 35 лет (29,5±2,60 лет), 90 человек. В дальнейшем в зависимости от примененного протокола BPT произведено разделение на подгруппы. Короткую схему (с использованием антагонистов гонадотропин-релизинггормона, ант-ГнРГ) получали 45 пациенток в I группе (IA) и 48 — во II (IIA). Длинную схему (назначали агонисты гонадотропин-релизинггормона аГнРГ) получали 45 пациенток в I группе (IB) и 42 — во II (IIB).

Статистический анализ данных выполняли в программе SPSS. Разницу в значениях категориальных переменных оценивали посредством таблиц сопряженности с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. При оценке непрерывных переменных в случае нормального распределения применяли Т-критерий Стьюдента, для непараметрических данных — U-критерий Манна-Уитни. Пороговым значением значимости считали $p=0,05$.

Результаты

Продолжительность бесплодия для всей когорты составила 6,77±3,92 года. В I группе — 9,02±4,51 года, во II — 4,51±1,74 года ($p<0,05$), что представляется закономерным следствием возрастных различий между группами. Внутри каждой группы продолжительность бесплодия по подгруппам (в зависимости от протокола стимуляции) достоверно не различалась.

Возраст менархе статистически не различался между группами и составил 13,58±1,6 лет в I группе и

13,43±1,64 лет — во II. Длительность менструального цикла — в среднем 28,36±3,16 дней. Между группами наблюдались существенные различия в его продолжительности. Более короткая продолжительность менструального цикла наблюдалась среди пациенток в I группе ($p=0,001$), что может быть связано как с накопившейся с возрастом патологией, так и с падением продукции прогестерона желтым телом во второй фазе менструального цикла. Внутри каждой группы достоверных различий не наблюдалось, что подтверждает групповую однородность.

Между двумя возрастными группами выявлены достоверные различия ($p<0,05$) по частоте обнаружения первичного и вторичного бесплодия: в I группе вторичное бесплодие было диагностировано у 51 пациенток из 90, а во II — у 11 из 90. Вероятным объяснением такого распределения служит то, что частота патологии, приводящая к бесплодию, повышается с возрастом и пациентки в I группе могли быть ранее фертильными. Трубно-перитонеальный фактор бесплодия у пациенток I группы обнаруживался чаще, чем во II ($p=0,063$).

Такое распределение, вероятно, объясняется возрастным аккумулярованием воспалительной патологии, которая может нарушать проходимость маточных труб. Для уточнения этого аспекта сравнили частоту генитальной патологии в обеих группах.

В I группе достоверно чаще наблюдалась реализация наследственных нарушений свертывания, препятствующих зачатию и беременности (36,6% vs 11,1%, $p=0,001$). Анализ частоты экстрагенитальной патологии не обнаружил статистически достоверной разницы между группами ($p>0,05$).

Итоговое число оперативных вмешательств у пациенток I группы было статистически значимо выше ($p=0,009$). Наиболее часто выполнялась односторонняя тубэктомия ($p=0,019$), что, вероятно, свидетельствует о наличии исходного провоспалительного фона.

Средние показатели гормонального профиля всех пациенток находились в пределах нормальных референсных интервалов. Однако наблюдалось статистически значимое возрастание уровня ФСГ у пациенток I группы, составившее 9,73±2,43 пг/мл против 8,74±2,50 пг/мл во II группе ($p=0,008$). Повышение уровня ФСГ может быть маркером тенденции к уменьшению фолликулярного резерва, что наблюдается у пациенток старших возрастных групп. Пониженные значения ЛГ в I группе 7,05±2,4 пг/мл против 8,01±2,1 у пациенток II группы, ($p=0,011$) могут свидетельствовать о недостаточной стимуляции яичников со стороны гипофиза. Недостаток ЛГ или несвоевременный пик его концентрации может быть причиной неудач ВРТ. Выбранная схема прегравидарной подготовки достоверно не влияла на содержание ЛГ и ФСГ. Повышенные уровни пролактина могут замедлять созревание яйцеклеток и приводить к ановуляции, однако в когорте этот показатель в основном был в пределах нормальных значений (86-650 МЕ/л). Концентрация пролактина между группами и в зависимости от схем прегравидарной подготовки практически не

отличалась и составила 193,57±60,46 пг/мл в I группе и 208,22±96,88 пг/мл во II группе, $p>0,05$. Уровень эстрадиола в периферической крови между возрастными группами и внутри групп статистически значимо не различался, составив 299,22±145,79 пг/мл в I группе и 287,64±142,75 пг/мл — во II ($p>0,05$). Концентрация прогестерона в I группе составила (29,03±17,95 пг/мл) и была достоверно ниже ($p<0,05$), чем во II группе (34,77±17,24), что на фоне сохраняющегося уровня эстрадиола свидетельствует об относительной гиперэстрогемии у пациенток старшего репродуктивного возраста.

Антимюллеров гормон (АМГ) наряду с фолликулярным резервом и возрастом пациенток служит предиктором наступления беременности. В целом для когорты средний уровень АМГ равнялся 3,13±1,93 нг/мл, были выявлены достоверные различия между двумя группами. Пониженное значение АМГ у пациенток I группы (2,78±1,92 пг/мл) по сравнению с 3,48±1,89 пг/мл (II группа) может указывать на нарушение процесса созревания фолликулов, что в свою очередь снижает вероятность наступления беременности.

Измеренная при УЗ-исследовании толщина эндометрия в когорте в среднем равнялась 7,78±2,45 мм: 7,50±2,21 мм для I группы, 8,06±2,66 мм ($p=0,125$) — для II. Снижение толщины эндометрия в старшей возрастной группе подтверждает предположение о недостаточности пролиферативной фазы, что дополняется показанным выше снижением уровнем прогестерона в старшей группе. Снижение овариального резерва (определяемого по числу зрелых фолликулов на УЗИ) наблюдалось у 30 (33%) пациенток ≥35 лет и только у 3 (3,3%) пациенток до 35 лет ($p<0,05$), поскольку с возрастом пул фолликулярных клеток уменьшается.

При проведении пайпель-биопсии на 19–21 дни менструального цикла в I группе выявлены статистически значимо пониженные концентрации ER и повышенные концентрации PR в железистом эпителии и в стромальных клетках эндометрия по сравнению с аналогичными показателями во II группе. В крови пациенток I группы определяли немного более высокие уровни эстрогена и достоверно сниженные значения прогестерона по сравнению с концентрацией этих гормонов у пациенток второй группы. Повышенная концентрация рецепторов к прогестерону может быть компенсаторной реакцией на снижение его концентрации у пациенток ≥35 лет (табл. 1).

В представленной ниже таблице показано содержание остальных маркеров эндометрия (табл. 2).

Достоверных различий по большинству указанных показателей не наблюдалось. Уровень значимости, приближающийся к пороговому ($p=0,073$), определялся для уровня CD56 (NK-клетки), повышенное число которых свидетельствует о напряжении клеточного иммунитета преимущественно у пациенток во II группе. Повышение уровня NK-клеток сопряжено с бесплодием [12]. У пациенток I группы был статистически значимо снижен LIF как в железистом эпителии, так и в клетках стромы, что свидетельствует о сниженной способности эндометрия к имплантации.

Таблица / Table 1

Концентрация (в баллах) эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в железистом эпителии и стромальных клетках эндометрия
Concentration (in points) of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the glandular epithelium and stromal cells of the endometrium

Рецепторы и их локализация <i>Receptors and their localization</i>	I группа <i>I group</i>	II группа <i>II group</i>	Вся когорта <i>All cohort</i>	P
ER в клетках железистого эпителия <i>ER in the cells of the glandular epithelium</i>	112,12± 40,96	124,92± 41,39	118,52± 41,56	0,038
ER в клетках стромы <i>ER in stromal cells</i>	121,72± 27,67	132,68± 30,30	127,2± 29,45	0,012
PR в клетках железистого эпителия <i>PR in the cells of the glandular epithelium</i>	174,23± 30,23	160± 30,05	167,52± 30,80	0,003
PR в клетках стромы <i>PR in stromal cells</i>	163,49± 30,57	138,96± 33,35	151,22± 34,19	0,001

Примечание. Жирным шрифтом отмечены достоверные различия (p<0,05)

Note. Significant differences are marked in bold (p <0,05)

Таблица / Table 2

Маркеры бесплодия в эндометрии (в количестве клеток в поле зрения, экспрессирующих данный маркер)
Infertility markers in the endometrium (in the number of cells in the visual field expressing this marker)

Маркеры и их локализация <i>Markers and their localization</i>	I группа <i>I group</i>	II группа <i>II group</i>	P
HLA-DR (MHC II)	18,23± 8,81	19,91± 8,40	0,217
CD56 (NK-клетки) <i>CD56 (NK-cells)</i>	12,96± 5,03	14,34± 5,26	0,073
CD138 (плазмциты) <i>CD138 (plasma cells)</i>	2,07± 1,39	2,02± 0,76	0,837
LIF в железистом эпителии, % <i>LIF in the glandular epithelium, %</i>	22± 7,59	26,1± 5,86	0,003
LIF в клетках стромы, % <i>LIF in stromal cells, %</i>	21,3± 5,96	26,1± 3,00	0,003

Примечание. Жирным шрифтом отмечены достоверные различия (p<0,05)

Note. Significant differences are marked in bold (p <0,05)

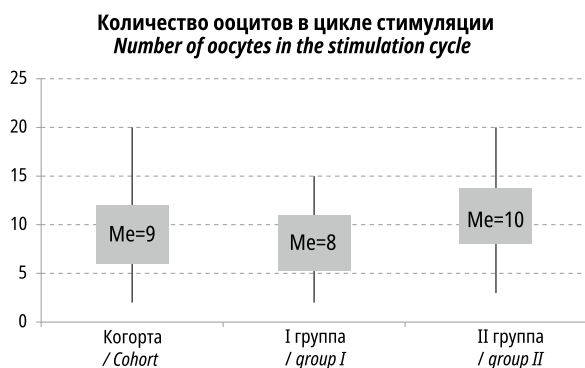


Рисунок 1. Количество ооцитов, полученных в цикле стимуляции овуляции (прямоугольник охватывает 25–75% персентили, верхние и нижние полюсы диаграмм отражают максимальные и минимальные значения)

Figure 1. The number of oocytes obtained in the ovulation stimulation cycle (the rectangle covers 25–75% of the percentile, the upper and lower poles of the diagrams reflect the maximum and minimum values)

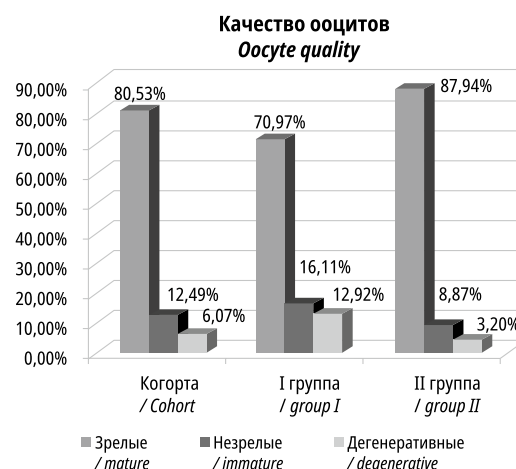


Рисунок 2. Число зрелых, незрелых и дегенеративных ооцитов

Figure 2. The number of mature, immature and degenerative oocytes

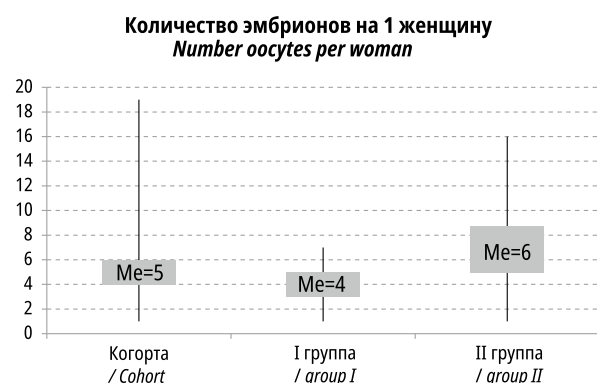


Рисунок 3. Количество оплодотворенных яйцеклеток на 1 пациентку

Figure 3. Number of fertilized eggs per woman

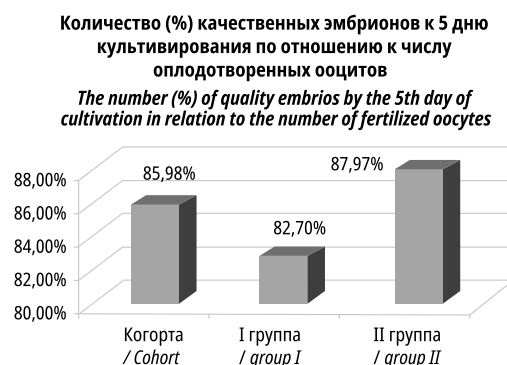


Рисунок 4. Отношение числа эмбрионов хорошего качества по отношению к числу оплодотворенных ооцитов

Figure 4. The ratio of the number of good quality embryos to the number of fertilized oocytes

Таблица / Table 3

Маркеры бесплодия в эндометрии (в количестве клеток в поле зрения, экспрессирующих данный маркер)
Infertility markers in the endometrium (in the number of cells in the visual field expressing this marker)

Показатели Indicators	IA	IB IB	IIA	IIБ IIB
Общее количество Total amount	186	184	333	274
Средн±SD Average±SD	4,13±1,42	4,09±1,46	6,94±3,08	6,52±2,75
Медиана Median	4	4	6	6
25%-персентиль 25%-persentile	3	3	5	4,25
75%-персентиль 75%-persentile	5	5	9	8
Min	1	1	1	1
Max	6	7	16	12
Значимость Significance	P=0,607		P=0,636	

Примечание. r1, p1 — показатели для локуса «влагалище – миоматозный узел», r2, p2 — показатели для локуса «влагалище – ложе миоматозного узла»

Note. r1, p1 - indicators for the locus «vagina - myomatous node», r2, p2 - indicators for the locus «vagina - bed of the myomatous node»

В результате проведения 180 циклов стимуляции овуляции было получено 1721 ооцит: 751 в I группе, 970 – во II. В I группе количество полученных ооцитов было достоверно меньше, составив $8,34 \pm 3,51$ против $10,78 \pm 4,37$ ооцита на одну индукцию во II группе ($p < 0,001$), медианные значения составили 8 и 10 ооцитов на 1 пациентку соответственно (рис. 1).

Вероятным объяснением меньшего числа ооцитов в старшей возрастной группе является снижение овариального резерва, что согласуется с пониженным числом антральных фолликулов, о чем было сказано ранее.

Из 1721 ооцита, полученного в ходе индукции овуляции зрелыми и качественными, были признаны 1386 ооцита (80,5% от всех полученных), остальные были незрелыми

(12,5%) или дегенеративными (7%) (рис. 2). Количество зрелых ооцитов в I группе составило 533, 853 — во II.

Снижение числа зрелых ооцитов в I группе может быть следствием недостаточной стимуляции со стороны гипофиза и возрастного угасания функции яичников. Для процедур ВРТ использовали зрелые ооциты хорошего качества.

1386 ооцитов было оплодотворено, из них было получено только 977 (70,5%) эмбрионов хорошего и удовлетворительного качества.

У пациенток 35 лет и старше число ооцитов, подходящих для оплодотворения, было ниже ($4,11 \pm 1,43$ против $6,74 \pm 2,92$), чем во II группе ($p < 0,001$). Медианные значения также существенно различались (рис. 3).

Таблица / Table 4

Оценка качества эмбрионов по Гарднеру
Assessment of the quality of embryos according to Gardner

Количество эмбрионов <i>Number of embryos</i>	Вся когорта <i>All cohort</i>	I группа <i>I group</i>	II группа <i>II group</i>
Общее количество <i>Total amount</i>	840	306	534
Средн±SD <i>Average±SD</i>	4,51±1,05	4,32±0,98	4,69±1,09
Медиана <i>Median</i>	5	4	5
25%-персентиль <i>25%-persentile</i>	4	4	4
75%-персентиль <i>75%-persentile</i>	5	5	6
Min	3	3	3
Max	6	6	6
Значимость <i>Significance</i>		p=0,018	

Примечание. Жирным шрифтом отмечены достоверные различия ($p<0,05$)

Note. Significant differences are marked in bold ($p < 0,05$)

Таблица / Table 5

Различие по частоте наступления беременности в зависимости от возраста (группы) и протокола стимуляции
(подгруппы)

Difference in pregnancy rate depending on age (group) and stimulation protocol (subgroup)

	Когорта, % (n) <i>Cohort, % (n)</i>			
Частота <i>Frequency</i>	29,43% (53)			
Группы <i>Groups</i>	I (≥35 лет) <i>I (≥35 years old)</i>		II (<35 лет) <i>II (<35 years old)</i>	
Частота <i>Frequency</i>	22,22% (20)		36,67% (33)	
P (Хи-кв.) <i>P (Chi-square)</i>	p=0,034			
Подгруппы <i>Subgroups</i>	IA	IB <i>IB</i>	IIA	IIB <i>IIB</i>
Частота <i>Frequency</i>	10% (9)	12,22% (11)	22,22% (20)	14,44% (13)
P (Хи-кв.) <i>P (Chi-square)</i>	p=0,612		p=0,293	

Примечание. Жирным шрифтом отмечены достоверные различия ($p<0,05$)

Note. Significant differences are marked in bold ($p < 0,05$)

Различия в протоколах прегравидарной подготовки не проводили к достоверным различиям в числе полученных эмбрионов (табл. 3).

Таким образом, до момента оплодотворения яйцеклеток не удалось выявить существенных различий, обусловленных протоколом стимуляции. Основные различия наблюдались только между разными возрастными группами.

На 3-и и 5-е сутки после оплодотворения проводилась ревизия качества эмбрионов (выполнялась эмбриологом). Окончательную оценку по Гарднеру проводили на 5-й день (табл. 4). Некачественные эмбрионы утилизировались.

Статистический анализ данных выявил существенное снижение качества эмбрионов ($p=0,018$) у пациенток I группы в старшем репродуктивном возрасте.

Таблица / Table 6

Распределение ряда параметров при наступлении и отсутствии беременности для всей когорты
Distribution of a number of parameters in the onset and absence of pregnancy for the whole cohort

Уровень <i>Indicators</i>	Параметры <i>Options</i>	(+) беременность (+) pregnancy	(-) беременность (-) pregnancy	p
ФСГ <i>FSH</i>	Средн.±SD	9,41±1,91	9,16±2,72	0,626
Пролактин <i>Prolactin</i>	Средн.±SD	194,1±72,67	203,72±84,15	0,468
Прогестерон <i>Progesterone</i>	Средн.±SD	40,44±17,50	28,33±16,71	<0,001
E2	Средн.±SD	301,08±151,09	289,25±141,56	0,617
ЛГ <i>LH</i>	Средн.±SD	7,89±1,91	7,37±2,48	0,132
АМГ <i>AMG</i>	Средн.±SD	2,84±1,98	3,25±1,91	0,189
Толщина эндометрия <i>Endometrial thickness</i>	Средн.±SD	9,18±2,25	7,19±2,30	<0,001
Число ооцитов <i>Oocyte count</i>	Средн.±SD	11,21±4,33	8,87±3,86	0,001
Число эмбрионов к 5 дню <i>Number of embryos by day 5</i>	Средн.±SD	5,60±3,27	4,28±2,24	0,023

Примечание. жирным шрифтом отмечены достоверные различия ($p < 0,05$)**Note.** significant differences are marked in bold ($p < 0,05$)

Во II группе отмечалось более высокое качество эмбрионов.

На 5-е сутки в I группе осталось 306 эмбрионов, пригодных к эмбриопереносу, во II группе — 534 ($p < 0,001$), что примерно соответствует распределению полученных ооцитов. По отношению к количеству качественных эмбрионов, полученных сразу после оплодотворения, содержание качественных эмбрионов к 5-му дню культивирования составило 85,98% (82,70% в I, 87,97% — во II (рис. 4). Свой вклад в утрату качественных эмбрионов могли внести анеуплоидии, частота которых увеличивается с возрастом пациентки.

Выбор протокола стимуляции не отразился на качестве эмбрионов ($p = 0,940$). Таким образом качество полученных эмбрионов зависело в основном от возраста, а не от протокола стимуляции.

Из всей когорты у 53 (29,40%) пациенток по результатам УЗИ и лабораторных тестов была диагностирована беременность. В I группе беременность наступила в 20 (22,22%) случаях, во II — в 33 (36,67%) случаях ($p = 0,034$). При этом не наблюдалось значительных расхождений в зависимости от протокола стимуляции (табл. 5).

Полученные результаты совпадают с описанным в литературе снижением фертильности у пациенток с возрастом, особенно в диапазоне 31–38 лет [13, 14]. Также были проанализированы потенциальные предикторы наступления беременности для всей когорты пациенток (табл. 6).

Как видно из данных, представленных в таблице, повышенная частота наступления беременности

совпадает с более высокими уровнями прогестерона, большей толщиной эндометрия, повышенным числом ооцитов и эмбрионов к 5-му дню культивирования. Указанные параметры говорят о лучшей готовности эндометрия к имплантации и о повышенном качестве эмбрионов у пациенток с наступившей беременностью (табл. 6, 7).

Хотя ФСГ (до протокола стимуляции) был повышен у пациенток с наступившей беременностью, это различие не было достоверным между беременными и небеременными, но имелись выявленные ранее повышенные уровни ФСГ в крови пациенток I группы. Различия в уровне прогестерона между беременными и небеременными были сильнее выражены во II группе ($p < 0,001$ и $p = 0,067$ соответственно) (табл. 8).

Уровень АМГ у пациенток ≥ 35 лет с установленной беременностью оказался ниже, чем у небеременных. Это может быть связано с особенностью обследованной популяции, а также с тем, что анализ на АМГ выполнялся в циклах, предшествующих ВРТ. Во II группе достоверных различий по уровню АМГ не наблюдалось.

В обеих группах толщина эндометрия была достоверно выше у пациенток с наступившей беременностью, что отражает лучшую готовность слизистой матки к имплантации эмбриона. Во II группе число полученных ооцитов ($p = 0,004$) и качественных эмбрионов к 5-му дню ($p = 0,055$) лучше коррелировало с наступлением беременности, чем в I группе.

Во II группе число ооцитов и качественных эмбрионов к 5-му дню дробления было выше в случае наступления беременности. Возможно, структура

бесплодия различается по возрастам, и в возрасте 35 лет и старше основными причинами нарушения служат состояния эндометрия и качество эмбрионов (повышается вероятность анеуплоидий), в более молодых возрастных группах исход ВРТ больше зависит от эффективности гаметогенеза и качества самого эмбриона. Не исключено, что в старшей возрастной

группе частота бесплодия сильнее связана с рецептивностью эндометрия, нежели с качеством эмбрионов.

Из 180 обследованных пациенток у 38 (21,11%) были зарегистрированы живорождения (13 (14,44%) в I группе, у 25 (27,78%) ($p=0,028$) — во II). Таким образом, наблюдалось почти двукратное превышение

Таблица / Table 7

Содержание гормонов в крови пациенток
The content of hormones in the blood of patients

Группы / Groups	I		II	
Беременность <i>Pregnancy</i>	(+) беременность (+) pregnancy	(-) беременность (-) pregnancy	(+) беременность (+) pregnancy	(-) беременность (-) pregnancy
N	20	70	33	57
ФСГ, М±SD FSH, M±SD	10,09±1,74	9,63±2,59	8,99±1,92	8,60±2,79
p	0,455		0,471	
	0,008			
Пролактин, М±SD Prolactin, M±SD	206,5±53,14	189,87±62,24	186,59±82,16	220,74±103,07
p	0,280		0,107	
	0,225			
Прогестерон, М±SD Progesterone, M±SD	36,88±21,93	26,79±16,13	42,61±14,12	30,23±17,35
p	0,067		<0,001	
	0,030			
E2, M±SD	335,55±169,42	288,84±137,92	280,19±137,34	289,75±147,15
p	0,208		0,762	
	0,547			

Примечание. Жирным шрифтом отмечены достоверные различия ($p<0,05$)

Note. Significant differences are marked in bold ($p < 0,05$)

Таблица / Table 8

Параметры пациенток с разным исходом ВРТ
Parameters of patients with different ART outcomes

Группы / Groups	I		II	
Беременность <i>Pregnancy</i>	(+) беременность (+) pregnancy	(-) беременность (-) pregnancy	(+) беременность (+) pregnancy	(-) беременность (-) pregnancy
N	20	70	33	57
ЛГ, M±SD <i>LH, M±SD</i>	7,83±2,25	6,82±2,45	7,92±1,72	8,05±2,37
P	0,085		0,882	
	0,011			
АМГ, M±SD <i>AMG, M±SD</i>	1,74±1,32	3,07±1,97	3,51±2,02	3,46±1,82
P	0,007		0,956	
	0,012			

Таблица 8. Продолжение

Группы / Groups	I		II	
Толщина эндометрия, М±SD Endometrial thickness, M±SD	8,95±1,73	7,08±2,16	9,33±2,53	7,32±2,46
p	0,001		<0,001	
	0,129			
Число ооцитов, М±SD Oocyte count, M±SD	9,20±3,53	8,10±3,49	12,42±4,37	9,82±4,12
p	0,225		0,004	
	<0,001			
Число эмбрионов к 5 дню, М±SD Number of embryos by day 5, M±SD	3,55±1,36	3,36±1,60	6,85±3,47	5,40±2,40
p	0,308		0,055	
	<0,001			

Примечание. Жирным шрифтом отмечены достоверные различия (p<0,05)

Note. Significant differences are marked in bold (p < 0,05)

Таблица / Table 9

Распределение уровня гормонов у родивших пациенток и остальной когорты
Distribution of parameters in women who gave birth and in the rest of the cohort

Уровень Indicators	Параметры Options	(+) роды (+) childbirth	(-) роды (-) childbirth	P
ФСГ FSH	Средн.±SD Average±SD	9,34±1,67	9,21±2,69	0,707
Пролактин Prolactin	Средн.±SD Average±SD	187,67±72,19	204,43±82,90	0,258
Прогестерон Progesterone	Средн.±SD Average±SD	40,39±17,27	29,63±17,28	0,001
E2	Средн.±SD Average±SD	293,35±154,45	292,57±141,79	0,976
ЛГ LH	Средн.±SD Average±SD	8,20±1,77	7,35±2,44	0,035
АМГ AMG	Средн.±SD Average±SD	2,80±2,03	3,22±1,90	0,211
Толщина эндометрия Endometrial thickness	Средн.±SD Average±SD	10,21±1,44	7,13±2,25	<0,001
Число ооцитов Oocyte count	Средн.±SD Average±SD	12,61±3,50	8,75±3,92	<0,001
Число эмбрионов к 5-му дню Number of embryos by day 5	Средн.±SD Average±SD	6,32±3,13	4,22±2,31	<0,001

Примечание. Жирным шрифтом отмечены достоверные различия (p<0,05)

Note. Significant differences are marked in bold (p < 0,05)

числа живорождений во II группе. Внутри обеих групп не было достоверных различий в зависимости от протокола стимуляции (I — p=0,76; II — p=0,208).

Далее были рассмотрены возможные предикторы частоты живорождений (табл. 9).

Полученные результаты в целом повторяют тенденции, обнаруженные при диагностированной беременности. У родивших пациенток определялись

повышенные уровни прогестерона, ЛГ, диагностирован более толстый эндометрий, большее число ооцитов и эмбрионов к 5-му дню культивирования (табл. 10).

Как и при анализе наступления беременности, частота живорождений, очевидно, совпадает с повышенными уровнями ЛГ, прогестерона, большей толщиной эндометрия, большим числом полученных

Таблица / Table 10

Распределение уровня гормонов у родивших пациенток и остальной когорты
Distribution of parameters in women who gave birth and in the rest of the cohort

Группы <i>Groups</i>	I		II	
Беременность <i>Pregnancy</i>	(+) роды (+) childbirth	(-) роды (-) <i>childbirth</i>	(+) роды (+) childbirth	(-) роды (-) <i>childbirth</i>
N	13	77	25	65
ФСГ, М±SD <i>FSH, M±SD</i>	9,91±2,00	9,70±2,50	9,04±1,42	8,62±2,81
p	0,769		0,482	
	0,008			
Пролактин, М±SD <i>Prolactin, M±SD</i>	207,46±52,24	191,22±61,73	177,38±79,67	220,08±100,78
p	0,373		0,061	
	0,258			
Прогестерон, М±SD <i>Progesterone, M±SD</i>	32,92±20,92	28,37±17,47	44,28±13,96	31,11±17,06
p	0,401		0,001	
	0,001			
E2, М±SD	341,46±172,42	292,09±140,86	268,34±141,45	293,14±143,98
p	0,261		0,464	
	0,976			
ЛГ, М±SD <i>LH, M±SD</i>	8,28±1,79	6,84±2,47	8,16±1,80	7,95±2,28
p	0,039		0,586	
	0,035			
АМГ, М±SD <i>AMG, M±SD</i>	1,69±1,36	2,96±1,95	3,37±2,10	3,52±1,82
p	0,032		0,669	
	0,211			
Толщина эндометрия, М±SD <i>Endometrial thickness, M±SD</i>	9,85±1,28	7,10±2,09	10,39±1,50	7,16±2,45
p	<0,001		<0,001	
	<0,001			
Число ооцитов, М±SD <i>Oocyte count, M±SD</i>	10,85±3,34	7,92±3,37	13,52±3,28	9,72±4,30
p	0,006		<0,001	
	<0,001			
Число эмбрионов к 5 дню, М±SD <i>Number of embryos by day 5, M±SD</i>	4,08±1,32	3,29±1,55	7,52±3,16	5,32±2,57
p	0,056		0,004	
	<0,001			

Примечание. Жирным шрифтом отмечены достоверные различия (p<0,05)

Note. Significant differences are marked in bold (p <0,05)

ооцитов и эмбрионов к 5-му дню культивирования. Для значений пролактина, ФСГ и эстрадиола не было выявлено достоверных корреляций с исходом ВРТ.

Обсуждение

Проведенное исследование когорты из 180 пациенток с бесплодием в анамнезе позволило выявить ряд факторов, совпадающих с нарушением фертильности у пациенток ≥ 35 лет. По сравнению со II группой у них определялась большая продолжительность бесплодия ($9,02 \pm 4,51$ vs $4,51 \pm 1,74$ лет) и повышенная частота вторичного бесплодия (28,3% vs 6,1%). У пациенток старше 34 лет чаще обнаруживались воспалительные и онкологические заболевания (полипы, миомы, сальпингоофориты, эндометриты), что сопровождалось высокой частотой диагностики спаечных процессов, обнаружения трубно-перитонеального фактора бесплодия и односторонних трубэктомий в анамнезе ($p < 0,05$). В I группе продолжительность менструального цикла составляла $27,15 \pm 3,39$ дней, во II — $29,57 \pm 2,38$ ($p = 0,001$), и это, вероятно, отражает возрастное снижение продукции прогестерона желтым телом.

Уровень ЛГ в I (старшей) группе был достоверно снижен, а концентрация ФСГ, напротив, повышена по сравнению с аналогичными параметрами во II группе. Низкая выработка ЛГ может приводить к недостаточной стимуляции яичников со стороны гипофиза, а повышенное содержание ФСГ скорее отражает снижение овариального резерва, прогрессирующего с возрастом. Вероятным маркером угнетения функции яичников служит низкий уровень прогестерона у пациенток ≥ 35 лет ($29,03 \pm 17,95$ vs $34,77 \pm 17,24$) и пониженная концентрация АМГ ($2,78 \pm 1,92$ vs $3,48 \pm 1,89$) по сравнению со значениями этих показателей во II группе. Толщина эндометрия в I группе была достоверно снижена, составив $7,50 \pm 2,21$ мм, а для II группы — $8,06 \pm 2,66$ мм ($p = 0,125$). Снижение овариального резерва (по данным УЗИ) определялось у 33% пациенток в I группе и только у 3,3% во II. В аспирате слизистой оболочки матки обнаружилось достоверное повышение концентрации рецепторов к прогестерону и снижение концентрации эстрогеновых рецепторов, а также снижения уровня LIF у пациенток I группы. Таким образом, лабораторные и инструментальные данные свидетельствуют о накопленной генитальной патологии, снижении овариального резерва и недостаточной готовности эндометрия к имплантации у пациенток старшей возрастной группы.

С данными о снижении овариального резерва и нарушении гормональной регуляции в I группе согласуется достоверно меньшее число ооцитов и эмбрионов хорошего качества ($p < 0,05$), которые удалось получить на разных стадиях культивирования. Причем доля эмбрионов хорошего качества к 5-му дню интенсивнее снижалась в I группе, что может говорить о скрытых дефектах, наличие которых невозможно

установить по одним только морфологическим признакам.

В I группе беременность наступила у 22,22% пациенток, число живорождений составило 14,44%, во II группе — 36,67% и 27,78% соответственно. Причем протокол стимуляции не влиял на исходы ВРТ. Это подтверждает описанное в литературе прогрессирующее снижение фертильности у пациенток в диапазоне 31–38 лет [9,10]. Наиболее надежными предикторами благоприятного исхода ВРТ оказались повышенный уровень прогестерона, большая толщина эндометрия, большое число ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции и количество качественных эмбрионов к 5-му дню культивирования. Повышенная толщина функционального слоя эндометрия, по видимому, связана с большой концентрацией прогестерона во вторую фазу менструального цикла и соответствует лучшей рецептивности эндометрия. Конечный успех процедур ВРТ определяется большой совокупностью факторов, но с возрастом увеличивается роль эндокринной, воспалительной, онкологической патологий, способных влиять на женскую фертильность, а также наблюдаются дефекты эмбрионального фактора и имплантационного фактора эндометрия.

Выводы

Проведенное исследование структуры бесплодия у пациенток ≥ 35 лет и моложе 35 лет позволило сделать следующие выводы:

- Беременность у пациенток ≥ 35 лет в результате проведенных процедур ВРТ составила 22,22%, а частота живорождения — у 14,44%, что достоверно значимо ниже, чем у пациенток < 35 лет, где беременность и живорождение наблюдались в 36,67% и 27,78% ($p < 0,05$).
- У пациенток ≥ 35 лет отмечались более низкие уровни прогестерона, сопровождающиеся реактивным повышением содержания рецепторов к прогестерону в эндометрии.
- У пациенток ≥ 35 лет выявлено достоверно значимое снижение имплантационного фактора эндометрия обеспечиваемое LIF.
- Концентрация АМГ в крови пациенток в старшей возрастной группе была достоверно ниже, чем в младшей и составила $2,78 \pm 1,92$ против $3,48 \pm 1,89$ ($p = 0,012$), свидетельствуя о снижении овариального резерва.
- У пациенток в группе ≥ 35 лет было получено достоверно меньшее количество зрелых ооцитов и качественных эмбрионов, чем у пациенток моложе 35 лет ($p < 0,05$), что соответствует возрастному истощению фолликулярного резерва и снижению качества ооцитов;
- Благоприятные исходы ВРТ чаще отмечались у пациенток с большей величиной функционального слоя эндометрия, высокой концентрацией прогестерона, большим числом зрелых ооцитов и качественных эмбрионов ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьева Т.В., Карасева А.С. Факторы детерминации позднего деторождения у женщин фертильного возраста в республике Мордовия. *Казанский социально-гуманитарный вестник*. 2018;(4):32-35. DOI: 10.24153/2079-5912-2018-9-4-32-35.
2. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):26-36. DOI: 10.1093/humupd/dms041.
3. Santoro N, Isaac B, Neal-Perry G, Adel T, Weingart L, et al. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5502-9. DOI: 10.1210/jc.2002-021839.
4. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017;318(14):1367-1376. DOI: 10.1001/jama.2017.14588.
5. Liao S, Xiong J, Tu H, Hu C, Pan W, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds combined with female age, female cause of infertility, and ovarian response in a prospective cohort of 8269 women. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(41):e17470. DOI: 10.1097/MD.00000000000017470.
6. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):121. DOI: 10.1186/s12958-018-0414-2.
7. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659-667. DOI: 10.1111/aogs.13082.
8. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):273-280. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029.
9. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5926470. DOI: 10.1155/2017/5926470.
10. Vuković P, Kasum M, Raguž J, Lonjak N, BilićKnežević S, et al. Fertility preservation in young women with early-stage breast cancer. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):147-156. DOI: 10.20471/acc.2019.58.01.19.
11. Fritz R, Jindal S. Reproductive aging and elective fertility preservation. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):66. DOI: 10.1186/s13048-018-0438-4.
12. Azargoon A, Mirrasouli Y, Shokrollahi Barough M, Barati M, Kokhaei P. The State of Peripheral Blood Natural Killer Cells and Cytotoxicity in Women with Recurrent Pregnancy Loss and Unexplained Infertility. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):12-17. DOI: 10.22074/ijfs.2019.5503.
13. Крутова В.А., Коваленко Я.А. Современные представления о маточной форме бесплодия. *Электронный журнал. Современные проблемы науки и образования*. 2018;(3):7. eLIBRARY ID: 35166820
14. Steiner AZ, Jukic AM. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1584-1588.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.028.

REFERENCES

1. Soloveva T.V., Karaseva A.S. Factors of determination of late denior-generation in women of fertile age and their impact on the demographic situation in the Republic of Mordovia. *Kazanskij social'no-gumanitarnyj vestnik*. 2018;(4):32-35. (In Russ.). DOI: 10.24153/2079-5912-2018-9-4-32-35.
2. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):26-36. DOI: 10.1093/humupd/dms041.
3. Santoro N, Isaac B, Neal-Perry G, Adel T, Weingart L, et al. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5502-9. DOI: 10.1210/jc.2002-021839.
4. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017;318(14):1367-1376. DOI: 10.1001/jama.2017.14588.
5. Liao S, Xiong J, Tu H, Hu C, Pan W, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds combined with female age, female cause of infertility, and ovarian response in a prospective cohort of 8269 women. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(41):e17470. DOI: 10.1097/MD.00000000000017470.
6. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):121. DOI: 10.1186/s12958-018-0414-2.
7. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659-667. DOI: 10.1111/aogs.13082.
8. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):273-280. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029.
9. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5926470. DOI: 10.1155/2017/5926470.
10. Vuković P, Kasum M, Raguž J, Lonjak N, BilićKnežević S, et al. Fertility preservation in young women with early-stage breast cancer. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):147-156. DOI: 10.20471/acc.2019.58.01.19.
11. Fritz R, Jindal S. Reproductive aging and elective fertility preservation. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):66. DOI: 10.1186/s13048-018-0438-4.
12. Azargoon A, Mirrasouli Y, Shokrollahi Barough M, Barati M, Kokhaei P. The State of Peripheral Blood Natural Killer Cells and Cytotoxicity in Women with Recurrent Pregnancy Loss and Unexplained Infertility. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):12-17. DOI: 10.22074/ijfs.2019.5503.
13. Krutova V.A., Kovalenko Y.A. Modern concept of the uterine form of infertility. *Modern problems of science and education*. 2018;(3):7. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35166820
14. Steiner AZ, Jukic AM. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1584-1588.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.028.

Информация об авторах

Урюпина Кристина Владимировна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, dddd.jjjj@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8113-2790>

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, iikucenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Кравцова Елена Иосифовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, luzum69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Лукошкина Ирина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, ilukoshkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6214-8404>

Томина Оксана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, tominaoksana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

Каушанская Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, руководитель симуляционного центра, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, l.kaushanskaya@rniiap.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5065-0066>

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в работу.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Kristina V. Uryupina, Junior Researcher, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, dddd.jjjj@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8113-2790>

Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, iikucenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Elena I. Kravtsova, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, luzum69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Irina N. Lukoshkina, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ilukoshkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6214-8404>

Oksana V. Tomina, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, tominaoksana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

Lyudmila V. Kaushanskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Simulation Center, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, l.kaushanskaya@rniiap.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5065-0066>

Authors' contribution

All authors contributed equally to the work.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 01.09.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 11.11.2021

Принята к публикации / Accepted: 17.11.2021

Обмен опытом

УДК: 618.2/.3-073.431

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-72-79>

Зона имплантации как эхографический критерий идентификации типов рубцовой и истмической беременностей у женщин с рубцом на матке

М. А. Эсетов^{1,2}, А. М. Эсетов¹

¹ Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

² Медицинский Центр «Целитель», Махачкала, Россия

Автор, ответственный за переписку: Эсетов Мурад Азединович, esetov06@rambler.ru

Аннотация. Цель: представление установления зоны имплантации плодного яйца при ультразвуковой диагностике в 5–7 недель для дифференциации типов рубцовой и истмической беременностей у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения. **Материалы и методы:** в исследование включены 11 женщин с низкой имплантацией плодного яйца при наличии рубца на матке. Всем проводили УЗИ трансабдоминальным и трансвагинальными доступами в 5–7 недель беременности для установления места имплантации плодного яйца относительно рубца на матке. **Результаты:** по результатам ультразвуковой оценки зоны имплантации плодного яйца в 5–7 недель были дифференцированы тип 1 рубцовой беременности (1 случай), тип 2 рубцовой беременности (7 случаев) и низкая имплантация по задней стенке матки на уровне рубца интактно от него (2 случая). **Выводы:** УЗИ в 5–7 недель является необходимым методом исследования у женщин с рубцом на матке для диагностики рубцовой беременности. Установление зоны имплантации плодного яйца является инструментом, позволяющим дифференцировать типы рубцовой и истмической беременностей.

Ключевые слова: рубцовая беременность, истмическая беременность, ультразвуковая диагностика, первый триместр, плодное яйцо, имплантация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Для цитирования: Эсетов М. А., Эсетов А. М. Зона имплантации как эхографический критерий идентификации типов рубцовой и истмической беременностей у женщин с рубцом на матке. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):72-79. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-72-79.

Implantation zone as an echographic criterion identification of types of cicatricial and isthmic pregnancies in women with a scar on the uterus

M. A. Esetov^{1,2}, A. M. Esetov¹

¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

² Medical Center «Healer», Makhachkala, Russia

Corresponding author: Murad A. Esetov, esetov06@rambler.ru

Abstract. Objective: the purpose of this publication is to present the establishment of the implantation zone of the fetal egg during ultrasound diagnostics at 5–7 weeks to differentiate the types of cicatricial and isthmian pregnancies in women with a scar on the uterus after cesarean section. **Materials and methods:** the study included 11 women with low implantation of the fetal egg in the presence of a scar on the uterus. All underwent ultrasound with transabdominal and transvaginal approaches at 5–7 weeks of pregnancy to establish the place of implantation of the fetal egg relative to the scar on the uterus. **Results:** according to the results of ultrasound evaluation of the implantation zone of the fetal egg in 5–7 weeks were differentiated: type 1 of scar pregnancy (1 case); type 2 of scar pregnancy (7 cases) and low implantation along the posterior wall of the uterus at the level of the scar intact from it (2 cases). **Conclusions:** ultrasound at 5–7 weeks is a necessary method of examination in women with a scar on the uterus for the diagnosis of scar pregnancy. The establishment of the implantation zone of the fetal egg is a tool that allows differentiating the types of cicatricial and isthmic pregnancies.

Keywords: scar pregnancy, isthmic pregnancy, ultrasound diagnostics, first trimester, fetal egg, implantation.

Financing: The study did not have sponsorship

For citation: Esetov M. A., Esetov A. M. Implantation zone as an echographic criterion identification of types of cicatricial and isthmic pregnancies in women with a scar on the uterus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):72-79. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-72-79.

Введение

Рубцовую беременность (РБ) относят к маточной эктопической беременности, при которой плодное яйцо (ПЯ) имплантировано в области рубца после кесарева сечения в нижнем сегменте [1]. Частота РБ прямо связана с увеличением частоты кесарева сечения (КС), составляя примерно 0,15% от числа операций (1 случай на 800–2500 беременностей) [2, 3].

Рубцовая беременность является беременностью фундаментально высокого риска, часто сочетающейся с аномальным прикреплением плаценты (спектр аномалий прикрепления плаценты — САПП). Отмечена ассоциация развивающейся РБ с высокой частотой осложнений в течение уже 1–2-го триместров беременности. По данным G. Calì и соавт., около 20% женщин с данной патологией нуждались в хирургическом вмешательстве в течение 1-го триместра, 10% перенесли ранний разрыв матки и 15% — гистерэктомию. А из беременностей, прогрессирующих к 3-му триместру, примерно в 3/4 случаях развивается САПП, в основном вращение плаценты [4].

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) диагностика РБ основывается на следующих критериях, предложенных P. Godin и соавт. [5]:

- пустая полость матки, без контакта с мешком;
- хорошо видимый пустой цервикальный канал без контакта с мешочком;
- наличие ПЯ в проекции передней стенки матки на уровне перешейка;
- отсутствие или дефект в ткани миометрия между мочевым пузырем и мешком.

Согласно ранее опубликованным данным, ультразвуковая диагностика РБ является наиболее простой до семи

недель беременности [1] и решается в большинстве случаев оценкой расположения ПЯ относительно рубца на матке [6–10]. В последующем по мере роста ПЯ, после восьми недель для диагностики рубцовой беременности чаще всего требуется экспертное УЗИ с использованием режима цветового доплеровского картирования (ЦДК) для визуализации точного места плацентарного прикрепления.

В 2000 г. Y. Vial и соавт. [11] представил описание двух типов РБ. Первый тип — когда имплантация ПЯ происходит на рубце с последующим его ростом в истмический отдел полости матки; второй — имплантация непосредственно в рубец на матке. По данным авторов, беременность на рубце (тип 1) предполагает расположение более 50% ПЯ в полости матки, а беременность в рубце (нише) (тип 2) более 50% ПЯ в проекции рубца кпереди от полости матки.

Эти типы могут иметь различный прогноз. Тип 2 может проявиться ранним разрывом матки уже во 2-м триместре и имеет доказанную гистопатологическую связь с последующим развитием патологического прикрепления плаценты, в связи с чем считается сонографическим маркером этого осложнения в эмбриональном периоде [12]. В то же время показано, что РБ, имплантированная «на рубце» (тип 1), имела в некоторых случаях результат с развитием менее тяжёлых форм САПП, поддающихся плановому послеродовому лечению [13].

Все это показывает, что низкая локализация ПЯ у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения в нижнем сегменте требует проведения дифференциальной диагностики типов РБ.

Кроме того, при низкорасположенном ПЯ требуется дифференциация случаев низкой имплантации ПЯ по задней стенке матки (интактно от рубца), так называемой



Рисунок 1. (а, б). Метод оценки низкого расположения плодного яйца (ПЯ) по I.E. Timor-Tritsch и соавт. [15]. На сагитальном срезе матки сплошная линия, проведенная по эндометрию от наружного зева до дна, и перпендикуляры через середину этой линии (пунктирная линия - «линия середины матки») и через середину ПЯ.

а) середина ПЯ расположена выше «линии середины матки»;

б) середина ПЯ расположена ниже «линии середины матки». ШМ — шейка матки, Э — эндометрий.

Figure 1. Method for assessing the low location of the fetal egg (FE) according to I.E. Timor-Tritsch et al. [15]. On the sagittal section of the uterus, a solid line drawn along the endometrium from the external os to the bottom, and perpendiculars through the middle of this line (the dotted line is the «line of the middle of the uterus») and through the middle of the FE.

а) the middle of the FE is located above the «line of the middle of the uterus»;

б) the middle of the FE is located below the «line of the middle of the uterus.» CMM - cervix, E - endometrium.

истмической беременности, которая не имеет однозначного прогноза и в ряде случаев заканчивается рождением жизнеспособного плода без осложнений для матери.

Kangning Li and Qing Dai в 2020 г [14] показали, что прямым признаком для дифференциации типов РБ и истмической беременности может быть установление места имплантации (развития ворсистого хориона) ПЯ при наличии рубца на матке.

Цель исследования — представление идентификации зоны имплантации ПЯ при ультразвуковой диагностике в 5–7 недель, для дифференциации типов рубцовой и истмической беременности у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения.

Материалы и методы

В течение 2008–2022 гг. проведено 1351 УЗИ в сроки 5–9 недель беременности. УЗИ проводилось как по желанию пациенток, так и для уточнения диагноза при направлении пациенток с различными проблемами. Использовались приборы VolusonI и E8 (GE Medical systems, Kretz Ultrasound, Zipf, Austria) с применением конвексного (RAB 2–5 МГц) и трансвагинального (RIC 5–7 и 6–12 МГц) датчиков.

При УЗИ женщин с рубцом на матке в 5–7 недель использована следующая последовательность оценки расположения ПЯ: исследования начинали с трансбdomинального УЗИ с последующим переходом на трансвагинальное сканирование, во всех случаях проводилось архивирование изображений.

На первом этапе проводилось формирование группы с низкой имплантацией ПЯ. Для этого использовался признак I.E. Timor-Tritsch и соавт. [15], которые предложили оценивать расположение ПЯ относительно середины матки. Для этого расстояние от наружного зева до дна матки делится пополам перпендикулярной линией («линия середины матки»). Вторая линия проводится через середину ПЯ («линия ПЯ») параллельно первой линии (рис. 1). Расположение «линии ПЯ» ниже «линии середины матки» является критерием низкой имплантации и высокого риска развития РБ и САПП. В случаях трудности проведения линии от шейки матки до дна в качестве критерия низкой имплантации использовали локализацию ПЯ в нижней трети

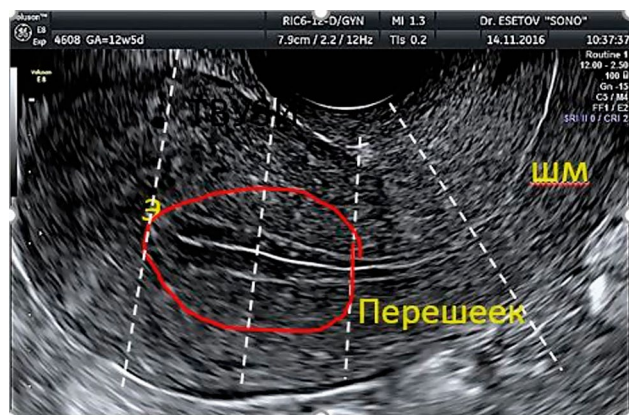


Рисунок 2. Эхограмма верхних 2/3 полости матки (красный овал) и перешеек матки, сагитальное сканирование.

Figure 2. Sonogram of the upper 2/3 of the uterine cavity (red oval) and the isthmus of the uterus, sagittal scanning

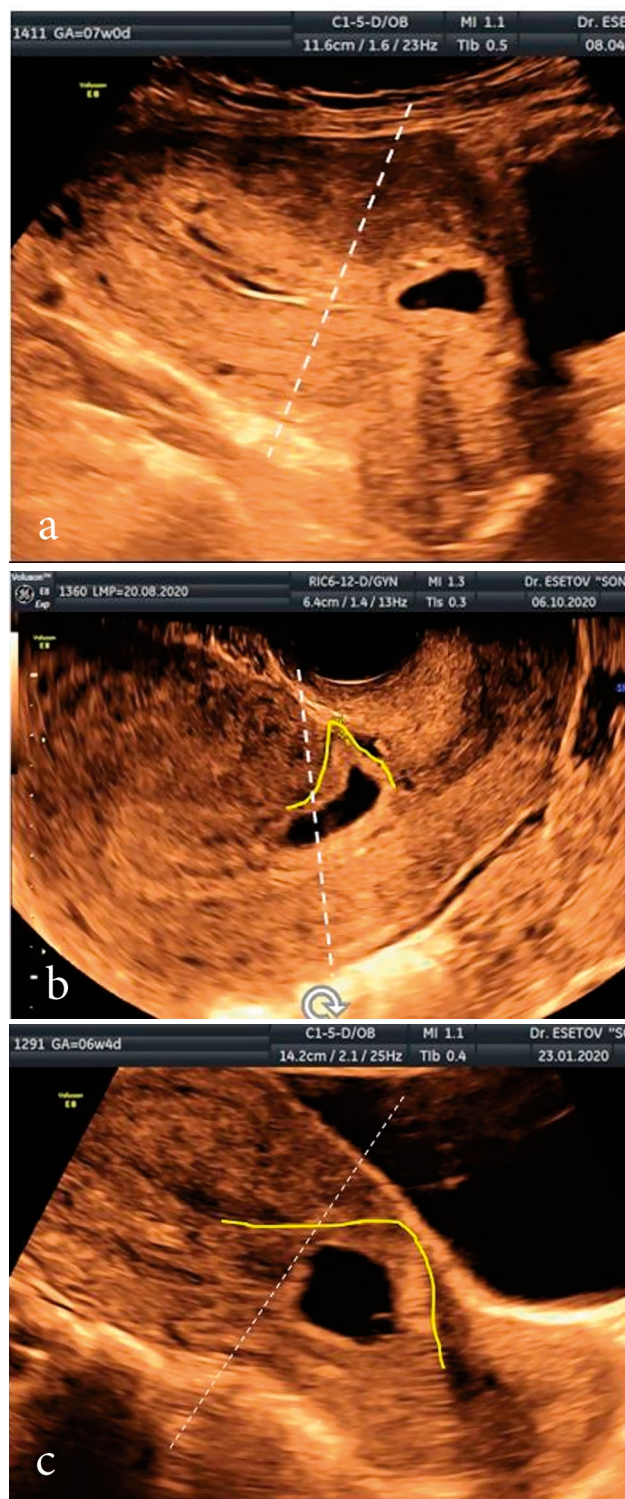


Рисунок 3. (а–с). Разновидности беременностей в рубце матки: а) интрамуральная локализация ПЯ в рубце; б) клиновидная форма ПЯ, расположенного в рубце; с) расположение ПЯ в проекции рубца; жёлтая линия — зона имплантации ПЯ.

Figure 3. Varieties of pregnancies in the uterine rumen: a) intramural localization of the FE in the rumen; b) wedge-shaped FE located in the scar; c) the location of the FE in the projection of the scar; yellow line — PU implantation zone.



Рисунок 4. Случай БНР. Эхограмма зоны имплантации ПЯ по передней стенке (жёлтая линия) на уровне сформированного рубца на матке (стрелка).

Figure 4. BNR case. Sonogram of the FE implantation zone along the anterior wall (yellow line) at the level of the formed scar on the uterus (arrow).

полости матки. Для этого полость матки от внутреннего зева до дна полости матки делится на три равных сегмента (рис. 2).

У пациенток с рубцом на матке и низкой локализацией ПЯ проводилось установление зоны имплантации ПЯ (сторона развития ворсистого хориона). Место имплантации устанавливалось согласно рекомендациям Y. Abdallah и соавт. [16]. На сагиттальном срезе место имплантации определяется в виде гиперэхогенного утолщения стенки ПЯ со стороны, противоположной направлению смещения полости матки, который рассматривался как исходный участок формирования и развития плаценты. Также было показано, что сторона ПЯ, смежная с желточным мешком, является стороной развития плаценты [3]. Дополнительным критерием может быть наличие в зоне имплантации перитрофобластического кровотока, которая характеризуется высокой скоростью (20 см/с) и низкой сопротивляемостью (пульсационный индекс (ПИ) < 1) [17].

Дополнительно проводили оценку признака «crossover sign» (COS) («признак пересечения») [18] и толщину миометрия над ПЯ. Толщину миометрия измеряли между передним контуром ПЯ и серозной оболочкой матки. Отсутствие миометрия считали признаком беременности в рубце (БРМ). Толщина менее 5 мм оценивалась как повышающая вероятность наличия БРМ.

Результаты

Всего в указанный период было диагностировано 10 случаев низкой локализации ПЯ у женщин с рубцом на матке в сроки 5–7,5 недель беременности.

Возраст пациенток был в среднем 27 лет (от 19 до 41 года). У 6-и женщин в анамнезе было два КС, у 3-х — по 1 КС и у одной — 3 КС.

При УЗИ в 5–7 недель беременности при низкой имплантации ПЯ у женщин с рубцом на матке оценивали следующие категории:

- имплантация на рубце (БНР) — 1 случай;
- беременность в рубце на матке (БРМ) — 7 случаев;



Рисунок 5. (a, b). Истмическая беременность, с расположением зоны имплантации ПЯ (жёлтая линия) по задней стенке полости матки, интактно от рубца (стрелка); c) перитрофобластический кровоток в зоне имплантации ПЯ по задней стенке матки..

Figure 5. (a,b). Isthmic pregnancy, with the location of the implantation zone of the FE (yellow line) along the posterior wall of the uterine cavity, intact from the scar (arrow); c) peritrophoblastic blood flow in the area of implantation of the FE along the posterior wall of the uterus.

• низкая имплантация по задней стенке матки на уровне рубца интактно от него — 2 случая.

Во всех наших случаях БРМ зона развития ворсистой хориона была по передней и передненижней стенке (рис. 3). При этом в одном случае ПЯ располагалось интрамурально (рис. 3а), в 5-и случаях при локализации в рубце отмечался характерный клиновидный полюс ПЯ, идентичный форме ниши (рис. 3б).

В 6-и случаях с БРМ беременности были прерваны в условиях гинекологического стационара. Одна пациентка выпала из-под нашего наблюдения.

В 1-ом случае низкая локализация ПЯ была расценена как БРН. Зона имплантации ПЯ располагалась по передней стенке на уровне сформированного рубца (рис. 4) без непосредственного внедрения в него. Толщина миометрия над ПЯ составила 8 мм. При дальнейшем наблюдении беременность оказалась неразвивающейся.

В 2-х случаях при низком расположении ПЯ была определена перешеечная (истмическая) беременность. В этих случаях локализация зоны развития ворсистой хориона располагалась по задней стенке матки интактно от рубца (рис. 5). Дополнительная оценка кровотока показала его перитрофобластический вариант в зоне имплантации по задней стенке матки (рис. 5в). Толщина миометрия над ПЯ при этом составляла 3 и 12 мм. В одном случае беременность в дальнейшем оказалась неразвивающейся, в другом беременность была прервана по желанию пациентки.

Обсуждение

В международной литературе применяется термин «Cesarean scar pregnancy» при описании обоих типов беременности, ассоциированных с рубцом на матке после КС: «беременность на рубце» (тип 1), и «беременность в рубце» (тип 2). Мы считаем целесообразным использование термина «рубцовая беременность» в качестве варианта, объединяющего оба типа.

Ультразвуковая диагностика РБ в ранних сроках является наиболее простой, но при этом пренатальная визуализация не может полностью предсказать клинический исход. С одной стороны, считается, что в случаях диагностики РБ прерывание беременности в настоящее время представляет собой наиболее разумный вариант. С другой стороны, показано, что, несмотря на материнскую заболеваемость, связанную с пролонгированием РБ, большинство (~75%) беременностей, прогрессирующих до срока, приводят к живорождению [13]. В 2017 г. К. Agten и соавт. [13] показали, что из 6 случаев БНР (тип 1) 5 закончились КС с нормальной плацентацией и только в 1 случае проведена гистерэктомия по поводу плаценты аккрета.

Исходя из этих исследований, основная задача УЗИ в ранние сроки беременности у женщин с рубцом на матке состоит в попытке дифференциации рисков на основе установления типов 1 и 2 РБ. Кроме того, низкая локализация ПЯ у женщин с рубцом на матке может быть ассоциирована и с истмической беременностью, интактно от рубца.

В ряде исследований было убедительно показано, что высокую корреляцию с развитием РБ и САПП

имеет низкая позиция ПЯ при наличии рубца на матке [6, 10].

И, как наиболее простой метод диагностики РБ, предлагается проведение трансвагинального УЗИ в 5–7 недель беременности у женщин с рубцом на матке [1, 6, 10, 18]. По данным М. А. Rotas и соавт. [1], метод трансвагинального УЗИ (ТВУЗИ) в диагностике БРМ оказался эффективным с чувствительностью 84,6% (95% ДО; 0,763–0,905).

Мы считаем, что оценку расположения ПЯ относительно середины полости матки более корректно позволяет провести трансабдоминальное УЗИ (ТАУЗИ), с чего обычно мы и начинаем исследование. При этом методе шейка и тело матки находятся в одной плоскости. ТВУЗИ применяем для детальной прицельной оценки области операции, контура матки и мочевого пузыря и определения места имплантации ПЯ. При этом для качественного исследования необходимо умеренное наполнение мочевого пузыря. При ТВУЗИ, которое проводится при опорожненном мочевом пузыре, при нахождении матки в гиперантефлексии оценка середины матки по методике I. E. Timor-Tritsch и соавт. [15] не всегда является корректно выполнимой. В таких случаях вывод о низком расположении ПЯ мы проводили по расположению ПЯ в нижней трети полости матки.

Рекомендации проведения УЗИ в 5–7 недель связаны с тем, что только в эти сроки можно диагностировать РБ по локализации ПЯ. В эти сроки можно получить картину таких признаков БРМ, как интрамуральная локализация ПЯ в рубце и клиновидную форму ПЯ, соответствующую форме ниши, в которую оно имплантировано. После 7-ми недель ПЯ с ростом начинает занимать полость матки и постепенно меняет форму, что может привести к неправильной оценке его расположения. Все это после 8-ми недель требует уже использования экспертной оценки с применением режима ЦДК для визуализации точного места прикрепления плаценты по отношению к рубцу и оценки признаков САПП [4].

Низкая имплантация ПЯ при наличии рубца матке требует дифференциации типов 1 и 2 РБ и низко имплантированной маточной беременности (истмической беременности), интактно от рубца.

Интрамуральная локализация ПЯ и клиновидная форма, свидетельствующая об имплантации в рубце на матке, являются визуальными признаками 2-го типа РБ (БРМ). Но при отсутствии этой картины низкая локализация ПЯ при наличии рубца матке требует оценки дополнительных эхографических признаков дифференциальной диагностики.

Есть работы, показывающие эффективность ряда признаков (COS, толщина миометрия над ПЯ) для ультразвуковой дифференциации типов РБ [19]. Но, как показывает опыт, оценка этих признаков не всегда возможна при УЗИ. Рекомендуемое авторами проведение прямой линии по эндометрию не всегда практически возможно, особенно при ТВУЗИ при пустом мочевом пузыре. Кроме того, эти признаки не подразделяют случаи типа 1 РБ и истмическую беременность с имплантацией по задней стенке матки.

Таблица / Table 1

Эхографическая оценка толщины миометрия над ПЯ, как критерия приращения плаценты
Sonographic assessment of the thickness of the myometrium over the PU as a criterion for placenta accreta

Авторы Authors	Толщина миометрия Myometrial thickness	
	Критерий приращения, мм Increment criterion, mm	Нет приращения, мм No increment, mm
E. Moschos et al. [20]	≤ 3 — всегда / always	≥ 5
I. E. Timor-Tritsch, A. Monteagudo [15]	≤ 1-3 — признак БРМ / sign of BRM	
A. Kaelin Agten et al. [13]	≤ 2 — всегда / always	≥ 4
Li K., Dai Q. [14]	2,35 — умеренное диагностическое значение / moderate diagnostic value	
G. Cali b et al. [4]	≤ 5 высокая частота / high frequency	
O. Osseer et al. [21]	Менее 2,2 мм составляет 14%, 23% и 43% при первом, втором или третьем КС соответственно. Поэтому толщина остаточного миометрия не является хорошим показателем. Less than 2.2 mm is 14%, 23% and 43% at the first, second or third CS, respectively. Therefore, the thickness of the residual myometrium is not a good indicator.	

В таблице 1 приведены критерии толщины миометрия над ПЯ как признака для оценки возможного развития САПП.

Приведённые в таблице данные демонстрируют отсутствие единого значения толщины миометрия как прогностического критерия. Кроме этого, практика показывает и трудность точного измерения толщины миометрия при УЗИ. Поэтому реальным видится принятие в качестве прогностического значения для БРМ только отсутствие миометрия над ПЯ.

Учитывая неоднозначность эхографической оценки этих косвенных признаков, К. Li и Q. Dai [14] показали, что прямым признаком различных типов РБ и истмической беременности может служить определение зоны развития ворсистого хориона относительно рубца на матке. Во всех наших случаях УЗИ позволило оценить зону имплантации ПЯ и дифференцировать типы РБ и истмическую беременность. В случаях, оценённых нами как тип 2 РБ, имплантационная зона была расположена по передней и передненижней стенках матки. В одном случае отсутствие внедрения зоны имплантации в рубец позволило говорить о наличии тип 1 РБ (беременности на рубце). В двух случаях только визуализация зоны имплантации по задней стенке, интактно от рубца, позволила нам расценить их как случаи истмической беременности.

Исходя из данных литературы и наших наблюдений, можно выделить следующие ультразвуковые признаки БРМ (тип 2) в 5–7 недель: пустые верхние 2/3 полости матки; интрамуральная локализация ПЯ в области рубца; клиновидный передний полюс ПЯ, заполняющий нишу рубца; отсутствующий слой миометрия между ПЯ и мочевым пузырем; зона имплантации по

передней и передненижней стенке матки. При этой форме наиболее вероятным является развитие острых симптомов, таких как кровотечение или разрыв матки, уже в первой половине беременности.

Более сложным является консультирование женщин с БНР, когда зона имплантации ПЯ находится над сформированным рубцом. С одной стороны, I. E. Timor-Tritsch [22] отмечает, что принять решение о продолжении или прерывании беременности можно в зависимости от остаточной толщины миометрия между плацентой и мочевым пузырем. С другой стороны, по результатам исследования G. Gali и соавт., низкая локализация ПЯ при наличии рубца на матке даже как изолированный признак показала высокую чувствительность в прогнозировании тяжелой степени САПП и неблагоприятного хирургического исхода [19].

Также являются непрогнозируемыми случаи истмической беременности с имплантацией ПЯ по задней стенке матки, интактно от рубца, при которой описана вероятность развития беременности до сроков жизнеспособного плода, без признаков аномального прикрепления плаценты.

Выводы

Диагноз РБ при УЗИ является правомочным в 5–7 недель. Низкое расположение ПЯ в 5–7 недель у женщин с рубцом на матке может считаться признаком РБ. Оценка зоны имплантации является признаком, позволяющим диагностировать и дифференцировать и типы РБ и переечную беременность при УЗИ. Обязательная эхография в 5–7 недель у беременных с кесаревым сечением в анамнезе является необходимым для оптимизации ведения беременности и улучшения исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эсетов М.А., Эсетов А.М. *Эхография в эмбриональном периоде. Беременность в рубце на матке*. М.: Издательский дом Видар-М, 2020
2. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1373-81. DOI: 10.1097/01.AOG.0000218690.24494.ce.
3. McKenna DA, Poder L, Goldman M, Goldstein RB. Role of sonography in the recognition, assessment, and treatment of cesarean scar ectopic pregnancies. *J Ultrasound Med.* 2008;27(5):779-83. DOI: 10.7863/jum.2008.27.5.779.
4. Calì G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(2):169-175. DOI: 10.1002/uog.17568.
5. Godin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril.* 1997;67(2):398-400. DOI: 10.1016/S0015-0282(97)81930-9.
6. Comstock CH, Bronsteen RA. The antenatal diagnosis of placenta accreta. *BJOG.* 2014;121(2):171-81; discussion 181-2. DOI: 10.1111/1471-0528.12557.
7. Саркисов С.Э., Романовская О.А., Демидов А.В., Белосусов Д.М. Применение эхографии для диагностики беременности в рубце на матке после кесарева сечения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2009;(2):36-42. eLIBRARY ID: 12962363
8. Чечнева М.А., Панов А.Е., Федоров А.А., Благина Е.И. Возможности ультразвуковой диагностики и ведения беременности при наличии рубца на матке. *SonoAce Ultrasound.* 2015;(27): 3-10.
9. D'Antonio F, Palacios-Jaraquemada J, Lim PS, Forlani F, Lanzone A, et al. Counseling in fetal medicine: evidence-based answers to clinical questions on morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(3):290-301. DOI: 10.1002/uog.14950.
10. Timor-Tritsch IE, D'Antonio F, Calì G, Palacios-Jaraquemada J, Meyer J, Monteagudo A. Early first-trimester transvaginal ultrasound is indicated in pregnancy after previous Cesarean delivery: should it be mandatory? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(2):156-163. DOI: 10.1002/uog.20225.
11. Vial Y, Petignat P, Hohlfield P. Pregnancy in a cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(6):592-3. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00300-2.x.
12. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Calì G, Palacios-Jaraquemada JM, Maymon R, et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(4):383-95. DOI: 10.1002/uog.13282.
13. Kaelin Agten A, Calì G, Monteagudo A, Oviedo J, Ramos J, Timor-Tritsch I. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted «on the scar» versus «in the niche». *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):510.e1-510.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.019.
14. Li K, Dai Q. Differential Diagnosis of Cesarean Scar Pregnancies and Other Pregnancies Implanted in the Lower Uterus by Ultrasound Parameters. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8904507. DOI: 10.1155/2020/8904507.

REFERENCES

1. Esetov M.A., Esetov A.M. *Jehografija v jem-brional'nom periode. Beremennost' v rubce na matke*. Moscow: Izdatel'skij dom Vidar-M, 2020. (In Russ.)
2. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1373-81. DOI: 10.1097/01.AOG.0000218690.24494.ce.
3. McKenna DA, Poder L, Goldman M, Goldstein RB. Role of sonography in the recognition, assessment, and treatment of cesarean scar ectopic pregnancies. *J Ultrasound Med.* 2008;27(5):779-83. DOI: 10.7863/jum.2008.27.5.779.
4. Calì G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(2):169-175. DOI: 10.1002/uog.17568.
5. Godin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril.* 1997;67(2):398-400. DOI: 10.1016/S0015-0282(97)81930-9.
6. Comstock CH, Bronsteen RA. The antenatal diagnosis of placenta accreta. *BJOG.* 2014;121(2):171-81; discussion 181-2. DOI: 10.1111/1471-0528.12557.
7. Sarkisov S.Eh., Demidov A.V., Belousov D.M., Romanovskaya O.A. Cesarean scar ectopic pregnancy ultrasound diagnostics. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2009;(2):36-42. (In Russ.). eLIBRARY ID: 12962363
8. Chechneva M.A., Panov A.E., Fedorov A.A., Blagina E.I. Vozmozhnosti ul'trazvukovoj diagnostiki i vedenija beremennosti pri nalichii rubca na matke. *SonoAce Ultrasound.* 2015;(27): 3-10. (In Russ.).
9. D'Antonio F, Palacios-Jaraquemada J, Lim PS, Forlani F, Lanzone A, et al. Counseling in fetal medicine: evidence-based answers to clinical questions on morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(3):290-301. DOI: 10.1002/uog.14950.
10. Timor-Tritsch IE, D'Antonio F, Calì G, Palacios-Jaraquemada J, Meyer J, Monteagudo A. Early first-trimester transvaginal ultrasound is indicated in pregnancy after previous Cesarean delivery: should it be mandatory? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(2):156-163. DOI: 10.1002/uog.20225.
11. Vial Y, Petignat P, Hohlfield P. Pregnancy in a cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(6):592-3. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00300-2.x.
12. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Calì G, Palacios-Jaraquemada JM, Maymon R, et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(4):383-95. DOI: 10.1002/uog.13282.
13. Kaelin Agten A, Calì G, Monteagudo A, Oviedo J, Ramos J, Timor-Tritsch I. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted «on the scar» versus «in the niche». *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):510.e1-510.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.019.
14. Li K, Dai Q. Differential Diagnosis of Cesarean Scar Pregnancies and Other Pregnancies Implanted in the Lower Uterus by Ultrasound Parameters. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8904507. DOI: 10.1155/2020/8904507.

15. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, El Refaey H, Kaelin Agten A, Arslan AA. Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):225.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.028.
16. Abdallah Y, Naji O, Saso S, Pexsters A, Stalder C, et al. Ultrasound assessment of the peri-implantation uterus: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):612-9. DOI: 10.1002/uog.10098.
17. Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A, Hustin J, Campbell S, Nicolaides KH. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77(3):365-9. PMID: 1992400.
18. Cali G, Forlani F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Minneci G, D'Antonio F. Natural history of Cesarean scar pregnancy on prenatal ultrasound: the crossover sign. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):100-104. DOI: 10.1002/uog.16216.
19. Calí G, Timor-Tritsch IE, Forlani F, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, et al. Value of first-trimester ultrasound in prediction of third-trimester sonographic stage of placenta accreta spectrum disorder and surgical outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):450-459. DOI: 10.1002/uog.21939.
20. Moschos E, Wells CE, Twickler DM. Biometric sonographic findings of abnormally adherent trophoblastic implantations on cesarean delivery scars. *J Ultrasound Med.* 2014;33(3):475-81. DOI: 10.7863/ultra.33.3.475.
21. Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):75-83. DOI: 10.1002/uog.7496.
22. Timor-Tritsch IE. Cesarean scar pregnancy: a therapeutic dilemma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):32-33. DOI: 10.1002/uog.23549.
15. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, El Refaey H, Kaelin Agten A, Arslan AA. Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):225.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.028.
16. Abdallah Y, Naji O, Saso S, Pexsters A, Stalder C, et al. Ultrasound assessment of the peri-implantation uterus: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):612-9. DOI: 10.1002/uog.10098.
17. Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A, Hustin J, Campbell S, Nicolaides KH. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77(3):365-9. PMID: 1992400.
18. Cali G, Forlani F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Minneci G, D'Antonio F. Natural history of Cesarean scar pregnancy on prenatal ultrasound: the crossover sign. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):100-104. doi: 10.1002/uog.16216.
19. Calí G, Timor-Tritsch IE, Forlani F, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, et al. Value of first-trimester ultrasound in prediction of third-trimester sonographic stage of placenta accreta spectrum disorder and surgical outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):450-459. DOI: 10.1002/uog.21939.
20. Moschos E, Wells CE, Twickler DM. Biometric sonographic findings of abnormally adherent trophoblastic implantations on cesarean delivery scars. *J Ultrasound Med.* 2014;33(3):475-81. DOI: 10.7863/ultra.33.3.475.
21. Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):75-83. DOI: 10.1002/uog.7496.
22. Timor-Tritsch IE. Cesarean scar pregnancy: a therapeutic dilemma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):32-33. DOI: 10.1002/uog.23549.

Информация об авторах

Эсетов Мурад Азединович, д.м.н., доцент, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с усовершенствованием врачей, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия, esetov06@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5955-7979>

Эсетов Азедин Мурадович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия.

Вклад авторов

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Murad A. Esetov, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with the improvement of Doctors, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia. ORCID: 0000-0001-5955-7979. E-mail: esetov06@rambler.ru.

Azedin M. Esetov, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia.

Authors' contribution

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

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 06.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 06.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 16.05.2022

Клинический случай
УДК 618.33-077
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-80-85>

Случай пренатальной диагностики диастрофической дисплазии в I триместре беременности

С. А. Тё

Центр иммунологии и репродукции, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Сергей Александрович Тё, ser-tyo@yandex.ru

Аннотация. Представлено описание случая ранней пренатальной диагностики диастрофической дисплазии в сроке 13 недель, 2 дней гестации. В рамках ультразвукового скрининга I триместра у плода выявлены характерные для этой формы системной скелетной дисплазии изменения: микрогнатия, микромелия, сгибательная контрактура в локтевых и коленных суставах, патогномоничное для диастрофической дисплазии отведение большого пальца кистей и стоп (большой палец «путешественника автостопом» (hitchhiker thumb)), варусная девиация и постаксиальная полидактилия стоп в сочетании со значительным увеличением толщины воротникового пространства. Беременность прервана по медицинским показаниям. Показаны возможности ультразвуковой диагностики диастрофической дисплазии как в 2D-режиме, так и с использованием 3D-эхографии

Ключевые слова: плод, скелетные дисплазии, диастрофическая дисплазия, скрининг I триместра, пренатальная диагностика, 3D-эхография

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Для цитирования: Тё С. А. Случай пренатальной диагностики диастрофической дисплазии в I триместре беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):80-85. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-80-85.

A case of prenatal diagnosis of diastrophic dysplasia in the 1st trimester of pregnancy

S. A. Tyo

Center of Immunology and Reproduction, Moscow, Russia

Corresponding author: Sergey A. Tyo, e-mail: ser-tyo@yandex.ru

Abstract. A case of early prenatal diagnosis of diastrophic dysplasia at 13 weeks 2 days of gestation is described. During ultrasound screening of the first trimester, fetal changes characteristic of this form of systemic skeletal dysplasia were revealed – micrognathia, micromelia, flexion contracture in the elbow and knee joints, pathognomonic abduction of the thumb of the hands and feet for diastrophic dysplasia (hitchhiker thumb), varus deviation and postaxial polydactyly of the feet, in combination with by a significant increase in the nuchal translucency. Pregnancy was interrupted for medical reasons. The possibilities of ultrasound diagnostics of diastrophic dysplasia by two- and three-dimensional ultrasound using are shown.

Keywords: fetus, skeletal dysplasia, diastrophic dysplasia, first trimester screening, prenatal diagnosis, three-dimensional ultrasound

Financing: The study did not have sponsorship

For citation: Tyo S. A. A case of prenatal diagnosis of diastrophic dysplasia in the 1st trimester of pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):80-85. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-80-85.

Введение

Диастрофическая дисплазия (ДД), OMIM 222600 (син. синдром диастрофической карликовости) — редкая системная скелетная дисплазия (ССД) с аутосомно-рецессивным типом наследования, основными проявлениями которой являются укорочение конечностей по типу микромелии или ризомелии, косолапость, деформация кистей и стоп, множественные сгибательные контрактуры и сколиоз, деформация и утолщение ушных раковин, в 25% случаев отмечается расщелина нёба. Не относится к летальным скелетным дисплазиям, также как и не сочетается с когнитивными

расстройствами. Кроме семейных форм, встречаются и спорадические случаи¹ [1,2].

Впервые термин «диастрофический» был заимствован М. Lamy и Р. Maroteaux в 1960 г. из геологии: диастрофизм — это тектонические движения и деформация земной коры [3]. Авторы впервые выделили ДД в отдельную нозологическую единицу, которая прежде расценивалась как вариант других ССД, в частности ахондроплазия с косолапостью, множествен-

¹ OMIM # 222600. Diastrophic dysplasia. Copyright © 1986 – 2015. Johns Hopkins University.

ный врождённый артрогрипоз или множественные врождённые пороки развития и контратуры [4,5].

Частота встречаемости ДД — 1:100000 новорожденных детей, а в Финляндии отмечается её максимальное распространение (0,3 случая на 10000 новорождённых), и обусловлено это высокой концентрацией мутации IVS1+2T>C в гене SLC26A2 [1,6]. Вероятно, поэтому впервые ген и был картирован в финской популяции в 1990 г., когда прицельно были обследованы дети с ДД из 13 семей [7].

Дальнейшие исследования подтвердили, что возникновение ДД связано с гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией в гене SLC26A2 (DTDST) на длинном плече 5 хромосомы (5q32-q33.1), который кодирует трансмембранный белок, осуществляющий транспорт сульфатов в хондроциты и фибробласты для поддержания адекватного сульфатирования протеогликанов. Нарушение этого процесса препятствует эндохондральному окостенению и, следовательно, приводит к аномальному росту и ремоделированию костной и хрящевой тканей. При поражении одного гена была выявлена разная степень влияния мутации на процесс транспорта сульфата, что, вероятно в сочетании и с другими факторами, приводит к развитию четырёх видов хондродисплазий с различающимся клиническим фенотипом и прогнозом. К ним относятся ахондрогенез IB типа и ателостеогенез II типа, которые являются летальными формами, и нелетальные формы, такие как диастрофическая дисплазия и рецессивная множественная эпифизарная дисплазия [8,9].

Первая публикация о возможностях эхографии в диагностике ДД датируется 1983 г., в которой финские авторы приводят случай пренатальной диагностики этой хондродисплазии в 16 недель беременности у пациентки из группы риска (предыдущий ребенок с ДД), подтверждённый в 19 недель с помощью фетоскопии и рентгенологического исследования [10].

Несмотря на то, что клиническое ядро ДД крайне ярко выражено и большая часть беременных проходит скрининги I и II триместров в специализированных учреждениях и у подготовленных специалистов, публикаций на эту тему, в том числе в отечественных журналах, не так много. При этом большая часть из них посвящена возможностям пренатальной диагностики этой скелетной дисплазии в I триместре, что повышает их ценность, но последняя отечественная публикация датируется 2015 г. [11,12,13,14,15,6,16].

Приводим собственное наблюдение ранней пренатальной диагностики ДД в 13 недель беременности.

Материалы и методы

Беременная П., 34 года, беременность 4, аборт 3 (неразвивающиеся беременности до 12 недель). Супруги здоровы, семейный анамнез не отягощен, брак неродственный, профессиональных вредностей не имеют.

При прохождении ультразвукового скрининга I триместра по месту наблюдения беременности были выявлены микрогнатия и укорочение конечностей.

Пациентка направлена для уточнения диагноза с заключением «признаки скелетной дисплазии».

Ультразвуковое исследование проведено с использованием аппарата Accuvix-A30 (Самсунг Медисон) с использованием объемного конвексного датчика V 4-8 и объемного ректо-вагинального датчика V 5-9.

Результаты

В ходе ультразвукового исследования в полости матки обнаружен один живой плод (рис. 1). Копчиковый размер — 65 мм (12 недель 6 дней), бипариетальный размер — 24 мм, окружность головы — 85 мм, окружность живота — 74 мм, длина бедра — 5 мм



Рисунок 1. Продольное сканирование плода.

1 — микрогнатия; 2 — увеличенная толщина воротникового пространства; 3 — деформированная стопа с постаксиальной полидактилией и отведением большого пальца.

Figure 1. Longitudinal scanning of the fetus. 1 – micrognathia; 2 – increased thickness of nuchal translucency; 3 – deformed foot with postaxial polydactyly and thumb retraction.



Рисунок 2. Профиль плода (срединно-сагиттальный срез).

Figure 2. Profile of the fetus with micrognathia (mid-sagittal section).

(менее 5 процентиля), сердцебиение 151 уд./мин. Толщина воротникового пространства (ТВП) — 6,8 мм, носовые кости визуализируются, венозный проток — ПИ 1,08, реверсный кровоток не определяется, трикуспидальной регургитации нет (рис. 2).

Форма головы, костей черепа и строение основных структур головного мозга без особенностей (рис. 3). Явной гипоплазии грудной клетки не выявлено. Четырёхкамерный срез и срез через 3 сосуда (V-sign) без особенностей (рис. 4). Передняя брюшная стенка, органы брюшной полости, область почек и мочевого пузыря без особенностей. Позвоночник не изменен.

Строение хориона не изменено, пуповина имеет 3 сосуда, прикрепление к хориону без особенностей.

При оценке лицевых структур отмечалась выраженная микрогнатия без смещения ушных раковин вниз и признаков расщелины лица, в частности твердого нёба.

Верхние и нижние конечности с признаками сгибательной контрактуры в локтевых и коленных суставах, а также значительное укорочение длинных трубчатых костей по типу микромелии (рис. 5, 6).

Кисти имели характерные большие пальцы «путешественника автостопом» (рис. 7).

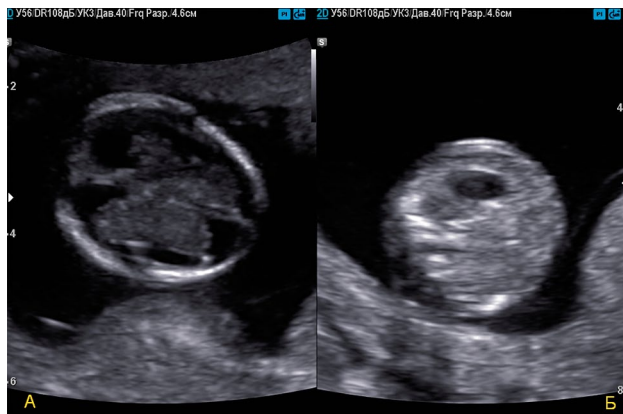


Рисунок 3. Поперечное сечение головы (А) и живота (Б).
Figure 3. Axial section of the head (A) and abdomen (B).

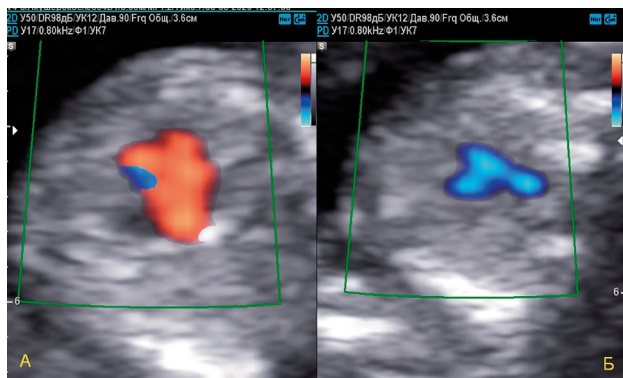


Рисунок 4. Четырёхкамерный срез сердца (А) и срез через 3 сосуда — V-sygn (Б) в режиме ЭДК.
Figure 4. Four-chamber section of the heart (A) and a three-vessels view – V-sign (B) in PD mode.



Рисунок 5. Верхняя конечность — микромелия, сгибательная контрактура локтевого сустава, большой палец «путешественника автостопом».
Figure 5. Upper limb – micromelia, flexion contracture of the elbow joint, thumb of the «hitchhiker».

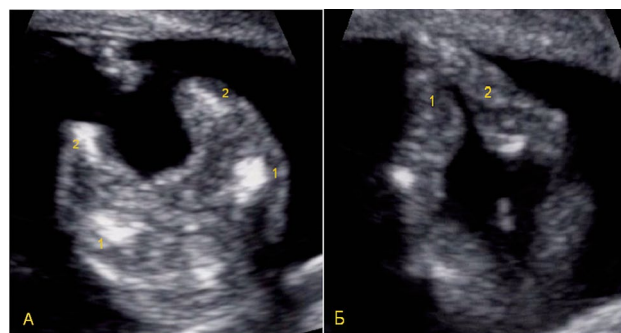


Рисунок 6. Нижние конечности. А. Сгибательная контрактура коленных суставов, микромелия. 1 — бедра; 2 — голени. Б. Девиация стоп. 1 — левая стопа; 2 — правая стопа.
Figure 6. Lower extremities. A. Flexion contracture of knee joints, micromelia. 1 – hips; 2 – lower legs. B. Deviation of the feet. 1 – left foot; 2 – right foot.



Рисунок 7. Кисть с характерным радиальным отведением большого пальца — признак «hitchhiker thumb».
Figure 7. A brush with a characteristic radial thumb retraction is a sign of a «hitchhiker thumb».

Угол постановки стоп изменён по типу варусной девиации, а также определялась постаксиальная полидактилия обеих стоп, увеличение размеров больших пальцев и характерное их отведение в сторону (рис. 8).

При трёхмерной реконструкции (3D) патологические изменения у плода, обнаруженные ранее в 2D режиме, были полностью подтверждены (рис. 9).

Выявленный комплекс ультразвуковых признаков полностью соответствовал клиническому ядру ДД как основной диагностической гипотезе при такой эхографической картине.

Беременность прервана по медицинским показаниям. Рекомендовано таргетное секвенирование абортуса и семейной пары с последующим медико-генетическим консультированием.

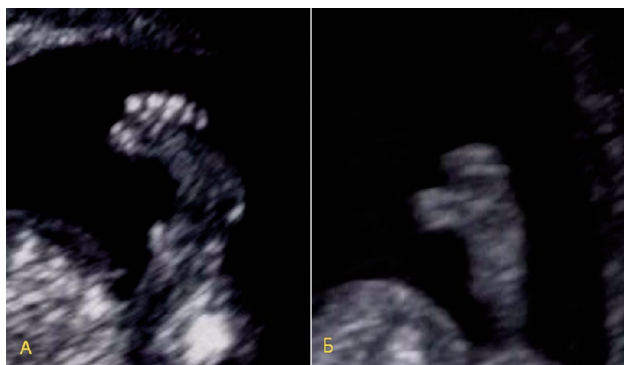


Рисунок 8. Стопа. А. Варусная девиация, постаксиальная полидактилия, отведение большого пальца. Б. Отведение большого пальца.

Figure 8. Foot. A. Varus deviation, postaxial polydactyly, thumb abduction. B. Thumb abduction.



Рисунок 9. Трёхмерное изображение плода в режиме поверхностной реконструкции.

Figure 9. Three-dimensional image of the fetus in the mode of surface reconstruction.

Обсуждение

Сложность пренатальной диагностики ССД обусловлена тем, что их спектр достаточно широк, как и вариабельность фенотипических проявлений, а также сроки пренатальной манифестации. Тем не менее, большинство из них имеют характерные патогномичные признаки либо комбинацию изменений, которая облегчает диагностический поиск и идентификацию нозологической формы [17].

При тщательном соблюдении методологии проведения ультразвукового скрининга I триместра, широкий спектр ССД доступен и для ранней пренатальной диагностики [18,19].

В настоящее время основным инструментом первичной пренатальной диагностики ССД продолжает оставаться эхография. Основной двухмерный режим визуализации успешно дополнен различными вариантами реконструкции трёхмерного изображения плода. В частности, поверхностная реконструкция и скелетный режим позволяют улучшить детализацию и визуальное восприятие выявленных изменений [12,16]. В представленном случае объёмное изображение плода в режиме поверхностной реконструкции полностью отражало суть патологических изменений характерных для ДД, в том числе и патогномичный её признак — радиальное отведение больших пальцев кистей (рис. 10). Очень важным моментом, повышающим эффективность раннего выявления и возможность дифференциальной диагностики ССД, является детальная оценка кистей и стоп [19].

Следует отметить, что увеличение толщины воротникового пространства, выявленное в данном случае,

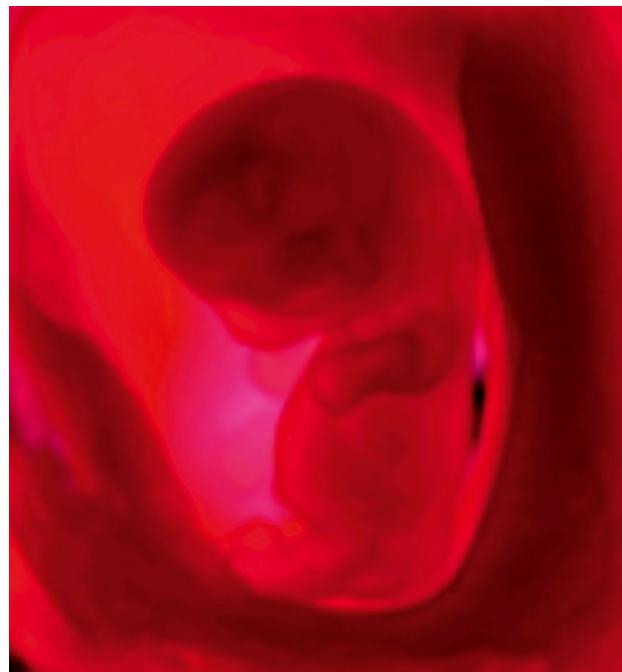


Рисунок 10. Трёхмерное изображение плода в режиме Fetal Realistic Vue.

Figure 9. Three-dimensional image of the fetus in Fetal Realistic Vue mode.

относится к неспецифическим ранним ультразвуковым маркерам различных форм ССД [20,21]. Данный признак сигнализирует о необходимости более тщательной оценки скелета плода, с обязательным использованием трансвагинального доступа.

Безусловно, для полной верификации случаев пренатально выявленных ССД необходимо комплексное изучение абортуса, которое должно включать в себя лучевую диагностику — рентгенологическое (рекомендуемый минимум), КТ или МРТ (при необходимости), патологоанатомическое, гистологическое и генетическое исследования с последующим медико-генетическим консультированием семейной пары перед планированием следующей беременности. Однако, как показывают практика и представленный случай, после прерывания беременности полный спектр верифицирующих диагностических мероприятий не проводится и для медико-генетического консультирования остаются только ультразвуковые данные. Поэтому при выявлении ССД специалисту пренатальной диагностики необходимо максимально точно

зафиксировать на эхограммах и видеоклипах каждый обнаруженный ультразвуковой признак, что может облегчить последующее консультирование генетиком.

Несмотря на то, что после прерывания беременности нам не удалось получить информацию о проведении каких-либо дополнительных исследований как абортуса, так и семейной пары, выявленный комплекс изменений, в том числе и патогномичный признак радиального отведения большого пальца кисти, позволяет с достаточной уверенностью утверждать, что перед нами ультразвуковая семиотика ДД.

Заключение

Таким образом, представленное наблюдение подтверждает возможности ранней пренатальной диагностики диастрофической дисплазии в рамках ультразвукового скрининга I триместра беременности, а 3D-эхогRAFия улучшает визуальное восприятия выявленных изменений у плода, делая их максимально реалистичными и повышая точность определения нозологической формы системной скелетной дисплазии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев М.В. *Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз*. 4-е изд., доп., перер. М.: Реал Тайм; 2016.
2. Козлова С.И., Демикова Н.С. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. 3-е издание, переработанное и дополненное. М: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия; 2007.
3. Lamy M, Maroteaux P. Diastrophic nanism. *Presse Med*. 1960;68:1977-80. (in French). PMID: 13758600.
4. Mau H. *Wesen und Bedeutung der enchondralen Dysostosen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (pub.); 1958.
5. Kite J.H. *The Clubfoot*. New York: Grune and Stratton (pub.); 1964.
6. Honório JC, Bruns RF, Gründtner LF, Raskin S, Ferrari LP, et al. Diastrophic dysplasia: prenatal diagnosis and review of the literature. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(2):127-32. DOI: 10.1590/s1516-31802013000100024.
7. Hästbacka J, Kaitila I, Sistonen P, de la Chapelle A. Diastrophic dysplasia gene maps to the distal long arm of chromosome 5. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(20):8056-9. DOI: 10.1073/pnas.87.20.8056.
8. Rossi A, Superti-Furga A. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene (SLC26A2): 22 novel mutations, mutation review, associated skeletal phenotypes, and diagnostic relevance. *Hum Mutat*. 2001;17(3):159-71. DOI: 10.1002/humu.1.
9. Karniski LP. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype. *Hum Mol Genet*. 2001;10(14):1485-90. DOI: 10.1093/hmg/10.14.1485.
10. Kaitila I, Ammälä P, Karjalainen O, Liukkonen S, Rapola J. Early prenatal detection of diastrophic dysplasia. *Prenat Diagn*. 1983;3(3):237-44. DOI: 10.1002/pd.1970030309.
11. Прибушения, О.В., Новиков И.В., Ковалев С.И., Крапива Г.А., Плевако Т.А., и др. Возможности пренатальной диагностики диастрофической дисплазии в I триместре беременности. *Пренатальная диагностика*. 2005;4(1):56-61.

REFERENCES

1. Medvedev M.V. *Prenatal'naja jehografija. Differencial'nyj diagnost'nyj prognos*. 4-e izd., dop., perer. Moscow: Real Tajm; 2016. (In Russ.)
2. Kozlova S.I., Demikova N.S. *Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie*. 3-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. Moscow: T-vo nauchnyh izdanij KMK; Avtorskaja akademija; 2007. (In Russ.)
3. Lamy M, Maroteaux P. Diastrophic nanism. *Presse Med*. 1960;68:1977-80. (in French). PMID: 13758600.
4. Mau H. *Wesen und Bedeutung der enchondralen Dysostosen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (pub.); 1958.
5. Kite J.H. *The Clubfoot*. New York: Grune and Stratton (pub.); 1964.
6. Honório JC, Bruns RF, Gründtner LF, Raskin S, Ferrari LP, et al. Diastrophic dysplasia: prenatal diagnosis and review of the literature. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(2):127-32. DOI: 10.1590/s1516-31802013000100024.
7. Hästbacka J, Kaitila I, Sistonen P, de la Chapelle A. Diastrophic dysplasia gene maps to the distal long arm of chromosome 5. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(20):8056-9. DOI: 10.1073/pnas.87.20.8056.
8. Rossi A, Superti-Furga A. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene (SLC26A2): 22 novel mutations, mutation review, associated skeletal phenotypes, and diagnostic relevance. *Hum Mutat*. 2001;17(3):159-71. DOI: 10.1002/humu.1.
9. Karniski LP. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype. *Hum Mol Genet*. 2001;10(14):1485-90. DOI: 10.1093/hmg/10.14.1485.
10. Kaitila I, Ammälä P, Karjalainen O, Liukkonen S, Rapola J. Early prenatal detection of diastrophic dysplasia. *Prenat Diagn*. 1983;3(3):237-44. DOI: 10.1002/pd.1970030309.
11. Pribushenja, O.V., Novikov I.V., Kovalev S.I., Krapiva G.A., Plevako T.A., et al. *Vozmozhnosti prenatal'noj diagnostiki distroficheskoy displazii v I trimestre beremennosti*. *Prenatal Diagnosis*. 2005;4(1):56-61. (In Russ.).

12. Бадигова Е.А. Случай ранней пренатальной диагностики диастрофической дисплазии. *Пrenatal'naya diagnostika*. 2010;9(1):84-86. eLIBRARY ID: 22829559
13. Русанова О.К., Грященко В.Н., Николаева О.П., Лакомская Е.В. Пренатальная диагностика скелетных дисплазий: ахондрогенез (тип IV) и диастрофическая дисплазия. *Пrenatal'naya diagnostika*. 2011;10(1):56-61. eLIBRARY ID: 22678416
14. Новикова И.В., Лазаревич А.А., Соловьева И.В., Венчикова Н.А., Мараховская Э.И. Пренатальная ультразвуковая диагностика диастрофической дисплазии в 12 недель беременности. *Пrenatal'naya diagnostika*. 2015;14(2):130-136. eLIBRARY ID: 23731034
15. Грамматикова О.А., Лютая Е.Д., Старикова Т.Ю., Осадшaja В.Н. Пренатальная диагностика диастрофической дисплазии реально может быть осуществлена при скрининговом ультразвуковом исследовании в 11-14 недель беременности. *Пrenatal'naya diagnostika*. 2015;14(3):269-271. eLIBRARY ID: 24114359
16. de Souza Lima T, Ferreira BG, Loureiro Souza CW, Batista IBC, Araujo Júnior E, et al. Prenatal diagnosis of diastrophic dysplasia in the second trimester of pregnancy: Two- and three- dimensional ultrasonographic findings. *Turk J Obstet Gynecol*. 2021;18(3):258-263. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2021.35033.
17. Медведев М.В. *Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз*. 2-е изд., перер. М.: Реал Тайм; 2009.
18. Шевченко Е.А. Пренатальная ультразвуковая диагностика скелетных дисплазий в 11 – 14 недель беременности. *Пrenatal'naya diagnostika*. 2007;6(2):114 – 122.
19. Лазаревич А.А. Ультразвуковые дифференциальные признаки системных скелетных дисплазий у плодов 1 триместра беременности и этапы пренатальной диагностики. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(S):299-300. eLIBRARY ID: 39199171
20. Ngo C, Viot G, Aubry MC, Tsatsaris V, Grange G, et al. First-trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(2):221-6. DOI: 10.1002/uog.4028.
21. Николаидес К. *Ультразвуковое исследование в 11 – 13+6 недель беременности*. Пер. с англ. СПб.: ИД «Петрополис»; 2007.
22. Badigova E.A. Sluchaj rannej prenatal'noj diagnostiki diastoficheskoj displazii. *Prenatal Diagnosis*. 2010;9(1):84-86. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22829559
23. Rusanova O.K., Grjashhenko V.N., Nikolaeva O.P., Lakomskaja E.V. Prenatal'naja diagnostika skeletnyh displazij: ahondrogenez (tip IV) i diastroficheskaja displazija. *Prenatal Diagnosis*. 2011;10(1):56-61. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22678416
24. Novikova I.V., Lazarevich A.A., Solovyeva I.V., Venchikova N.A., Marachovskaya E.I. Prenatal ultrasound diagnosis of diastrophic dysplasia at 12 weeks of gestation. *Prenatal Diagnosis*. 2015;14(2):130-136. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23731034
25. Grammatikova O.A., Ljutaja E.D., Starikova T.Ju., Osadshaja V.N. Prenatal'naja diagnostika diastroficheskoj displazii real'no mozhet byt' osushhestvlena pri skrinigovom ul'trazukovom issledovanii v 11-14 nedel' beremennosti. *Prenatal Diagnosis*. 2015;14(3):269-271. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24114359
26. de Souza Lima T, Ferreira BG, Loureiro Souza CW, Batista IBC, Araujo Júnior E, et al. Prenatal diagnosis of diastrophic dysplasia in the second trimester of pregnancy: Two- and three- dimensional ultrasonographic findings. *Turk J Obstet Gynecol*. 2021;18(3):258-263. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2021.35033.
27. Medvedev M.V. *Prenatal'naja jehografija. Differencial'nyj diagnoz i prognoz*. 2-e izd., perer. M.: Real Tajm; 2009. (In Russ.).
28. Shevchenko E.A. Prenatal'naja ul'trazukovaja diagnostika skeletnyh displazij v 11 – 14 nedel' beremennosti. *Prenatal Diagnosis*. 2007;6(2):114 – 122. (In Russ.).
29. Lazarevich A.A. Ul'trazukovye differencial'nye priznaki sistemnyh skeletnyh displazij u plodov 1 trimestra beremennosti i jetapy prenatal'noj diagnostiki. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(S):299-300. (In Russ.). eLIBRARY ID: 39199171
30. Ngo C, Viot G, Aubry MC, Tsatsaris V, Grange G, et al. First-trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(2):221-6. DOI: 10.1002/uog.4028.
31. Nikolaides K. *Ul'trazukovoe issledovanie v 11 – 13+6 nedel' beremennosti*. Per. s angl. SPb.: ID «Petropolis»; 2007. (In Russ.).

Информация об авторе

Тё Сергей Александрович, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии, Центр иммунологии и репродукции, Москва, Россия, ser-tyo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8248-7702>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the author

Sergey A. Tyo, Cand. Sci. (Med.), ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology, Center of Immunology and Reproduction, Moscow, Russia, ser-tyo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8248-7702>

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.03.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 28.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 29.05.2022

Краткое сообщение

УДК: 618

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-86-90>

Факторы риска реализаций внутриматочных адгезий у женщин репродуктивного возраста

М. Р. Оразов¹, Л. М. Михалева², С. Я. Исмаиладзе¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Оразов Мекан Рахимбердыевич, omekan@mail.ru

Аннотация. Бездетные браки остаются важной медицинской и социальной проблемой в настоящее время как в России, так и во всем мире. Бесплодие – это нарушение работы репродуктивной системы, имеющей широкий спектр состояний, влияющих на одну из важнейших функций человека – способность к размножению. Маточный фактор бесплодия занимает одну из лидирующих позиций в формировании бесплодия как первичного, так и вторичного. С учётом роста приобретённых форм infertility маточного генеза нельзя не обратиться к такому заболеванию, как внутриматочные адгезии. Внутриматочные синехии – это приобретенное заболевание матки, которое возникает после травмы слизистой оболочки эндометрия. В современном мире с каждым годом распространённость внутриматочных адгезий у женщин репродуктивного периода увеличивается. Однако нужно отметить, что, несмотря на современные технологии, нельзя точно определить число женщин, имеющих внутриматочные спайки. С учётом мультифакториальности развития внутриматочных адгезий, а также низкой эффективности методов лечения данная проблема занимает одну из ведущих позиций в структуре гинекологических заболеваний и сохраняет актуальность. Бессимптомное течение спаечного процесса приводит к затруднению диагностики, в связи с чем клиницисту необходимо помнить о факторах риска развития внутриматочных синехий. В обзоре представлены факторы риска формирования внутриматочных синехий.

Ключевые слова: спаечный процесс малого таза, внутриматочные синехии, спаечная болезнь

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Для цитирования: Оразов М. Р., Михалева Л. М., Исмаиладзе С. Я. Факторы риска реализаций внутриматочных адгезий у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):86-90. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-86-90.

Risk factors for the implementation of intrauterine adhesions in women of reproductive age

M. R. Orazov¹, L. M. Mikhaleva², S. Ya. Ismailzade¹

¹ People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Corresponding author: Mekan R. Orazov, omekan@mail.ru

Abstract. Childless marriages remain an important medical and social problem at present, both in our country and around the world. Infertility is a violation of the reproductive system, which has a wide range of conditions that affect one of the most important human functions – the ability to reproduce. The uterine factor of infertility occupies one of the leading positions in the formation of both primary and secondary infertility. Given the growth of acquired forms of uterine infertility, it is impossible not to turn to such a disease as intrauterine adhesions. Intrauterine synechiae is an acquired uterine disease that occurs after an injury to the endometrial mucosa. In the modern world, the prevalence of intrauterine adhesions in women of the reproductive period is increasing every year. However, it should be noted that despite modern technologies, it is impossible to accurately determine the number of women who have intrauterine adhesions. Taking into account the multifactorial development of intrauterine adhesions, as well as the low effectiveness of treatment methods, this problem occupies one of the leading positions in the structure of gynecological diseases and remains relevant. The asymptomatic course of the adhesive process leads to difficulty in diagnosis, and therefore the clinician needs to be aware of the risk factors for the development of intrauterine synechiae. The review presents risk factors for the formation of intrauterine synechiae.

Keywords: adhesive process of the small pelvis, intrauterine synechia, adhesive disease

Financing: The study did not have sponsorship

For citation: Orazov M. R., Mikhaleva L. M., Ismailzade S. Ya. Risk factors for the implementation of intrauterine adhesions in women of reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):86-90. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-86-90.

Распространённость

Первая публикация и полное описание о внутриматочной адгезии было сформировано гинекологом Джозефом Ашерманом еще в 1894 г. По сегодняшний день внутриматочные адгезии (ВМА), также известные как синдром Ашермана, остаются одной из актуальных проблем оперативной гинекологии. Доказано, что формирование спаечного процесса в полости матки происходит вследствие поражения базального слоя эндометрия, вызванного различными факторами. В результате этого в эндометрии образуются рубцы и спайки, что приводит к деформации полости матки и функциональным нарушениям. Нужно отметить, что точная распространённость ВМА не может быть определена в связи с бессимптомным или малосимптомным течением, а частоту рецидивирования не удается выяснить, даже учитывая современные технологии. По данным литературы, частота ВМА колеблется от 0,3% до 21,5%. Приблизительно 25–30% бесплодных женщин страдает от синдрома Ашермана, который представляет собой наиболее распространённую причину маточного бесплодия.

Факторы риска

Одной из главных причин развития внутриматочных адгезий являются оперативные вмешательства в полости матки, такие как искусственный аборт, дилатация и выскабливание, послеабортное кровотечение с последующим выскабливанием, ручное удаление плаценты, полипэктомия, миомэктомия и конизация шейки матки. Было также отмечено, что патофизиологические факторы, такие как инфекции, генитальный туберкулёз и эндометрит могут привести к адгезии и окклюзии полости матки, маточного перешейка или цервикального канала.

По данным литературы, около 90% случаев ВМА обуславливаются осложнённым течением беременности в связи с неполным аборт, неразвивающейся беременностью, пузырным заносом, послеродовым кровотечением, остатками плацентарной ткани. Было выявлено,

что синдром Ашермана встречается после неполного аборта в 50%, послеродового кровотечения – в 24% и хирургического аборта – в 17,5% случаев. Частота встречаемости внутриматочных адгезий в зависимости от этиологической причины представлена в таблице 1 [3]. Нужно отметить, что повторные внутриматочные манипуляции увеличивают на 8% вероятность развития адгезий, а при проведении оперативных вмешательств в третий раз она достигает 30%. Одной из причин развития неразвивающейся беременности является инфекция, что также способствует развитию ВМС. Однако вероятность возникновения адгезий имеет временные рамки (с момента возникновения гибели эмбриона и эвакуации его из полости матки) и достигает до 31%. Также зарубежными коллегами была выявлена взаимосвязь между наложением компрессионных швов при послеродовом кровотечении и формированием ВМА [9].

В последние годы изучается вопрос о генетической предрасположенности к формированию внутриматочных адгезий. Более глубокое понимание факторов риска и этиологии поможет в дальнейшем разработать стратегию профилактики и лечения ВМА [11].

Осложнения и тактика ведения

Эндометрий содержит два основных структурных слоя: нижележащий стабильный слой (базальную мембрану), называемый базальным слоем, и верхний динамический слой, называемый функциональным слоем [2]. Вышеупомянутые факторы приводят к повреждению базального слоя эндометрия, который играет важную роль в репарации поврежденного слоя [13].

ВМА часто клинически протекает бессимптомно, однако встречаются такие осложнения, как хронический болевой синдром, бесплодие, привычное невынашивание, осложнения беременности, аменорея, что приводит к снижению качества жизни [19].

Выраженность ВМА варьируется от минимальной до полной облитерации полости матки и/или стенок цервикального канала за счёт формирования адгезий [20].

Таблица / Table 1

Частота встречаемости внутриматочных адгезий в зависимости от этиологического фактора
The frequency of intrauterine adhesions depending on the etiological factor

Этиологический фактор / <i>Etiological factor</i>	Частота / <i>Frequency</i>
Кесарево сечение / <i>Cesarean section</i>	2-2,8%
Самопроизвольный выкидыш / <i>Spontaneous miscarriage</i>	5-39%
Рассечение внутриматочных перегородки / <i>Dissection of the intrauterine septum</i>	6%
Хирургический аборт / <i>Surgical abortion</i>	17,5%
Эмболизация маточных артерий / <i>Embolization of the uterine arteries</i>	14%
Компрессионный шов на матке / <i>Compression suture on the uterus</i>	18,5%
Выскабливание полости матки после родов / <i>Curettage of the uterine cavity after childbirth</i>	37,5%
Резектоскопия, миомэктомия / <i>Resectoscopy, myomectomy</i>	35%
Неполный аборт / <i>Incomplete abortion</i>	50%
Абляция эндометрия / <i>Ablation of the endometrium</i>	36,4%

ВМА – это приобретённое заболевание матки, которое возникает после травмы слизистой оболочки эндометрия. Поиски клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания, актуальны для прогноза развития ВМА и эффективно-го лечения [21].

Хотя синдром Ашермана был описан более века и его влияние на репродуктивное здоровье женщины хорошо известно, именно введение гистероскопии произвело революцию в его лечении, став стандартным методом диагностики и лечения внутриматочных спаек. Однако эффективность гистероскопического лечения в восстановлении анатомии полости матки и, главное, репродуктивного потенциала пациентки и прогностические факторы, влияющие на исход лечения, до конца не выяснены [22].

Несмотря на то, что эффективность хирургического лечения внутриматочных синехий составляет 85–90%, при этом репродуктивная функция восстанавливается всего у 23–35% женщин. Степень выраженности внутриматочных синехий влияет на вероятность наступления беременности и составляет у пациенток лёгкой степени 64,7%, средней — 53,6% и тяжёлой — 32,5% [25].

Первичная профилактика является важнейшим вопросом для женщин, нуждающихся в хирургическом вмешательстве на матке, особенно для женщин репродуктивного возраста, страдающих внутриутробными поражениями. Многие данные свидетельствуют о том, что риск развития ВМА можно снизить с помощью вышеупомянутых стратегий, однако хорошо известно, что полностью избежать образование адгезий невозможно [27].

Заключение

Интенсивное развитие современной медицины и использование малоинвазивных технологий, позволяющие снизить травматичность оперативных вмешательств, не способствовали снижению распространённости развития ВМА. Первичная профилактика, изучение факторов риска важные аспекты преодоления образования ВМА и вызванных ими осложнений. Нужно отметить, что в настоящее время нет ни одного метода лечения и профилактики ВМА, которые являлись бы достаточно эффективными. В связи с чем необходимо комплексно подходить к решению проблемы и проводить дальнейшее исследование в этой области для улучшения эффективности мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fritsch H. Ein Fall von volligem Schwaund der Gebärmutterhöhle nach Auskratzung. *Zentralbl Gynaekol.* 1894;18:1337–1342.
2. Yamamoto N, Takeuchi R, Izuchi D, Yuge N, Miyazaki M, et al. Hysteroscopic adhesiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes. *Reprod Med Biol.* 2013;12(4):159–166. DOI: 10.1007/s12522-013-0149-x.
3. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(1):63–76. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.11.018.
4. AAGL Elevating Gynecologic Surgery. AAGL Practice Report: Practice Guidelines on Intrauterine Adhesions Developed in Collaboration With the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(5):695–705. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.11.008.
5. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril.* 1982;37(5):593–610. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)46268-0.
6. Rein DT, Schmidt T, Hess AP, Volkmer A, Schöndorf T, Breidenbach M. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue is superior to ultrasound-guided curettage. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(6):774–8. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.08.003.
7. Salazar CA, Isaacson K, Morris S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(4):249–256. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000378.
8. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C, Selam B, Ceyhan T, et al. Efficiency and pregnancy outcome of serial intrauterine device-guided hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine synechiae. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1973–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.074.

REFERENCES

1. Fritsch H. Ein Fall von volligem Schwaund der Gebärmutterhöhle nach Auskratzung. *Zentralbl Gynaekol.* 1894;18:1337–1342.
2. Yamamoto N, Takeuchi R, Izuchi D, Yuge N, Miyazaki M, et al. Hysteroscopic adhesiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes. *Reprod Med Biol.* 2013;12(4):159–166. DOI: 10.1007/s12522-013-0149-x.
3. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(1):63–76. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.11.018.
4. AAGL Elevating Gynecologic Surgery. AAGL Practice Report: Practice Guidelines on Intrauterine Adhesions Developed in Collaboration With the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(5):695–705. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.11.008.
5. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril.* 1982;37(5):593–610. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)46268-0.
6. Rein DT, Schmidt T, Hess AP, Volkmer A, Schöndorf T, Breidenbach M. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue is superior to ultrasound-guided curettage. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(6):774–8. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.08.003.
7. Salazar CA, Isaacson K, Morris S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(4):249–256. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000378.
8. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C, Selam B, Ceyhan T, et al. Efficiency and pregnancy outcome of serial intrauterine device-guided hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine synechiae. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1973–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.074.

9. Kim T, Ahn KH, Choi DS, Hwang KJ, Lee BI, et al. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(6):731-6. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.08.003.
10. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril.* 2008;89(4):759-79. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.
11. Fei Z, Bin Z, Xin X, Fei H, Yuechong C. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(6):731-736. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.09.002.
12. Owusu-Akyaw A, Krishnamoorthy K, Goldsmith LT, Morelli SS. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. *Hum Reprod Update.* 2019;25(1):114-133. DOI: 10.1093/humupd/dmy035.
13. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health.* 2019;11:191-198. DOI: 10.2147/IJWH.S165474.
14. Spencer TE, Hayashi K, Hu J, Carpenter KD. Comparative developmental biology of the mammalian uterus. *Curr Top Dev Biol.* 2005;68:85-122. DOI: 10.1016/S0070-2153(05)68004-0.
15. Sonan Y, Aoki S, Enomoto K, Seki K, Miyagi E. Placenta Accreta following Hysteroscopic Lysis of Adhesions Caused by Asherman's Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:6968382. DOI: 10.1155/2018/6968382.
16. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the «ignored iceberg» of medicine and surgery. *World J Emerg Surg.* 2013;8(1):6. DOI: 10.1186/1749-7922-8-6.
17. De Wilde RL, Brölmann H, Koninckx PR, Lundorff P, Lower AM, et al. Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol Surg.* 2012;9(4):365-368. DOI: 10.1007/s10397-012-0764-2.
18. Daaloul W, Ouerdiane N, Masmoudi A, Ben Hamouda S, Bouguerra B, Sfar R. Epidemiological profile, etiological diagnosis and prognosis of uterine synechias: report of 86 cases [Epidemiological profile, etiological diagnosis and prognosis of uterine synechias: report of 86 cases]. *Tunis Med.* 2012;90(4):306-10. (In French). PMID: 22535345.
19. Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(3):207-14. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32814a6473.
20. Leung RK, Lin Y, Liu Y. Recent Advances in Understandings Towards Pathogenesis and Treatment for Intrauterine Adhesion and Disruptive Insights from Single-Cell Analysis. *Reprod Sci.* 2021;28(7):1812-1826. DOI: 10.1007/s43032-020-00343-y.
21. Huang H, Huang X, Luo S, Zhang H, Hu F, et al. The MicroRNA MiR-29c Alleviates Renal Fibrosis via TPM1-Mediated Suppression of the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Front Physiol.* 2020;11:331. DOI: 10.3389/fphys.2020.00331.
22. Abudukeyoumu A, Li MQ, Xie F. Transforming growth factor- β 1 in intrauterine adhesion. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(2):e13262. DOI: 10.1111/aji.13262.
23. Lee WL, Liu CH, Cheng M, Chang WH, Liu WM, Wang PH. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5175. DOI: 10.3390/ijms22105175.
9. Kim T, Ahn KH, Choi DS, Hwang KJ, Lee BI, et al. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(6):731-6. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.08.003.
10. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril.* 2008;89(4):759-79. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.
11. Fei Z, Bin Z, Xin X, Fei H, Yuechong C. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(6):731-736. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.09.002.
12. Owusu-Akyaw A, Krishnamoorthy K, Goldsmith LT, Morelli SS. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. *Hum Reprod Update.* 2019;25(1):114-133. DOI: 10.1093/humupd/dmy035.
13. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health.* 2019;11:191-198. DOI: 10.2147/IJWH.S165474.
14. Spencer TE, Hayashi K, Hu J, Carpenter KD. Comparative developmental biology of the mammalian uterus. *Curr Top Dev Biol.* 2005;68:85-122. DOI: 10.1016/S0070-2153(05)68004-0.
15. Sonan Y, Aoki S, Enomoto K, Seki K, Miyagi E. Placenta Accreta following Hysteroscopic Lysis of Adhesions Caused by Asherman's Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:6968382. DOI: 10.1155/2018/6968382.
16. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the «ignored iceberg» of medicine and surgery. *World J Emerg Surg.* 2013;8(1):6. DOI: 10.1186/1749-7922-8-6.
17. De Wilde RL, Brölmann H, Koninckx PR, Lundorff P, Lower AM, et al. Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol Surg.* 2012;9(4):365-368. DOI: 10.1007/s10397-012-0764-2.
18. Daaloul W, Ouerdiane N, Masmoudi A, Ben Hamouda S, Bouguerra B, Sfar R. Epidemiological profile, etiological diagnosis and prognosis of uterine synechias: report of 86 cases [Epidemiological profile, etiological diagnosis and prognosis of uterine synechias: report of 86 cases]. *Tunis Med.* 2012;90(4):306-10. (In French). PMID: 22535345.
19. Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(3):207-14. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32814a6473.
20. Leung RK, Lin Y, Liu Y. Recent Advances in Understandings Towards Pathogenesis and Treatment for Intrauterine Adhesion and Disruptive Insights from Single-Cell Analysis. *Reprod Sci.* 2021;28(7):1812-1826. DOI: 10.1007/s43032-020-00343-y.
21. Huang H, Huang X, Luo S, Zhang H, Hu F, et al. The MicroRNA MiR-29c Alleviates Renal Fibrosis via TPM1-Mediated Suppression of the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Front Physiol.* 2020;11:331. DOI: 10.3389/fphys.2020.00331.
22. Abudukeyoumu A, Li MQ, Xie F. Transforming growth factor- β 1 in intrauterine adhesion. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(2):e13262. DOI: 10.1111/aji.13262.
23. Lee WL, Liu CH, Cheng M, Chang WH, Liu WM, Wang PH. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5175. DOI: 10.3390/ijms22105175.

- 24 Fernandez H, Benifla JL, Fritel X, Fallet C. Synéchies post-curetage et aspiration: intérêt d'un anti-adhérentiel ? [Post-curetage and aspiration synechia: is there value in an anti-adhesion agent?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(2 Suppl 1):H8-12. (In French). DOI: 10.1016/S0368-2315(12)70004-2.
- 25 Chen JX, Yi XJ, Gu PL, Gao SX. The role of KDR in intrauterine adhesions may involve the TGF- β 1/Smads signaling pathway. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(10):e8324. DOI: 10.1590/1414-431X20198324.
- 26 Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонификация менеджмента пациенток. *Гинекология*. 2021;23(6):480-484. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201292
- 27 Wang YQ, Song XH, Wu SL, Huang YZ, Yan L, Li CZ. Comparison of Autocross-Linked Hyaluronic Acid Gel and Intrauterine Device for Preventing Intrauterine Adhesions in Infertile Patients: A Randomized Clinical Trial. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2020;9(2):74-80. DOI: 10.4103/GMIT.GMIT_103_19.
- 28 Doroftei B, Dabuleanu AM, Ilie OD, Maftai R, Anton E, et al. Mini-Review of the New Therapeutic Possibilities in Asherman Syndrome-Where Are We after One Hundred and Twenty-Six Years? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):706. DOI: 10.3390/diagnostics10090706.
- 29 Chiu CS, Hwu YM, Lee RK, Lin MH. Intrauterine adhesion prevention with Malecot catheter after hysteroscopic myomectomy: A novel approach. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(1):56-60. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.008.
- 24 Fernandez H, Benifla JL, Fritel X, Fallet C. Synéchies post-curetage et aspiration: intérêt d'un anti-adhérentiel ? [Post-curetage and aspiration synechia: is there value in an anti-adhesion agent?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(2 Suppl 1):H8-12. (In French). DOI: 10.1016/S0368-2315(12)70004-2.
- 25 Chen JX, Yi XJ, Gu PL, Gao SX. The role of KDR in intrauterine adhesions may involve the TGF- β 1/Smads signaling pathway. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(10):e8324. DOI: 10.1590/1414-431X20198324.
- 26 Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Y. Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management // *Gynecology*. - 2021. - Vol. 23. - N. 6. - P. 480-484. doi: 10.26442/20795696.2021.6.201292
- 27 Wang YQ, Song XH, Wu SL, Huang YZ, Yan L, Li CZ. Comparison of Autocross-Linked Hyaluronic Acid Gel and Intrauterine Device for Preventing Intrauterine Adhesions in Infertile Patients: A Randomized Clinical Trial. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2020;9(2):74-80. DOI: 10.4103/GMIT.GMIT_103_19.
- 28 Doroftei B, Dabuleanu AM, Ilie OD, Maftai R, Anton E, et al. Mini-Review of the New Therapeutic Possibilities in Asherman Syndrome-Where Are We after One Hundred and Twenty-Six Years? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):706. DOI: 10.3390/diagnostics10090706.
- 29 Chiu CS, Hwu YM, Lee RK, Lin MH. Intrauterine adhesion prevention with Malecot catheter after hysteroscopic myomectomy: A novel approach. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(1):56-60. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.008.

Информация об авторах

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, omekan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>

Михалева Людмила Михайловна, д.м.н., проф., директор Института морфологии, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына, Москва, Россия, mikhalevam@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, sevka_monika@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7428-0469>

Вклад авторов

Исмаилзаде С. Я. — концепция и дизайн статьи, поиск литературных источников, анализ материала, написание статьи;

Михалева Л.М. — редактирование, анализ материала;

Оразов М. Р. — редактирование статьи и ее окончательное утверждение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Mekan R. Orazov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology of the Medical Institute, People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia, omekan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>

Lyudmila M. Mikhaleva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia, mikhalevam@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Ismailzade Sevinj Yadulla kzy, post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in perinatology at the Medical Institute, People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia, sevka_monika@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7428-0469>

Authors' contribution:

Ismailzade S. Ya. — the concept and design of the article, the search for literary sources, the analysis of the material, the writing of the article;

Mikhaileva L. M. — editing, analysis of the material;

Orazov M. R. — editing of the article and its final approval.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 29.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 09.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 12.05.2022

Обзор
УДК: 616.248
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101>

Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы

А. Н. Пампура^{1,2,3}, А. В. Камаев⁴, А. А. Лебеденко⁵

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Пампура Александр Николаевич, apampura@pedklin.ru

Аннотация. Персонализация ведения детей с хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями, в том числе и бронхиальной астмой (БА), исключительно активно разрабатывается в течение последнего десятилетия. Одним из наиболее важных условий разработки этого направления является выявление биомаркеров, обладающих высокой клинической информативностью. Возможности и эффективность использования биомаркеров определяются выбором цели, патогенетической обоснованностью параметра, адекватным выбором биоматериала, валидностью тестирования и т.д. В статье представлены характеристики наиболее перспективных биомаркеров БА, обозначены их преимущества и недостатки при использовании в педиатрической практике. Рациональное использование биомаркеров уже сегодня позволяет выделить группу риска по развитию БА, предложить рациональную профилактику, в ряде случаев обосновать диагноз и оценить тяжесть заболевания, оптимизировать противовоспалительную терапию, прогнозировать ответ на фармакотерапию, оценить вероятность развития будущих обострений, своевременно выделить детей с тяжелым течением БА, которым необходимо дифференцированно инициировать и провести биологическую терапию.

Ключевые слова: биомаркеры, бронхиальная астма, дети, ImmunoCAP, аллергочип, ISAC-обзор

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Для цитирования: Пампура А. Н., Камаев А. В., Лебеденко А. А. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):91-101. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101.

Asthma biomarkers in children. New opportunities, real practice and frontiers

N. Pampura^{1,2,3}, A. V. Kamaev⁴, A. A. Lebedenko⁵

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁵ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Alexander N. Pampura, apampura@pedklin.ru

Abstract. Personalized management of children with chronic inflammatory non-communicable diseases, including bronchial asthma, have been extremely elaborated last decade. Highly informative biomarkers exploring is one of important conditions of this management. Testing aim, molecule's pathogenetic role, adequate biomaterial choice and test validity determine possibility and effectiveness of biomarker application. The paper represents key features of most perspective asthma biomarkers and discuss advantages and disadvantages of their using in pediatric practice. With rational biomarkers implementation nowadays one can separate patients with asthma development risk, provide a rational prevention, confirm the diagnosis and evaluate severity in some cases, optimize anti-inflammatory treatment, prognose the treatment response, evaluate future exacerbation probability, devote children with severe asthma in-time to initiate and conduct biological therapy for them.

Keywords: biomarkers, asthma, children, ImmunoCAP, Immuno Solid-phase Allergy Chip, summary

Financing: The study did not have sponsorship

For citation: Pampura A. N., Kamaev A. V., Lebedenko A. A. Asthma biomarkers in children. New opportunities, real practice and frontiers. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):91-101. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101.

Имплементация достижений прецизионной медицины (Precision medicine) в области аллергических заболеваний принципиально изменяет подходы к реальной клинической практике и разработке новых научных направлений [1]. Прецизионная медицина особенно актуальна в педиатрии, где она максимально эффективно объединяет методы современной классической медицины, результаты эпидемиологических исследований, достижения генетической и молекулярной диагностики, основанные в том числе на омиксных технологиях [2]. Это позволяет разработать принципиально новые подходы к лечению и профилактике аллергических заболеваний, учитывающие эндотипы и фенотипы, а также множество индивидуальных особенностей (генетических, экологических, образа жизни и т.д.). Ключевую роль в разработке персонализированного ведения больных с хроническими неинфекционными воспалительными заболеваниями отводят биомаркерам, под которыми понимают измеряемые показатели, которые могут подтверждать наличие заболевания, степень его тяжести или ответ на проводимую терапию. Чаще всего к биомаркерам относят лабораторные показатели, которые можно измерить количественно и для которых определена чёткая граница между состояниями «нормы» и «патологии». Валидный биомаркер должен измеряться в аналитической тестовой системе с хорошо установленными эксплуатационными характеристиками и иметь научно-обоснованные данные относительно физиологической, токсикологической, фармакологической или клинической значимости результатов теста.

Как для клинической практики, так и для научных исследований крайне актуальным является выбор среды, в которой исследуются биомаркеры. От этого зависит получение достоверных данных (наличие стандартизированной предподготовки образцов, сертифицированного лабораторного оборудования, возможность динамического наблюдения и т.д.) инвазивность процедуры сбора биологического материала (соблюдение этических аспектов). Классическим биологическим материалом для оценки иммунологических изменений при бронхиальной астме (БА) выступает сыворотка крови. При этом часть медиаторов, вырабатываемых, например, бронхиальными эпителиоцитами, может не достигать системного кровотока или присутствовать в венозной крови в концентрациях, недостаточных для определения. Исходя из предложенной Жаном Бюске концепции «единых дыхательных путей», воспалительные молекулы бронхиальной стенки могут быть обнаружены и в назальном эпителии [3]. В качестве менее инвазивных технологий оценки молекулярного пейзажа бронхиального эпителия, особенно актуальных для педиатрических пациентов, предложены изучение конденсата выдыхаемого воздуха, браш-биоптаты стенки носа, оценка концентрации провоспалительных метаболитов (оксид азота) или летучих органических веществ в выдыхаемом воздухе [4]. Для конденсата выдыхаемого воздуха и для материала, получаемого при назальной браш-биопсии, важными ограничениями выступают затрудненная точная оценка объёма полученного биоматериала (для расчёта концентрации)

и крайне низкое содержание маркеров, что повышает требования к чувствительности и специфичности используемых тест-систем.

Когортные исследования и кластерный анализ больших массивов данных выявили четыре основных клинических фенотипа БА, различающиеся патогенетическими механизмами и ответом на стандартную терапию [5]:

- 1) аллергическая астма с ранним началом;
- 2) аллергическая астма с ранним началом, среднетяжёлая-тяжёлая;
- 3) неаллергическая эозинофильная астма с поздним началом;
- 4) неаллергическая неэозинофильная астма с поздним началом.

Позднее начало болезни и неаллергический фенотип ассоциированы с более тяжёлыми клиническими манифестациями и менее полным ответом на фармакотерапию. По спектру регуляторных молекул (интерлейкины 4, 5, 13 либо интерлейкины 17, 31 и интерфероны) выделяют Т2-эндотип БА (включающий оба аллергических фенотипа и эозинофильную астму) и не-Т2-эндотип БА. Большинство международных руководств предлагает биомаркеры БА разделять на молекулы, характерные для Т2-эндотипа воспаления, и маркеры гетерогенной и менее изученной группы эндотипов не-Т2-воспаления [6,7]. Среди детей с БА доля пациентов с не-Т2-эндотипом крайне мала; одним из ведущих анамнестических маркеров БА наряду с характерными жалобами и лабильностью клиники является атопия в личном и семейном анамнезе, что однозначно относит большинство педиатрических пациентов к Т2-эндотипу [8].

К анамнестическим маркерам риска формирования БА уверенно можно отнести атопический дерматит (АтД); при этом важны нюансы клинического течения этого заболевания. Показано, что тяжёлые неконтролируемые формы АтД, а также клинически манифестный АтД в возрасте после трёх лет и особенно АтД, обострения которого не связаны с пищевой аллергией, — более специфичные анамнестические маркеры риска дебюта БА, чем диагноз АтД как такового или АтД в анамнезе [9]. К другим важным анамнестическим маркерам можно отнести клинические признаки бронхиальной гиперреактивности: реакции серийным кашлем/одышкой или дистантными свистящими хрипами на физическую или эмоциональную нагрузку, контакт с резкими запахами или аллергенами [10].

Для выделения группы риска развития БА или для подтверждения диагноза БА среди детей с рецидивирующими обструктивными осложнениями острых респираторных инфекций можно использовать оценку концентрации молекул-предикторов развития БА. [7,9,11]. Достаточно условно можно выделить две группы прогностических маркеров. К первой относятся менее лабильные маркеры, отражающие генетическую предрасположенность ребенка к нарушению барьерных свойств эпителиальных тканей (тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), наличие мутаций филаггрина и др.) или изменённому иммунному реагированию на стимулы внешней среды (специфические IgE к ингаляционным аллергенам). У детей достоверное определение специфических IgE (sIgE) необходимо для адекватного

назначения элиминационных мероприятий и аллерген-специфической иммунотерапии. Рациональное использование достижений молекулярной аллергологии позволяет принципиально изменить течение заболевания.

Во вторую группу прогностических маркеров входят субстанции, концентрация которых достаточно быстро изменяется и непосредственно связана с воспалением бронхиальной стенки (периостин, оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO), эозинофильный катионный белок (ЕСР), лейкотриены и др.) [7,11]. Мониторинг концентрации маркеров активности воспаления после подтверждения диагноза БА может быть использован и как инструмент оценки ответа на терапию, которая в настоящее время носит симптоматический/патогенетический характер, но не излечивающий. Базисная терапия БА, изменяемая на основании биомаркеров, вероятно, могла бы снизить лекарственную нагрузку и риск будущих обострений. В настоящее время коррекция объема противовоспалительного лечения на основании оценки маркеров неоправдана с позиций фармакоэкономики и в общей популяции не демонстрирует значимых преимуществ. Наиболее перспективен такой подход для пациентов с тяжёлым, трудно контролируемым течением БА, которые рассматриваются как кандидаты на назначение терапии моноклональными антителами [7].

Учитывая продолжающийся рост распространённости БА, в том числе выявление этого заболевания у пациентов, не имевших наследственной предрасположенности в семейном анамнезе, представляют интерес и прогностические биомаркеры, снижающие риск формирования БА (например, белок СС16, или утероглобин) [12]. Концентрация утероглобина в сыворотке крови и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа ниже у пациентов с БА в сравнении со здоровыми добровольцами [12,13]. Показано, что уровень белка СС16 исходно более низок у детей, которым впоследствии устанавливали диагноз БА; далее он постоянно понижается с увеличением стажа заболевания [14]. Обнаружена выраженная обратная корреляция уровня секреторного белка СС16 сыворотки и аллергической сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам [14].

В рамках данной публикации невозможно охватить характеристики всех используемых и перспективных биомаркеров БА, поэтому мы представим преимущества и недостатки только наиболее актуальных из них (табл. 1).

Эозинофилы являются одними из основных воспалительных клеток-эффекторов при БА Т2 эндотипа, поэтому определение их количества в периферической крови часто рекомендуется как доступный биомаркер. Большинство специалистов считает абсолютной эозинофилией периферической крови превышение 300–500 клеток/мкл, а относительной — более 5% лейкоцитов [15]. Эозинофилия в клиническом анализе крови расценивается как суррогатный маркер эозинофилии дыхательных путей, однако отмечают пациенты, у которых эта взаимосвязь отсутствует [16].

Значимость эозинофилии для первичной диагностики БА невысока, так как содержание этих клеток может повышаться и при других аллергических болезнях (ринит, дерматит и т.п.), паразитарных инвазиях и некоторых аутоиммунных заболеваниях [17]. При этом уровень

эозинофилов в крови $\geq 4\%$ относится к малым критериям как оригинального, так и модифицированного **предиктивного индекса астмы (API)** [18]. Различные пороги эозинофилии периферической крови связаны с трёхкратным повышением риска развития БА к 6 годам (более 300 кл/мкл на первом году жизни) [19], а при установленном диагнозе БА — с большей частотой обострений и более плохим контролем заболевания (>400 клеток/мкл) [20]. В педиатрической когорте эозинофилия в периферической крови (≥ 300 клеток/мкл) связана с большей тяжестью БА, большим количеством обострений, снижением ОФВ1/ФЖЕЛ, гиперреактивностью бронхов, утолщением стенки бронхов [21].

Содержание эозинофилов в периферической крови менее 470 клеток/мкл является более чувствительным предиктором отсутствия рецидивов бронхиальной обструкции, чем отрицательные результаты специфических IgE или прик-тестов [22]. Дети с атопической БА и эозинофилией ≥ 300 клеток/мкл более значимо клинически реагируют на иГКС [23]. Снижение числа эозинофилов периферической крови наблюдается при повышении дозы иГКС [24].

В качестве биомаркеров БА также используют белки, продуцируемые эозинофилами: главный основной белок, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин, катионный белок эозинофилов. Последний наиболее доступен для использования в рутинной педиатрической практике, так как для него разработана стандартизованная коммерческая тест-система. Этот белок находится в гранулах эозинофилов и высвобождается при активации этих клеток (например, через ИЛ-5) путем выброса гранул; уровень ЕСР выраженно прямо коррелирует с интенсивностью аллергического воспаления дыхательных путей [25]. Концентрация ЕСР в сыворотке крови повышается при обострении БА и нормализуется, коррелируя с уменьшением сопротивления дыхательных путей, после восьми недель лечения монтелукастом [26]. При этом у детей с более высоким исходным уровнем ЕСР сыворотки крови наблюдалось более значимое улучшение функции лёгких в результате лечения иГКС [27], что позволяет рекомендовать этот маркер для отбора детей младшего возраста на лечение иГКС и титрования дозы [28].

Оксид азота выдыхаемого воздуха образуется в дыхательных путях с помощью фермента индуцибельной синтазы оксида азота, активность которой зависит от провоспалительных цитокинов Т2-ответа, а именно ИЛ-4 и ИЛ-13. Было показано, что уровень FeNO максимальный в группе пациентов с аллергической астмой, довольно высокий в группе пациентов с неаллергической астмой и минимальный в группе здоровых добровольцев [29]. Содержание FeNO прямо коррелирует с выраженностью обратимой бронхиальной обструкции, количеством эозинофилов периферической крови и степенью бронхиальной гиперреактивности [30]. Предложены различные пороговые значения этого биомаркера, но общепризнанным остается то, что показатель менее 25 частичек на миллиард (ppb) не связан с эозинофильным воспалением, а результат более 50 ppb уверенно указывает на эозинофильное воспаление [30]. На уровень FeNO влияют пол, курение,

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика биомаркеров БА
Comparative characteristics of BA biomarkers

Маркер / Biomarker	Биоматериал / Biomaterial	Достоинства / Advantages	Недостатки / Disadvantages	Оптимальный возраст применения / Optimal utilization age
Эозинофилы периферической крови / Blood eosinophil count	Цельная кровь / Whole blood	Доступность / Availability	Низкая специфичность / Low specificity	Без ограничений / No limits
Эозинофильный катионный белок / Eosinophilic cationic protein	Сыворотка / Serum	Показатель активности аллергического воспаления / Marker of allergic inflammation activity	Умеренная специфичность / Moderate specificity	Без ограничений / No limits
Оксид азота / FeNO	Выдыхаемый воздух / Exhaled air	Активность воспаления в бронхиальной стенке / Bronchial wall inflammation activity Неинвазивный / Non-invasive	Большая лабильность показателя / High variability of the marker Трудность экспираторного маневра / Expiration technical issues	Старше 4 лет / Above 4 years old
Общий IgE / Total IgE	Сыворотка / Serum	Доступность / Availability	Неспецифичный маркер / Non-specific marker	Без ограничений / No limits
Специфические IgE к ингаляционным аллергенам / Inhalational allergens-specific IgE	Сыворотка / Serum	Возможность выявить этиологию заболевания и возможные риски / Possible etiology of the disease and future risks	Необходимо различать сенситизацию и истинную аллергию / Sensitization and true allergy must be distinguished	Без ограничений* / No limits*
Лейкотриен E4 / Leukotriene E4	Моча / Urine	Неинвазивность / Non-invasive	Низкая специфичность / Low specificity	Без ограничений / No limits
Периостин / Periostin	Сыворотка / назальный материал / Serum/ Nasal material	Один из немногих маркеров ремоделинга / Rare remodeling marker	Некоторые противоречия в результатах исследований / Some published data are controversial	Без ограничений / No limits
Тимический стромальный лимфопоэтин / Thymic stromal lymphopoietin	Сыворотка / Serum	Высокие уровни коррелируют с высоким риском дебюта БА до клинических проявлений / High levels correlate with asthma debut before clinical manifestation	Не отражает текущее состояние бронхиальной стенки. Может быть повышен из-за воспалительных изменений в коже или ЖКТ / Do not reflect current state of bronchial wall. Could be elevated due to skin or gut inflammation	Без ограничений / No limits

Примечание. при условии использования количественных валидизированных тест-систем (например, ImmunoCAP).
Note. in case of quantitative validated test-systems (i.e. ImmunoCAP)

атопия, избыточная масса тела, а также назальные полипы даже в отсутствии БА. В трёхлетнем наблюдательном исследовании пациентов с тяжелой БА было показано, что подгруппа с наиболее высоким уровнем FeNO (≥ 50 ppb) отличалась большим числом обострений и меньшей продолжительностью периода без обострений БА в сравнении с подгруппой пациентов с постоянно низкими уровнями FeNO (< 25 ppb). Снижение уровня FeNO обратно коррелирует с приверженностью

пациента к применению ингаляционных глюкокортикостероидов [31].

Концентрация **общего IgE** в сыворотке крови может быть повышена у пациентов разного возраста с atopическими болезнями, однако альтернативными причинами повышения этого показателя выступают также и паразитарные инвазии, инвазивные микозы, некоторые инфекции, а также аутоиммунные заболевания и первичные иммунодефициты [32]. У детей

с установленным диагнозом atopической БА уровень общего IgE сыворотки крови умеренно коррелирует с тяжестью БА, гиперреактивностью дыхательных путей и утолщением стенки бронхов [21]. Применение общего сывороточного IgE в качестве диагностического биомаркера БА в реальной практике нецелесообразно в связи с его низкой специфичностью и чувствительностью. Высокие уровни общего IgE в сыворотке крови могут указывать на наличие сенсибилизации; данный параметр учитывается при определении показаний и расчёте дозы одного из препаратов моноклональных антител (омализумаба). В ходе лечения этим средством повторное определение общего IgE в сыворотке крови неинформативно и не рекомендовано для мониторинга эффективности терапии [33].

Специфические IgE—сыворотки крови к различным аллергенам в настоящее время представляются одним из ключевых прогностических биомаркеров развития и течения БА. По данным проспективных когортных исследований, проведённых в различных странах, ранняя сенсибилизация (концентрация специфических IgE в сыворотке крови с 6 до 24 месяцев жизни) к ингаляционным аллергенам прямо указывает на высокий риск формирования БА у детей к школьному возрасту [34]. Для качественной клинической интерпретации принципиально важно оценивать сенсибилизацию с использованием современных прецизионных технологий, например, ImmunoCap или алергочип ISAC. Использование алергочипа ISAC у детей в возрасте 3–4 лет позволяет выявить сенсибилизацию к наиболее значимым ингаляционным аллергенам и оценить риск развития и/или персистирования БА. К молекулам риска в зависимости от исследуемой когорты относят Betv1 (пыльца березы), Feld1 (кошка), Phlp1 и Phlp5 (пыльца тимopheевки), Derp1/2 (Dermatophagoides pteronyssinus), Derf1/2 (Dermatophagoides farinae) [35]. Наличие sIgE к мажорным аллергенам молока, яйца, арахиса, рыбы также имеет прогностическую значимость повышения риска развития БА, хотя и менее выраженную, чем ингаляционная сенсибилизация. Не вызывает сомнения то, что у детей раннего возраста с atopическим дерматитом, полисенсибилизация к пищевым аллергенам выступает в качестве биомаркера развития БА [34,36].

К актуальным биомаркерам БА относятся и продукты 5-липоксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты: лейкотриены (ЛТ): LTC4 и LTE4, LTD4 (цистеинил-лейкотриены, CysLT) и LTC4. Источники CysLT включают многие типы воспалительных клеток верхних и нижних дыхательных путей, такие как эозинофилы, тучные клетки, базофилы, макрофаги, тромбоциты и нейтрофилы. Высвобождение CysLT из лейкоцитов периферической крови atopиков происходит как при специфической (аллергены), так и неспецифической (фактор активации тромбоцитов) стимуляции [37]. Цистеиниловые лейкотриены стимулируют выработку, мобилизацию и активацию воспалительных клеток, в том числе эозинофилов, а также Th2-клеток, IL2, моноцитов/макрофагов и дендритных клеток. LTE4 является стабильным метаболитом LTC4/ LTD4, и он доступен для измерения в моче [38]. Уровни LTE4

в моче повышаются во время обострений бронхиальной астмы и коррелируют со степенью обструктивных нарушений. Показано повышение концентрации LTE4 в моче под воздействием значимых ингаляционных аллергенов детей с аллергической БА, а также при провокации аспирином у больных с гиперчувствительностью к последнему [39,40].

Периостин — это белок внеклеточного матрикса эпителия человека, который активно выделяется фибробластами, эпителиоцитами и некоторыми другими клетками. Физиологическая роль периостина состоит в обеспечении адгезии и миграции клеток эпителия; кроме того, периостин активно секретируется при их повреждении и развитии воспалительных процессов [41]. В различных биоматериалах (кровь, мокрота, бронхиальные биоптаты и жидкость бронхоальвеолярного лаважа) концентрации периостина были существенно выше у пациентов с БА, чем у лиц, не страдающих астмой [42]. Периостин участвует в острой фазе астматического воспаления, обеспечивая синтез и секрецию эозинофилами ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующих факторов роста бета-1 и -2, цистениловых лейкотриенов и простагландина E2 [43]. В хронической фазе воспаления периостин формирует скопления в базальной мембране бронхов, обеспечивая её утолщение и ремоделирование [44]. Показано, что концентрация периостина у пациентов с БА стабильна независимо от времени года, периода заболевания или времени суток [44]. Предполагается, что пациенты с более высокой концентрацией периостина сыворотки крови отличаются персистированием воспаления бронхиальной стенки, более высоким риском будущих обострений, а также большей вероятностью ремоделирования бронхиальной стенки (соединительно-тканной перестройки подслизистого слоя эпителия) [45,46]. По нашим данным, концентрация периостина сыворотки была значимо выше у пациентов, не достигших контролируемого течения БА в течение одного года наблюдения независимо от возрастной группы [47]. Кроме того, в этом же наблюдении в группе подростков с БА показана умеренная обратная корреляция назальной концентрации периостина и объёма форсированного выдоха за первую секунду.

В ответ на механическое нарушение целостности или микробную атаку клетки различных эпителиальных барьеров (кожи, стенки бронхов и кишечника) выделяют «медиаторы тревоги» — алармины (короткоживущие интерлейкины-25 и -33 и тимический стромальный лимфопоэтин) [48,49]. В физиологических условиях ТСЛП стимулирует защитную реакцию врождённых лимфоидных и фагоцитирующих клеток с развитием воспаления. Патологическое увеличение концентрации этого хемоаттрактанта приводит к хронизации воспалительного процесса и вовлечению адаптивного звена иммунного ответа. Под воздействием ТСЛП дендритные клетки и Т-хелперы приобретают Т2-поляризацию, то есть начинают активно синтезировать интерлейкины 4, 5 и 13, формируют хроническое воспаление и патологическую реакцию на аллергены [50]. ТСЛП влияет на созревание и дифференцировку дендритных клеток и лимфоцитов в красном

Таблица / Table 2

Показания к использованию отдельных биомаркеров
Indications for the use of individual biomarkers

Маркер / <i>Biomarker</i>	Риска возник- новения БА (груп- па ри- ска) / <i>Risk of asthma debut</i>	Рациональ- ной про- филактики / <i>Reasonable prevention</i>	Тяжести / <i>Severity</i>	Эндоти- па (выбо- ра вида те- рапии) / <i>Endotype (treatment choice)</i>	Ответа на терапию / <i>Therapy response</i>	Монитори- рование те- чения за- болевания / <i>Asthma monitoring</i>	Развития других ал- лергиче- ских забо- леваний / <i>Other allergic diseases debut risk</i>
Эозинофилы перифериче- ской крови / <i>Blood eosinophil count</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Да / <i>Yes</i>
Эозинофиль- ный катион- ный белок / <i>Eosinophilic cationic protein</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>
Оксид азота / <i>FeNO</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>
Общий IgE / <i>Total IgE</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>
Специфиче- ские IgE к ин- галяционным аллергенам / <i>Inhalational allergens-specific IgE</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Да / <i>Yes</i>
Лейкотриен E4 / <i>Leukotriene E4</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>
Периостин / <i>Periostin</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Нет / <i>No</i>
Тимический стромальный лимфопоэтин / <i>Thymic stromal lymphopoietin</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>

костном мозге, а также поддерживает T2-поляризацию цитокинового профиля эозинофилов и тучных клеток [51]. Повышение концентрации ТСЛП в сыворотке крови описано, кроме БА, при atopическом дерматите, аллергическом рините, бронхиальной астме и эозинофильном эзофагите [7,52,53].

При выполнении биопсии бронхиальной стенки материал, полученный от пациентов с БА, в сравнении со здоровыми добровольцами отличался более высокой концентрацией ТСЛП [48]. У пациентов с БА описана прямая выраженная корреляция концентрации интерлейкина-5 и других медиаторов, характерных для T2 воспаления, с уровнем ТСЛП сыворотки крови [51]. При этом показано, что у пациентов с более тяжёлым, неконтролируемым течением БА, содержание ТСЛП

сыворотки крови было более высоким [54]. По нашим собственным данным, обнаружена сильная прямая корреляция между концентрацией ТСЛП сыворотки крови и продолжительностью периодов потери контроля БА в течение года наблюдения ($r=0,74$). Концентрация ТСЛП сыворотки крови была максимальной у пациентов с atopической БА с клещевой сенсibilизацией ($792,6 \pm 114,1$ пг/мл). Пациенты, у которых показатель ОФВ1 на фоне оптимальной терапии БА в течение года не достиг 80% от должного, имели более высокое содержание ТСЛП сыворотки крови [55].

Основной фармакологической мишенью при БА является воспаление, поэтому **маркерами ответа на терапию** могут выступать молекулы и показатели, которые отражают активность воспалительного процесса в

бронхиальной стенке. Можно выделить показатели, которые выступают предикторами хорошего ответа на ту или иную группу лекарственных средств до начала их применения, а также маркеры, которые используют как индикаторы эффективности по окончании курса терапии. Известно, что пациенты, у которых исходно более выражена Т2-поляризация иммунного воспалительного ответа, более быстро и более полно отвечают на терапию ингаляционными ГКС [56]. Поэтому предикторами хорошего ответа на ИГКС будут наследственная отягощённость по аллергическим заболеваниям, коморбидные астме аллергический ринит и атопический дерматит, высокие показатели абсолютной эозинофилии крови, общего и специфических IgE сыворотки, высокие результаты FeNO [6,7,11]. Показано, что пациенты с высоким уровнем ЛТЕ4 в моче, наоборот, полнее, быстрее и более стойко отвечают на терапию антилейкотриеновыми препаратами, чем на лечение ИГКС [38]. Для отбора на современные таргетные методы лечения (моноклональные антитела) в качестве биомаркеров активно используют уровень эозинофилов в периферической крови, общего IgE, FeNO и, косвенно, специфические IgE как индикатор атопического фенотипа БА [11, 57]. В частности, эозинофилия периферической крови используется как биомаркер отбора на терапию и контроля эффективности лечения препаратами анти-IL-5 (меполизумаб и реслизумаб), анти-IL-5Ra (бенрализумаб)

антител [58]. В то же время для омализумаба и дупилумаба опубликованы данные о независимости клинического ответа от исходного уровня биомаркеров Т2-опаления [59].

Таким образом, разработка и имплементация в реальную педиатрическую клиническую практику биомаркеров уже сегодня позволяет выделить группу риска по развитию БА, предложить рациональную профилактику, в ряде случаев обосновать диагноз и оценить тяжесть заболевания. Для детей с уже установленным диагнозом «БА» применение биомаркеров контроля воспаления и прогноза ответа на терапию позволяет оценить вероятность развития будущих обострений и приверженность лечению, оптимизировать противовоспалительную терапию, выделить детей с тяжёлым течением БА, которым необходимо дифференцированно иницировать и провести биологическую терапию. Научные исследования предлагают целую палитру биомаркеров при ведении детей с риском развития или наличием БА; каждая молекула обладает определёнными показаниями к использованию и ограничениями в применении (табл. 2). Своевременный, обоснованный и индивидуальный выбор биомаркеров для измерения у конкретного пациента может способствовать профилактике необратимых изменений бронхиальной стенки (ремоделирования), снижению лекарственной нагрузки и улучшению прогноза течения БА у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700391. DOI: 10.1183/13993003.00391-2017.
2. Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60(1):7-15. eLIBRARY ID: 23093968
3. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:47. DOI: 10.1186/s13601-016-0137-4.
4. Raulf-Heimsoth M, Wirtz C, Papenfuss F, Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):110-21. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00690.x.
5. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):1-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.031.
6. Arron JR, Izuahara K. Asthma biomarkers: what constitutes a 'gold standard'? *Thorax.* 2015;70(2):105-7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206069.
7. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamant Z, Eiwegger T, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020;75(12):3039-3068. DOI: 10.1111/all.14582.
8. Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., и др. *Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика.* М.: МедКом-Про; 2019. eLIBRARY ID: 37324018

REFERENCES

1. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700391. DOI: 10.1183/13993003.00391-2017.
2. Pampura A.N. Development of pediatric allergology: Problems and prospects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(1):7-15. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23093968
3. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:47. DOI: 10.1186/s13601-016-0137-4.
4. Raulf-Heimsoth M, Wirtz C, Papenfuss F, Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):110-21. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00690.x.
5. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):1-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.031.
6. Arron JR, Izuahara K. Asthma biomarkers: what constitutes a 'gold standard'? *Thorax.* 2015;70(2):105-7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206069.
7. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamant Z, Eiwegger T, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020;75(12):3039-3068. DOI: 10.1111/all.14582.
8. Geppe N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.V., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., et al. *Bronchial obstruction against the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention.* Moscow: MedCom-Pro. 2019. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37324018

9. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma- immunological imbalance and beyond. *Asthma Res Pract.* 2021;7(1):16. DOI: 10.1186/s40733-021-00082-0.
10. Hallas HW, Chawes BL, Rasmussen MA, Arianto L, Stokholm J, et al. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: A prospective birth cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002722. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002722.
11. Puzzovio PG, Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Front Pharmacol.* 2021;12:747364. DOI: 10.3389/fphar.2021.747364.
12. Guerra S, Vasquez MM, Spangenberg A, Halonen M, Martin RJ. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):932-934.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.047.
13. Ma YN, Wang J, Lee YL, Ren WH, Lv XF, et al. Association of urine CC16 and lung function and asthma in Chinese children. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(4):59-64. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3853.
14. Almunashiri S, Zhu Y, Han Y, Wang X, Somanath PR, Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020;9(12):4039. DOI: 10.3390/jcm9124039.
15. Kim HJ, Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw.* 2020;20(3):e24. DOI: 10.4110/in.2020.20.e24.
16. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290-300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
17. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101332.
18. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr.* 2019;7:320. DOI: 10.3389/fped.2019.00320.
19. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, Holweg CTJ, Rajamanickam V, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):790-796. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033.
20. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849-58. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
21. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, Lidegran M, James A, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(8):772-9. DOI: 10.1111/pai.12457.
22. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy.* 2008;38(5):767-73. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02966.x.
23. Fitzpatrick AM. Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):11-9; quiz 20-1. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
24. Jabbal S, Lipworth BJ. Blood eosinophils: The forgotten man of inhaled steroid dose titration. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):93-95. DOI: 10.1111/cea.13057.
9. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma- immunological imbalance and beyond. *Asthma Res Pract.* 2021;7(1):16. DOI: 10.1186/s40733-021-00082-0.
10. Hallas HW, Chawes BL, Rasmussen MA, Arianto L, Stokholm J, et al. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: A prospective birth cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002722. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002722.
11. Puzzovio PG, Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Front Pharmacol.* 2021;12:747364. DOI: 10.3389/fphar.2021.747364.
12. Guerra S, Vasquez MM, Spangenberg A, Halonen M, Martin RJ. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):932-934.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.047.
13. Ma YN, Wang J, Lee YL, Ren WH, Lv XF, et al. Association of urine CC16 and lung function and asthma in Chinese children. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(4):59-64. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3853.
14. Almunashiri S, Zhu Y, Han Y, Wang X, Somanath PR, Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020;9(12):4039. DOI: 10.3390/jcm9124039.
15. Kim HJ, Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw.* 2020;20(3):e24. DOI: 10.4110/in.2020.20.e24.
16. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290-300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
17. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101332.
18. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr.* 2019;7:320. DOI: 10.3389/fped.2019.00320.
19. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, Holweg CTJ, Rajamanickam V, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):790-796. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033.
20. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849-58. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
21. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, Lidegran M, James A, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(8):772-9. DOI: 10.1111/pai.12457.
22. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy.* 2008;38(5):767-73. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02966.x.
23. Fitzpatrick AM. Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):11-9; quiz 20-1. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
24. Jabbal S, Lipworth BJ. Blood eosinophils: The forgotten man of inhaled steroid dose titration. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):93-95. DOI: 10.1111/cea.13057.

25. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med.* 2007;101(4):696-705. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.012.
26. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:62-6. DOI: 10.1159/000312127.
27. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):541-9. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63548-X.
28. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):335-40. DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.003.
29. Meteran H, Sivapalan P, Stæhr Jensen JU. Treatment Response Biomarkers in Asthma and COPD. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1668. DOI: 10.3390/diagnostics11091668.
30. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
31. Abe Y, Suzuki M, Kimura H, Shimizu K, Makita H, et al. Annual Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurements and Exacerbations in Severe Asthma. *J Asthma Allergy.* 2020;13:731-741. DOI: 10.2147/JAA.S289592.
32. Joshi AY, Iyer VN, Boyce TG, Hagan JB, Park MA, Abraham RS. Elevated serum immunoglobulin E (IgE): when to suspect hyper-IgE syndrome-A 10-year pediatric tertiary care center experience. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(1):23-7. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3193.
33. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51(5):1702523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017.
34. Moustaki M, Loukou I, Tsaouri S, Douros K. The Role of Sensitization to Allergen in Asthma Prediction and Prevention. *Front Pediatr.* 2017;5:166. DOI: 10.3389/fped.2017.00166.
35. Wickman M, Lupinek C, Andersson N, Belgrave D, Asarnoj A, et al. Detection of IgE Reactivity to a Handful of Allergen Molecules in Early Childhood Predicts Respiratory Allergy in Adolescence. *EBioMedicine.* 2017;26:91-99. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.11.009.
36. Garib V, Rigler E, Gastager F, Campana R, Dorofeeva Y, et al. Determination of IgE and IgG reactivity to more than 170 allergen molecules in paper-dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):437-440. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.047.
37. Пампура А.Н. Значение липидных медиаторов воспаления при сочетанном atopическом поражении кожи и желудочно-кишечного тракта в обосновании терапии. Автореферат дис. кандидата медицинских наук. Моск. НИИ педиатрии и детской хирургии. Москва, 1995.
38. Rabinovitch N, Graber NJ, Chinchilli VM, Sorkness CA, Zeiger RS, et al. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):545-51.e1-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.008.
25. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med.* 2007;101(4):696-705. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.012.
26. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:62-6. DOI: 10.1159/000312127.
27. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):541-9. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63548-X.
28. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):335-40. DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.003.
29. Meteran H, Sivapalan P, Stæhr Jensen JU. Treatment Response Biomarkers in Asthma and COPD. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1668. DOI: 10.3390/diagnostics11091668.
30. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
31. Abe Y, Suzuki M, Kimura H, Shimizu K, Makita H, et al. Annual Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurements and Exacerbations in Severe Asthma. *J Asthma Allergy.* 2020;13:731-741. DOI: 10.2147/JAA.S289592.
32. Joshi AY, Iyer VN, Boyce TG, Hagan JB, Park MA, Abraham RS. Elevated serum immunoglobulin E (IgE): when to suspect hyper-IgE syndrome-A 10-year pediatric tertiary care center experience. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(1):23-7. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3193.
33. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51(5):1702523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017.
34. Moustaki M, Loukou I, Tsaouri S, Douros K. The Role of Sensitization to Allergen in Asthma Prediction and Prevention. *Front Pediatr.* 2017;5:166. DOI: 10.3389/fped.2017.00166.
35. Wickman M, Lupinek C, Andersson N, Belgrave D, Asarnoj A, et al. Detection of IgE Reactivity to a Handful of Allergen Molecules in Early Childhood Predicts Respiratory Allergy in Adolescence. *EBioMedicine.* 2017;26:91-99. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.11.009.
36. Garib V, Rigler E, Gastager F, Campana R, Dorofeeva Y, et al. Determination of IgE and IgG reactivity to more than 170 allergen molecules in paper-dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):437-440. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.047.
37. Pampura A.N. The importance of lipid mediators of inflammation in combined atopic lesions of the skin and gastrointestinal tract in the justification of therapy. Abstract of the dissertation of the Candidate of medical Sciences. Moscow. Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. Moscow, 1995. (In Russ.).
38. Rabinovitch N, Graber NJ, Chinchilli VM, Sorkness CA, Zeiger RS, et al. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):545-51.e1-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.008.

39. Rabinovitch N, Mauger DT, Reisdorph N, Covar R, Malka J, et al. Predictors of asthma control and lung function responsiveness to step 3 therapy in children with uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):350-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.039.
40. Bochenek G, Stachura T, Szafraniec K, Plutecka H, Sanak M, et al. Diagnostic Accuracy of Urinary LTE4 Measurement to Predict Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):528-535. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.001.
41. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1499-1509. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.010.
42. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019;74(11):2116-2128. DOI: 10.1111/all.13814.
43. Noguchi T, Nakagome K, Kobayashi T, Uchida Y, Soma T, et al. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1449-1452.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.020.
44. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respir Investig.* 2020;58(3):144-154. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.02.003.
45. Burgess JK, Jonker MR, Berg M, Ten Hacken NTH, Meyer KB, et al. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? *Eur Respir J.* 2021;57(2):2001286. DOI: 10.1183/13993003.01286-2020.
46. James A, Janson C, Malinovschi A, Holweg C, Alving K, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy.* 2017;72(11):1753-1760. DOI: 10.1111/all.13181.
47. Камаев А.В. Периостин как предиктор неконтролируемого течения астмы и снижения показателей функции легких у пациентов разных возрастных групп. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.* 2020;27(4):71-79. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79
48. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):845-52. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.010.
49. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1441-1451. DOI: 10.1172/JCI124606.
50. Lin SC, Cheng FY, Liu JJ, Ye YL. Expression and Regulation of Thymic Stromal Lymphopoietin and Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor Heterocomplex in the Innate-Adaptive Immunity of Pediatric Asthma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1231. DOI: 10.3390/ijms19041231.
51. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol.* 2005;174(12):8183-90. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.8183.
52. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Ганковская Л.В. Пилотное исследование уровней Toll-подобного рецептора 2 и тимического стромального лимфопоэтина в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(2):64-71. DOI: 10.24110/0031-403x-2021-100-2-64-71
39. Rabinovitch N, Mauger DT, Reisdorph N, Covar R, Malka J, et al. Predictors of asthma control and lung function responsiveness to step 3 therapy in children with uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):350-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.039.
40. Bochenek G, Stachura T, Szafraniec K, Plutecka H, Sanak M, et al. Diagnostic Accuracy of Urinary LTE4 Measurement to Predict Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):528-535. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.001.
41. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1499-1509. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.010.
42. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019;74(11):2116-2128. DOI: 10.1111/all.13814.
43. Noguchi T, Nakagome K, Kobayashi T, Uchida Y, Soma T, et al. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1449-1452.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.020.
44. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respir Investig.* 2020;58(3):144-154. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.02.003.
45. Burgess JK, Jonker MR, Berg M, Ten Hacken NTH, Meyer KB, et al. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? *Eur Respir J.* 2021;57(2):2001286. DOI: 10.1183/13993003.01286-2020.
46. James A, Janson C, Malinovschi A, Holweg C, Alving K, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy.* 2017;72(11):1753-1760. DOI: 10.1111/all.13181.
47. Kamaev A.V. Periostin as a predictor of uncontrolled asthma and lung function decrease in patient of different age groups. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2020;27(4):71-79. (In Russ.) DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79
48. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):845-52. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.010.
49. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1441-1451. DOI: 10.1172/JCI124606.
50. Lin SC, Cheng FY, Liu JJ, Ye YL. Expression and Regulation of Thymic Stromal Lymphopoietin and Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor Heterocomplex in the Innate-Adaptive Immunity of Pediatric Asthma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1231. DOI: 10.3390/ijms19041231.
51. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol.* 2005;174(12):8183-90. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.8183.
52. Zaynullina O.N., Pechkurov D.V., Hismatullina Z.R., Gankovskaya L.V. The pilot study of Toll-like receptor level 2 and thymic stromal lymphopoietin in children with atopie dermatitis. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2021;100(2):64-71. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403x-2021-100-2-64-71

53. Nejman-Gryz P, Górski K, Paplińska-Goryca M, Proboszcz M, Krenke R. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin-Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(11):3667. DOI: 10.3390/jcm9113667.
54. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104-11.e1-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.031.
55. Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В., Камаева И.А., Шапорова Н.Л. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп. *Медицинский Совет*. 2022;(1):319-326. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326
56. Ненасева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216-228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
57. Runnstrom M, Pitner H, Xu J, Lee FE, Kuruvilla M. Utilizing Predictive Inflammatory Markers for Guiding the Use of Biologicals in Severe Asthma. *J Inflamm Res*. 2022;15:241-249. DOI: 10.2147/JIR.S269297.
58. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*. 2020;75(12):3124-3146. DOI: 10.1111/all.14607.
59. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44. DOI: 10.1111/all.14425.
53. Nejman-Gryz P, Górski K, Paplińska-Goryca M, Proboszcz M, Krenke R. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin-Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(11):3667. DOI: 10.3390/jcm9113667.
54. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104-11.e1-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.031.
55. Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Trusova O.V., Kamaeva I.A., Shapорова N.L. Dependence of thymic stromal lymphopoietin serum concentration from bronchial asthma control level and lung function results in patients of different age groups. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(1):319-326. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326
56. Nenasheva N.M. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *PULMONOLOGIYA*. 2019;29(2):216-228. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
57. Runnstrom M, Pitner H, Xu J, Lee FE, Kuruvilla M. Utilizing Predictive Inflammatory Markers for Guiding the Use of Biologicals in Severe Asthma. *J Inflamm Res*. 2022;15:241-249. DOI: 10.2147/JIR.S269297.
58. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*. 2020;75(12):3124-3146. DOI: 10.1111/all.14607.
59. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44. DOI: 10.1111/all.14425.

Информация об авторах

Пампура Александр Николаевич, д.м.н. заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, apampura@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент, кафедра общей практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, andykam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., проф., заведующий кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, leb.rost@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

Вклад авторов

А. Н. Пампура — разработка дизайна исследования;
А. В. Камаев — написание текста рукописи;
А. А. Лебеденко — анализ публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Alexander N. Pampura, Dr. Sci. (Med.), Head of Allergy and Clinical Immunology Department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, apampura@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>

Andrey V. Kamaev, Cand. Sci. (Med.), associated professor; department of general practice (family medicine) of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, andykam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, leb.rost@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

Authors' contribution:

Alexander N. Pampura — research design development;
Andrey V. Kamaev — writing the text of the manuscript;
Alexander A. Lebedenko — analysis of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 26.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 29.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 20.05.2022

Оригинальное исследование

УДК [616.124.2-088.6:616-056.52-053.2](470.61)

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-102-112>

Особенности кардиометаболических нарушений при ожирении на примере детской популяции Ростовской области

О. В. Бочарова^{1,2}, Е. Д. Теплякова², Т. П. Шкурят³, Г. В. Карантыш^{3,4}, Алаа Хашим Абд Али^{3,5}

¹ Детская городская поликлиника №4, Ростов-на-Дону, Россия

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

³ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁴ ООО «Наука», Ростов-на-Дону, Россия

⁵ Технический университет Аль-Фурат Аль-Авсат, Куфа, Ирак

Автор, ответственный за переписку: Ольга Владимировна Бочарова, bocharova.olga.vl@gmail.com

Аннотация. Цель: изучение особенностей липидного профиля у детей и подростков с ожирением в зависимости от наличия инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и минимальной диастолической дисфункции левого желудочка. **Материалы и методы:** в обследовании приняли участие 370 пациентов с ожирением от 7 до 17 лет (основная группа) с ИМТ > 30, контрольная группа составила 123 ребенка того же возраста без ожирения. Методы — клинический, параклинический (биохимическое исследование крови, измерение уровня АД, оценка эндотелиальной дисфункции, оценка минимальной диастолической дисфункции). **Результаты:** кардиометаболические нарушения при ожирении в детском и подростковом возрасте сопровождаются в первую очередь гипертриглицеридемией, которая влечёт за собой дальнейшие нарушения липидного профиля. Установлена положительная корреляционная связь между изменением уровня инсулина и триглицеридов у детей и подростков с ожирением и эндотелиальной дисфункцией, а также у пациентов с НОМА IR < 3,2 и сочетании эндотелиальной дисфункции и минимальной дисфункции левого желудочка. **Выводы:** в формировании кардиометаболических нарушений при ожирении в детском и подростковом возрасте важную роль играет гипертриглицеридемия, связанная с высоким уровнем инсулина и способствующая развитию инсулинорезистентности. Исследование характера нарушений липидного спектра и кардиоваскулярной патологии у данных пациентов показывает, что ожирение в этом возрасте чаще сопровождается минимальной диастолической дисфункцией левого желудочка или сочетанием эндотелиальной дисфункции и дисфункцией левого желудочка. Развитие инсулинорезистентности приводит к увеличению сочетанной патологии.

Ключевые слова: ожирение, дети и подростки, эндотелиальная дисфункция, диастолическая дисфункция

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0028

Для цитирования: Бочарова О. В., Теплякова Е. Д., Шкурят Т. П., Карантыш Г. В., Алаа Хашим Абд Али. Особенности кардиометаболических нарушений при ожирении на примере детской популяции Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):102-112. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-102-112.

Features of cardiometabolic disorders in obesity on the example of the children's population of the Rostov region

O. V. Bocharova¹, E. D. Teplyakova², T. P. Shkurat³, G. V. Karantys^{3,4}, Alaa Hashim Abd Ali^{3,5}

¹ Children's City Hospital No 1, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³ South Federal University, Rostov-on-Don, Russia

⁴ Limited Liability Company «Science», Rostov-on-Don, Russia

⁵ Technical University Al-Furat Al-Awsat, Kufa, Iraq

Corresponding author: Olga V. Bocharova, bocharova.olga.vl@gmail.com

Abstract. Objective: to study the features of the blood lipid profile in obese children and adolescents, depending on the presence of insulin resistance, endothelial dysfunction and minimal diastolic dysfunction of the left ventricle. **Materials and methods:** the study involved 370 obese children and adolescents from 7 to 17 years of age (the main group) with a body mass index BMI > 30, the control group consisted of 123 children of the same age without obesity. Methods: clinical, paraclinical (biochemical blood test, blood pressure measurement, functional diagnosis of endothelial dysfunction, assessment of minimal diastolic dysfunction). **Results:** cardiometabolic disorders in obesity in childhood and adolescence are accompanied, first of all, by hypertriglyceridemia, which entails further violations of the lipid profile. There was also a positive correlation between changes in insulin and triglyceride levels in children and adolescents with obesity and endothelial dysfunction, as well as in

patients with HOMA IR 3.2 and a combination of endothelial dysfunction and minimal dysfunction. **Conclusions:** based on the study of the nature of lipid spectrum disorders in obese children and adolescents and the presence of signs of endothelial dysfunction and/or minimal left ventricular dysfunction, it was concluded that obesity at this age is more often accompanied by minimal left ventricular diastolic dysfunction or a combination of endothelial dysfunction and left ventricular dysfunction. The development of insulin resistance leads to an increase in the combined pathology (ED and MDLV). Hypertriglyceridemia, which is associated with high levels of insulin and presumably determines the development of insulin resistance, plays an important role in the development of cardiometabolic disorders in obesity in childhood and adolescence.

Keywords: obesity, children and adolescents, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction

Financing: The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state assignment in the field of scientific activity No. 0852-2020-0028

For citation: Bocharova O. V., Teplyakova E. D., Shkurat T. P., Karantysh G. V., Alaa Hashim Abd Ali. Features of cardiometabolic disorders in obesity on the example of the children's population of the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):102-112. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-102-112.

Введение

С целью предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения актуальным является выявление их биологических предикторов в детском возрасте. Одним из факторов риска кардиометаболических нарушений является ожирение. Данной проблеме всё больше стали уделять внимание в связи ростом избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения во многих странах, в том числе и в России, где доля лиц, страдающих избыточной массой тела, составляет более 50% [1]. В детской популяции, согласно эпидемиологическим исследованиям, распространённость ожирения достигает 10% [2,3].

Генетическая предрасположенность к ожирению в сочетании с другими негативными факторами (стрессы, переизбыток, низкий уровень физических нагрузок и др.) [4] определяют развитие патологических процессов в организме, которые могут уже в детском возрасте приводить к кардиометаболическим нарушениям [5]. Распространённость ожирения и других проявлений метаболического синдрома у детей тесно коррелируют с артериальной гипертензией [6–9], которая сопровождается увеличением фракции выброса левого желудочка, что в результате может приводить к его ремоделированию [10]. Развитию артериальной гипертензии в свою очередь способствует дисфункция эндотелия,

инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение и ряд других факторов [11–13]. Данные факторы риска гипертензии между собой тесно взаимосвязаны. В том числе, нарушение липидного профиля крови является предиктором эндотелиальной дисфункции в результате влияния холестерина липопротеинов низкой плотности на биодоступность NO и активность eNOS [14].

Несмотря на большое количество научных работ в этой области знаний, системных исследований изучения особенностей липидного профиля крови у детей и подростков с ожирением в зависимости от наличия инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и минимальной диастолической дисфункции левого желудочка не проводилось, что и явилось целью данной работы.

Цель исследования — изучить особенности липидного профиля у детей и подростков с ожирением в зависимости от наличия инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и минимальной диастолической дисфункции левого желудочка.

Материалы и методы

Характеристика обследованных детей и подростков

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований

Таблица / Table 1

Критерии разделения на группы, средний возраст и количество обследованных детей и подростков
Criteria for the division into groups, the average age and the number of children and adolescents examined

ИМТ / BMI	Индекс HOMA IR / HOMA IR Index	Признаки ЭД и/или МДЛЖ / signs of endothelial dysfunction (ED) and/or minimal diastolic dysfunction of the left ventricle (MDLV)	Средний возраст, лет / Average age, years	Количество / number
> 30	> 3,2	ЭД / ED	12,54	15
		МДЛЖ / MDLV	13,63	35
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	11,37	67
		-	12,48	12
	< 3,2	ЭД / ED	13,62	45
		МДЛЖ / MDLV	12,72	85
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	11,32	66
		-	13,56	45
< 20	< 3,2	-	13,11	123

Таблица / Table 2

Значение показателей dCРПВ (%) у обследованных детей и подростков
The value of indicators dPWVP (%) in the examined children and adolescents

ИМТ / BMI	Индекс HOMA IR / HOMA IR Index	Признаки ЭД и/или МДЛЖ / signs of ED and/or MDLV	dCРПВ, % dPWVP (%)
> 30	> 3,2 (5,63-10,43)	ЭД / ED	7,53±0,91
		МДЛЖ / MDLV	12,8±2,01
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	7,34±1,43
		-	13,92±1,49
	< 3,2 (2,13-3,16)	ЭД / ED	7,42±1,10
		МДЛЖ / MDLV	12,60±1,44
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	7,06±1,20
		-	13,09±1,62
< 20	< 3,2 (1,24-2,76)	-	12,65±1,78

с участием человека» (с изменениями 2000 г.), а также «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (утверждены приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 266) все исследования проведены при информированном согласии обследованных пациентов.

Одномоментное (поперечное) исследование проведено на базе МБУЗ «Детская городская поликлиника № 4 г. Ростова-на-Дону» за период 2018–2020 гг. В обследовании приняли участие 370 детей и подростков с ожирением от 7 до 17 лет (основная группа) с индексом массы тела (ИМТ) > 30, а также 123 ребенка того же возраста без ожирения (ИМТ < 20), соответствующие >75-процентному перцентилю в зависимости от пола и возраста (табл. 1). Детей и подростков основной группы делили на подгруппы по критерию инсулинорезистентности (на основании расчета Индекса HOMA IR), а также наличия признаков эндотелиальной дисфункции (ЭД) и/или минимальной диастолической дисфункции левого желудочка (МДЛЖ).

Индекс массы тела рассчитывали путем деления значения массы тела (кг) на квадрат роста (м²). Массу тела измеряли с использованием медицинских весов, рост – с использованием ростомера. Для верификации индекса массы тела использовали процентильные таблицы соотношения возрастно-половых значений и ИМТ.

Метод функциональной диагностики эндотелиальной дисфункции

Оценку эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса проводили путем выполнения пробы реактивной гиперемии плечевой артерии (по методу D. Celermajer). Реактивную гиперемию моделировали манжеточной окклюзией плечевой артерии на 3 минуты. Оценку вазодилатации проводили ультразвуковым линейным датчиком 12 МГц на УЗ-сканере Philips Affinity 50. О сохраненной сосудодвигательной функции эндотелия судили на основании прироста

диаметра плечевой артерии (dCРПВ, %) в ответ на компрессию на 10% и более, прирост данного показателя на значение менее 10% свидетельствовал о дисфункции эндотелия. Результаты обследования данным методом представлены в табл. 2.

Метод функциональной диагностики минимальной диастолической дисфункции левого желудочка

Оценку минимальной диастолической дисфункции проводили с помощью трансторакальной доплерографической эхокардиографии с измерением доплерографического показателя В (Е-Еа). На ультразвуковом сканере Philips Affinity 50 при помощи кардиального датчика с диапазоном частот 2–4 МГц проводили трансторакальную доплерографическую эхокардиографию с измерением доплерографического показателя В (Е-Еа), оценивали мс-временной интервал между началом пика раннего диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) (Е) и пика высокочастотных отраженных сигналов движения, соответствующий раннему диастолическому наполнению ЛЖ (Еа) (Неласов Н.Ю. и др., 2012) (табл. 3).

Биохимические методы

Биохимические показатели определяли в сыворотке крови, взятой утром натощак, через 12–14 часов голодания.

У обследованных детей и подростков проводили изучение липидного профиля сыворотки крови, включающее определение уровня общего холестерина (Хс), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также уровня глюкозы с помощью наборов реактивов производства АО «Вектор Бест» (Россия). Для количественной оценки липидного профиля и уровня глюкозы в крови применяли биохимический анализатор «Miura» (Италия). Уровень

Таблица / Table 3

Значение показателей В(Е-Еа) у обследованных детей и подростков
The value of indicators B (E-Ea) in the examined children and adolescents

ИМТ / BMI	Индекс HOMA IR / HOMA IR Index	Признаки ЭД и/или МДЛЖ / signs of ED and/or MDLV	В(Е-Еа),мс / B(E-Ea), msec
> 30	> 3,2 (5,63-10,43)	ЭД / ED	24,73±1,28
		МДЛЖ / MDLV	31,45±5,21
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	31,59±3,91
		-	24,17±1,34
	< 3,2 (2,13-3,16)	ЭД / ED	24,95±3,76
		МДЛЖ / MDLV	31,27±3,49
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	31,53±3,82
		-	24,87±1,50
< 20	< 3,2 (1,24-2,76)	-	25,09±1,32

Таблица / Table 4

Уровень инсулина в разных группах обследованных детей и подростков
The level of insulin in different groups of examined children and adolescents

ИМТ / BMI	Индекс HOMA IR / HOMA IR Index Me (25-75%)	Признаки ЭД и/или МДЛЖ / signs of ED and/or MDLV	Уровень инсулина мкМЕ/мл / Insulin level μ IU/ml
> 30	> 3,2 7,47 (5,63-10,43)	ЭД / ED	36,16±7,09 p<0,0001*
		МДЛЖ / MDLV	34,97±10,96 p<0,0001*
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	38,78±13,93 p<0,0001*
		-	38,23±12,46 p<0,0001*
	< 3,2 2,76 (2,13-3,16)	ЭД / ED	15,36±5,40
		МДЛЖ / MDLV	14,46±5,05
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	15,62±5,40
		-	14,71±5,30
< 20	< 3,2 (1,24-2,76)	-	14,15±5,48

Примечание. * уровень достоверности отличий показателей указан относительно значений в группе детей с ИМТ < 20.
Note. * the level of significance of differences in indicators is indicated relative to the values in the group of children with BMI < 20.

глюкозы у всех обследованных был в пределах нормы: дети и подростки с инсулинорезистентностью находились на контролирующей уровень глюкозы терапии.

Исследование содержания инсулина проводили методом иммуноферментного анализа с использованием полуавтоматического анализатора Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) и наборов реактивов производства DRG (Германия). Ниже представлены результаты исследования содержания инсулина в

сыворотке крови обследованных детей и подростков и расчетные значения Индекса HOMA IR (табл. 4).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.10. При параметрическом распределении расчетные данные представлены в виде средней арифметической и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$), при непараметрическом

распределении — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me; 25-75%). Для установления взаимосвязи между уровнем инсулина и показателями липидного спектра применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. При оценке достоверности различий использовали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Показатели липидного спектра у обследованных детей и подростков представлены в табл. 5–6.

При проведении анализа установлено, что в крови у обследованных пациентов с ожирением, без признаков дисфункции эндотелия и/или минимальной диастолической дисфункции левого желудочка и Индексом НОМА IR $> 3,2$ был повышен уровень ХС ЛПВП, ТГ соответственно на 34% ($p < 0,001$) и 30% ($p < 0,05$), а также снижено содержание ЛПНП на 33% ($p < 0,001$) и КА — на 32% ($p < 0,001$). Тогда как у детей и подростков при значении НОМА IR $< 3,2$ с аналогичным анамнезом наблюдали повышенное содержание ХЛ ЛПВП на 12% ($p < 0,05$) и снижение ЛПНП на 12% ($p < 0,05$), ЛПОНП — на 20% ($p < 0,05$).

У детей и подростков с ИМТ > 30 с эндотелиальной дисфункцией наблюдали повышение уровня ЛПОНП и ТГ на 27% ($p < 0,05$) и 49% ($p < 0,0001$) при значении

НОМА IR $> 3,2$, а при НОМА IR $< 3,2$ — на 17% ($p < 0,05$) и 31% ($p < 0,001$) соответственно относительно контрольной группы. Также у детей и подростков с ожирением, инсулинорезистентностью и эндотелиальной дисфункцией выявлено снижение уровня ЛПНП на 39% ($p < 0,001$) относительно контрольных значений.

Нарушение липидного спектра у детей и подростков при минимальной дисфункции левого желудочка и значении Индекса НОМА IR $> 3,2$ установлено возрастание уровня ЛПОНП на 66% ($p < 0,0001$), ТГ на — 75% ($p < 0,001$) и КА — на 30% ($p < 0,0001$), а при значении $< 3,2$ — повышение уровня ХС ЛПВП на 13% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы.

При сочетании признаков эндотелиальной дисфункции и минимальной диастолической дисфункции у детей и подростков с ожирением было выявлено следующее. У обследованных с НОМА IR $> 3,2$ наблюдали сниженные значения ХС ЛПВП на 15% ($p < 0,0001$), а также повышение ЛПОНП на 85% ($p < 0,0001$) и ТГ — на 101% ($p < 0,0001$), что отразилось на возрастании КА на 65% ($p < 0,0001$) относительно контрольных значений. У добровольцев с НОМА IR $< 3,2$ уровень ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и КА был выше соответственно на 19% ($p < 0,001$), 49% ($p < 0,0001$), 59% ($p < 0,0001$) и 68% ($p < 0,0001$) относительно контрольных значений.

Таблица / Table 5

Показатели общего холестерина (ХС общ., ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л), липопротеинов низкой (ЛПНП, ммоль/л) и очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л) у детей и подростков с разным ИМТ и Индексом НОМА IR
Indicators of total cholesterol (total cholesterol, mmol/L), high-density lipoprotein cholesterol (HDL, mmol/L), low-density lipoprotein (LDL, mmol/L) and very low-density lipoprotein (VLDL, mmol/L) in children and adolescents with different BMI and HOMA IR Index

ИМТ / BMI	Индекс НОМА IR / HOMA IR Index	Признаки ЭД и/или МДЛЖ / signs of ED and/or MDLV	ХС общ., ммоль/л / total cholesterol, mmol/L	ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	ЛПОНП, ммоль/л / VLDL, mmol/L
> 30	> 3,2	-	3,63±0,82	1,76±0,49* $p < 0,0001$	1,43±0,46* $p < 0,001$	0,51±0,20
		ЭД / ED	3,48±0,69	1,43±0,30	1,54±0,37* $p < 0,001$	0,52±0,16* $p < 0,05$
		МДЛЖ / MDLV	3,88±0,66	1,26±0,25	1,97±0,42	0,68±0,25* $p < 0,0001$
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	3,92±0,63	1,09±0,23* $p < 0,0001$	2,13±0,55	0,76±0,32* $p < 0,0001$
	< 3,2	-	3,61±0,68	1,45±0,27* $p < 0,01$	1,88±0,54* $p < 0,05$	0,33±0,10* $p < 0,05$
		ЭД / ED	3,78±0,72	1,41±0,35	1,91±0,60	0,48±0,19* $p < 0,05$
		МДЛЖ / MDLV	3,83±0,68	1,46±0,31* $p < 0,001$	1,98±0,53	0,46±0,19
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	4,29±1,04	1,19±0,36	2,54±0,77* $p < 0,001$	0,61±0,21* $p < 0,0001$
< 20	< 3,2	-	3,80±0,71	1,29±0,31	2,13±0,58	0,41±0,18

Примечание. * указаны значимые отличия показателей относительно значений в контрольной группе (при $p < 0,05$).
Note. * significant differences in indicators relative to the values in the control group are indicated (with $p < 0,05$).

Таблица / Table 6

Показатели триглицеридов (ТГ общ., ммоль/л) и коэффициента атерогенности (КА, усл.ед.) у детей и подростков с разным ИМТ и Индексом НОМА IR
Indicators of triglycerides (THC, mmol/L) and atherogenicity coefficient (CA, conv. units) in children and adolescents with different BMI and HOMA IR Index

ИМТ / BMI	Индекс НОМА IR / HOMA IR Index	Признаки ЭД и/или МДЛЖ / signs of ED and/or MDLV	ТГ, ммоль/л / THC, mmol/L	КА / CA, conv. units
> 30	> 3,2	-	0,92±0,32* p<0,05	1,12±0,48* p<0,001
		ЭД / ED	1,06±0,33* p<0,0001	1,46±0,25
		МДЛЖ / MDLV	1,24±0,54* p<0,0001	2,14±0,44* p<0,0001
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	1,43±0,64* p<0,0001	2,73±0,81* p<0,0001
	< 3,2	-	0,67±0,23	1,55±0,42
		ЭД / ED	0,93±0,36* p<0,001	1,76±0,52
		МДЛЖ / MDLV	0,81±0,32	1,68±0,45
		ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	1,13±0,49* p<0,0001	2,77±0,75* p<0,0001
< 20	< 3,2	-	0,71±0,28	1,65±0,46

Примечание. * указаны значимые отличия показателей относительно значений в контрольной группе (при $p < 0,05$).
Note. * significant differences in indicators relative to the values in the control group are indicated (with $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа, направленного на выявление взаимосвязи уровня инсулина с показателями липидного профиля, была установлена высокая положительная связь изменения уровня инсулина с содержанием общего холестерина, холестерина ЛПВП и триглицеридов у обследуемых с Индексом НОМА IR > 3,2 и признаками эндотелиальной дисфункции. У детей и подростков с ожирением, Индексом НОМА IR < 3,2 и признаками эндотелиальной дисфункции установлена отрицательная связь между уровнем инсулина и ЛПНП, а также положительная связь между изменением уровня инсулина и содержанием триглицеридов (табл. 7).

Отрицательные корреляционные связи также установлены между изменением уровня инсулина и показателями липидного профиля: общим холестерином и ЛПНП у детей и подростков с Индексом НОМА IR < 3,2 и минимальной дисфункцией левого желудочка. При сочетании эндотелиальной дисфункции и минимальной дисфункции у обследованных пациентов с Индексом НОМА IR < 3,2 выявлены отрицательные связи изменения уровня инсулина с содержанием общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также положительные корреляционные связи между уровнем инсулина и содержанием ЛПОНП и триглицеридов.

Полученные результаты свидетельствуют о различии механизмов регуляции липидного профиля в крови при ожирении у детей и подростков в зависимости от степени и характера кардиометаболических нарушений (наличия инсулинорезистентности, признаков

эндотелиальной дисфункции и/или минимальной диастолической дисфункции).

Отсутствие взаимосвязей между уровнем инсулина и показателями липидного профиля в группах с ожирением и НОМА IR > 3,2 (без признаков эндотелиальной дисфункции и минимальной диастолической дисфункции, а также при сочетании этих двух признаков сердечно-сосудистых нарушений) может быть результатом малой выборки, представленной для анализа. В связи с этим актуальным является продолжение изучения данной проблемы.

Обсуждение

Ожирение в детском и подростковом возрасте является проблемой современного здравоохранения, поскольку повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и снижения продолжительности жизни [15, 16]. Несмотря на то, что тяжелые сердечно-сосудистые заболевания у детей встречаются редко, ранние их признаки описаны у детей с ожирением и избыточной массой тела [17]. Рассматривая данный вопрос в литературе основное внимание уделяется ремоделированию (продольной и окружной деформации) и дисфункции левого желудочка [18, 19], а также эндотелиальной дисфункции у детей с избыточной массой тела и ожирением [20]. Имеются данные о нарушении сократительной функции сердца, предшествующей клиническим проявлениям дисфункции левого желудочка, у детей с ожирением [19, 21, 22].

Механизмы, лежащие в основе кардиометаболических нарушений у детей и подростков с ожирением,

Таблица / Table 7

Показатели общего холестерина (ХС общ., ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л), липопротеинов низкой (ЛПНП, ммоль/л) и очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л) у детей и подростков с разным ИМТ и Индексом HOMA IR

Indicators of total cholesterol (total cholesterol, mmol/L), high-density lipoprotein cholesterol (HDL, mmol/L), low-density lipoprotein (LDL, mmol/L) and very low-density lipoprotein (VLDL, mmol/L) in children and adolescents with different BMI and HOMA IR Index

Индекс HOMA IR / HOMA IR Index	Признаки ЭД и/или МДЛЖ / signs of ED and/or MDLV	ХС общ., ммоль/л / total cholesterol, mmol/L	ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	ЛПОНП, ммоль/л / VLDL, mmol/L	ТГ, ммоль/л / THC, mmol/L	КА / CA, conv. units
> 3,2	-	0,5	0,36	0,46 p<0,1	0,38	0,38	0,20
	ЭД / ED	0,47* p<0,001	0,38* p<0,01	0,23	0,24	0,34* p<0,01	0,002
	МДЛЖ / MDLV	0,07	0,22 p<0,1	0,06	-0,13	-0,08	-0,13
	ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	-0,17	0,02	-0,35	0,42	-0,38	-0,22
< 3,2	-	-0,10	-0,18	0,06	0,02	0,04	0,14
	ЭД / ED	-0,01	-0,08	-0,24* p<0,05	0,17 p<0,1	0,38* p<0,0001	0,001
	МДЛЖ / MDLV	-0,25* p<0,05	-0,08	-0,25* p<0,05	-0,13	-0,13	-0,21 p<0,1
	ЭД и МДЛЖ / ED and MDLV	-0,31* p<0,05	-0,05	-0,35* p<0,05	0,58* p<0,0001	0,49* p<0,001	-0,20
< 3,2	-	-0,03	-0,008	-0,14	0,29* p<0,0001	0,18* p<0,05	-0,03

Примечание. * указаны значимые корреляционные связи между показателями (при $p < 0,05$).

Note. * significant correlations between indicators are indicated (at $p < 0,05$).

недостаточно исследованы. В качестве основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в этом возрасте называют гипертонию [23–26], которая провоцирует развитие диастолической дисфункции левого желудочка. Кроме того, ожирение напрямую связано с активацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, синтезом биологически активных веществ, способствующих росту миокарда, метаболическим нарушениям, сопровождающих ожирение, которые, в свою очередь обеспечивают условия для повышения нагрузки для работы сердца за счет увеличения склерозирования сосудов [27].

В данной работе был проведен анализ липидного профиля у детей и подростков с ожирением, но с разным индексом инсулинорезистентности (HOMA IR), а также признаками эндотелиальной дисфункции и/или минимальной диастолической дисфункции левого желудочка. Из 129 обследованных за период 2018–2020 гг. на базе детской поликлиники детей и подростков с ожирением и инсулинорезистентностью у 15 (12%) выявлены признаки эндотелиальной дисфункции, у 35 (27%) — признаки минимальной дисфункции

левого желудочка, у 67 (52%) — признаки эндотелиальной дисфункции и минимальной диастолической дисфункции левого желудочка, а у 12 (9%) обследованных этих признаков не было обнаружено. То есть большинство детей и подростков с ожирением и инсулинорезистентностью имели признаки ЭД или сочетание ЭД и МДЛЖ.

Распределение пациентов с ожирением, но индексом инсулинорезистентности ниже значения 3,2, было сходным: 35% детей и подростков имели признаки МДЛЖ и 27% — с сочетанием признаков ЭД и МДЛЖ. У остальных были признаки либо эндотелиальной дисфункции (18%), либо отсутствие обоих признаков сердечно-сосудистых нарушений (18%). Можно предположить, что при ожирении в детском и подростковом возрасте повышается, в первую очередь риск развития МДЛЖ или сочетания данной патологии с эндотелиальной дисфункцией. Причём с развитием инсулинорезистентности повышается риск сочетанной патологии. В связи с этим важным является выявление предикторов сердечно-сосудистых нарушений при ожирении в детском и подростковом возрасте.

При проведении исследования липидного профиля повышенное содержание триглицеридов было установлено у всех детей и подростков с ожирением и индексом инсулинорезистентности $< 3,2$ вне зависимости от наличия признаков ЭД и/или МДЛЖ, а также в группе с ожирением и индексом инсулинорезистентности $< 3,2$ — только у имеющих признаки ЭД, в том числе в сочетании с МДЛЖ. В то же время повышение уровня ЛПНП, что в настоящее время ассоциируют с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [28, 29], установлено только у пациентов с ожирением с индексом инсулинорезистентности $< 3,2$ и сочетанием ЭД и МДЛЖ. Однако появились сообщения о том, что с этим риском повышение уровня ЛПНП может и не быть связано, а определяет его повышение в крови уровня триглицеридов [30–32]. Гипертриглицеридемия часто сопровождается дальнейшими нарушениями липидного профиля, включая увеличение уровня липопротеинов очень низкой плотности, а также снижение содержания ХС ЛПВП [33]. Действительно, в большинстве подгрупп обследуемых с ожирением отмечен повышенный уровень ЛПОНП, за исключением не имеющих признаков ЭД и/или МДЛЖ, а также группы пациентов с МДЛЖ с индексом инсулинорезистентности $< 3,2$.

На основании проведенного исследования можно предположить, что кардиометаболические нарушения при ожирении в детском и подростковом возрасте сопровождаются, в первую очередь гипертриглицеридемией, которая влечёт за собой дальнейшие нарушения липидного профиля. Было также установлена положительная корреляционная связь между изменением уровня инсулина и триглицеридов у детей и подростков с ожирением и эндотелиальной дисфункцией, а также у пациентов с НОМА IR $< 3,2$ и сочетании

эндотелиальной дисфункции и минимальной дисфункции. Хотя связь между этими патогенетическими факторами была признана давно [34, 35], до сих пор остается не до конца исследованным вопрос, какой из этих факторов является триггерным в развитии кардиометаболических нарушений, либо их влияние носит двуполуправленный характер [36, 37]. Лишь в одном исследовании было показано, что повышение уровней триглицеридов и ХС ЛПВП способствуют повышению уровня инсулина, что предполагает потенциальную роль этих показателей липидного обмена в развитии инсулинорезистентности [38].

Однако необходимы дальнейшие исследования данного вопроса для уточнения механизмов, лежащих в основе разных вариантов дислипидемий при эндотелиальной дисфункции и минимальной дисфункции левого желудочка у детей и подростков с ожирением.

Заключение

Таким образом на основании проведенного исследования характера нарушения липидного спектра у детей и подростков с ожирением и наличием признаков эндотелиальной дисфункции и/или минимальной дисфункции левого желудочка можно сделать заключение о том, что ожирение в этом возрасте чаще сопровождается минимальной диастолической дисфункцией левого желудочка или сочетанием эндотелиальной дисфункции и дисфункцией левого желудочка. Развитие инсулинорезистентности приводит к увеличению сочетанной патологии (ЭД и МДЛЖ). В развитии кардиометаболических нарушений при ожирении в детском и подростковом возрасте важную роль играет гипертриглицеридемия, которая связана с высоким уровнем инсулина и предположительно определяет развитие инсулинорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпушкина А.В., Панкратова М.С. Стратегия профилактики ожирения среди детей школьного возраста (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(2): 52-60. DOI: 10.14341/probl201662252-60
2. Шадрин С.А., Статова А.В., Привалова Т.Е. Ожирение у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013;(4):37-40. eLIBRARY ID: 21191343
3. Malievsky OA, Maslova NG. The prevalence of obesity and overweight in children and adolescents. In: Predictive medicine to improve the care of children. Abstracts of the 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, ESPE-PES-APEG-APPES-ASPAAE-JSPE-SLEP. Milan, Italy. September 19-22, 2013. *Horm Res Paediatr*. 2013;80 Suppl 1:1-489. DOI: 10.1159/000354131
4. Gillman MW, Ludwig DS. How early should obesity prevention start? *N Engl J Med*. 2013;369(23):2173-5. DOI: 10.1056/NEJMp1310577
5. Li Y, Zou Z, Luo J, Ma J, Ma Y, et al. The predictive value of anthropometric indices for cardiometabolic risk factors in Chinese children and adolescents: A national multicenter school-based study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227954. DOI: 10.1371/journal.pone.0227954

REFERENCES

1. Karpushkina A.V., Pankratova M.S. Strategy for obesity prevention among school-age children (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):52-60. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201662252-60
2. Shadrin S.A., Statova A.V., Privalova T.E. Ozhirenie u detej. *Pediatrica. Prilozhenie k zhurnalnu Sonsilium Medicum*. 2013;(4):37-40. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21191343
3. Malievsky OA, Maslova NG. The prevalence of obesity and overweight in children and adolescents. In: Predictive medicine to improve the care of children. Abstracts of the 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, ESPE-PES-APEG-APPES-ASPAAE-JSPE-SLEP. Milan, Italy. September 19-22, 2013. *Horm Res Paediatr*. 2013;80 Suppl 1:1-489. DOI: 10.1159/000354131
4. Gillman MW, Ludwig DS. How early should obesity prevention start? *N Engl J Med*. 2013;369(23):2173-5. DOI: 10.1056/NEJMp1310577
5. Li Y, Zou Z, Luo J, Ma J, Ma Y, et al. The predictive value of anthropometric indices for cardiometabolic risk factors in Chinese children and adolescents: A national multicenter school-based study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227954. DOI: 10.1371/journal.pone.0227954

6. Плотнокова И.В., Суслова Т.Е., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Лугачева Ю.Г. Нарушения липидного спектра в рамках метаболического синдрома на разных этапах формирования эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте. *Сибирский медицинский журнал*. 2016;31(4):30-34. eLIBRARY ID: 28849036
6. Plotnikova I.V., Suslova T.E., Svintsova L.I., Dzhaifarov O.Yu., Lugacheva Yu.G. Blood lipids disorders in the presence of metabolic syndrome at different stages of essential arterial hypertension in teenagers. *The Siberian medical journal*. 2016;31(4):30-34. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28849036
7. Стародубова А.В., Кисляк О.А. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Фарматека*. 2015;17(310):28-35. eLIBRARY ID: 24825128
7. Starodubova A.V., Kisljak O.A. Ozhirenie kak faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Farmateka*. 2015;17(310):28-35. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24825128
8. Трушкина И.В., Леонтьева И.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;56(4):47-56. eLIBRARY ID: 16752718
8. Trushkina I.V., Leontyeva I.V. The cardiovascular system in children with obesity and arterial hypertension. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2011;56(4):47-56. (In Russ.). eLIBRARY ID: 16752718
9. Kalantari S, Khalili D, Asgari S, Fahimfar N, Hadaegh F, et al. Predictors of early adulthood hypertension during adolescence: a population-based cohort study. *BMC Public Health*. 2017;17(1):915. DOI: 10.1186/s12889-017-4922-3
9. Kalantari S, Khalili D, Asgari S, Fahimfar N, Hadaegh F, et al. Predictors of early adulthood hypertension during adolescence: a population-based cohort study. *BMC Public Health*. 2017;17(1):915. DOI: 10.1186/s12889-017-4922-3
10. Radulescu D, Stoicescu L, Buzdugan E, Donca V. Patterns of left ventricular remodeling among patients with essential and secondary hypertension. *Rev Med Chil*. 2013;141(12):1520-7. DOI: 10.4067/S0034-98872013001200004
10. Radulescu D, Stoicescu L, Buzdugan E, Donca V. Patterns of left ventricular remodeling among patients with essential and secondary hypertension. *Rev Med Chil*. 2013;141(12):1520-7. DOI: 10.4067/S0034-98872013001200004
11. Афлятумова Г.Н., Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Чибирева М.Д. Характер нарушения функции эндотелия при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков (клинико-экспериментальное исследование). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):131-140. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-131-140
11. Aflyatymova G.N., Sadykova D.I., Nigmatullina R.R., Chibireva M.D. Endothelial dysfunction in essential hypertension in adolescents (clinical and experimental study). *«Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»)*. 2017;23(2):131-140. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-131-140
12. Яковлева Л.В., Зейд С.С., Идрисова Г.Р. Распространенность повышенного артериального давления у детей подросткового возраста в г. Уфа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(3):220. eLIBRARY ID: 26230072
12. Jakovleva L.V., Zejd S.S., Idrisova G.R. Rasprostranennost' povyshennogo arterial'nogo davleniya u detej podrostkovogo vozrasta v g. Ufa. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(3):220. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26230072
13. Gonçalves VS, Galvão TF, de Andrade KR, Dutra ES, Bertolin MN, de Carvalho KM, Pereira MG. Prevalence of hypertension among adolescents: systematic review and meta-analysis. *Rev Saude Publica*. 2016;50:27. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006236
13. Gonçalves VS, Galvão TF, de Andrade KR, Dutra ES, Bertolin MN, de Carvalho KM, Pereira MG. Prevalence of hypertension among adolescents: systematic review and meta-analysis. *Rev Saude Publica*. 2016;50:27. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006236
14. Toth PP. Activation of intracellular signaling systems by high-density lipoproteins. *Journal of Clinical Lipidology*. 2010;4(5):376-381. DOI: 10.1016/j.jacl.2010.08.011.
14. Toth PP. Activation of intracellular signaling systems by high-density lipoproteins. *Journal of Clinical Lipidology*. 2010;4(5):376-381. DOI: 10.1016/j.jacl.2010.08.011.
15. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *JAMA*. 2016;315(21):2292-9. DOI: 10.1001/jama.2016.6361
15. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *JAMA*. 2016;315(21):2292-9. DOI: 10.1001/jama.2016.6361
16. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2430-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1503840
16. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2430-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1503840
17. Barbosa JA, Mota CC, Simões E Silva AC, Nunes Mdo C, Barbosa MM. Assessing pre-clinical ventricular dysfunction in obese children and adolescents: the value of speckle tracking imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):882-9. DOI: 10.1093/ehjci/jes294
17. Barbosa JA, Mota CC, Simões E Silva AC, Nunes Mdo C, Barbosa MM. Assessing pre-clinical ventricular dysfunction in obese children and adolescents: the value of speckle tracking imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):882-9. DOI: 10.1093/ehjci/jes294
18. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, Natale F, Limongelli G, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2689-95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl163
18. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, Natale F, Limongelli G, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2689-95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl163
19. Jing L, Binkley CM, Suever JD, Umasankar N, Haggerty CM, et al. Cardiac remodeling and dysfunction in childhood obesity: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):28. DOI: 10.1186/s12968-016-0247-0
19. Jing L, Binkley CM, Suever JD, Umasankar N, Haggerty CM, et al. Cardiac remodeling and dysfunction in childhood obesity: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):28. DOI: 10.1186/s12968-016-0247-0

20. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Van Craenenbroeck AH, Vissers DK, Vrints CJ, et al. Assessment of endothelial dysfunction in childhood obesity and clinical use. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:174782. DOI: 10.1155/2013/174782
21. Koopman LP, McCrindle BW, Slorach C, Chahal N, Hui W, et al. Interaction between myocardial and vascular changes in obese children: a pilot study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(4):401-410.e1. DOI: 10.1016/j.echo.2011.12.018
22. Saltijeral A, Isla LP, Pérez-Rodríguez O, Rueda S, Fernandez-Golfín C, et al. Early myocardial deformation changes associated to isolated obesity: a study based on 3D-wall motion tracking analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(11):2268-73. DOI: 10.1038/oby.2011.157
23. Jing L, Nevius CD, Friday CM, Suever JD, Pulenthiran A, et al. Ambulatory systolic blood pressure and obesity are independently associated with left ventricular hypertrophic remodeling in children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):86. DOI: 10.1186/s12968-017-0401-3
24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76. PMID: 15286277.
25. Li AQ, Zhao ZY, Zhang LL, Lu FH, Yan ZH, et al. Overweight influence on circadian variations of ambulatory blood pressure in Chinese adolescents. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(2-3):195-201. PMID: 15835382
26. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30(7):1289-99. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283531eaf
27. Schmieder RE. The role of non-haemodynamic factors of the genesis of LVH. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2610-2. DOI: 10.1093/ndt/gfi190
28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
29. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(1):1-10. DOI: 10.1007/s11883-011-0219-7
30. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(7):401-411. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.31
31. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-635. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6
32. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:171-83. DOI: 10.2147/VHRM.S104369
33. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2525-40. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.042
34. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1869-74. DOI: 10.2337/dc10-2234
20. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Van Craenenbroeck AH, Vissers DK, Vrints CJ, et al. Assessment of endothelial dysfunction in childhood obesity and clinical use. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:174782. DOI: 10.1155/2013/174782
21. Koopman LP, McCrindle BW, Slorach C, Chahal N, Hui W, et al. Interaction between myocardial and vascular changes in obese children: a pilot study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(4):401-410.e1. DOI: 10.1016/j.echo.2011.12.018
22. Saltijeral A, Isla LP, Pérez-Rodríguez O, Rueda S, Fernandez-Golfín C, et al. Early myocardial deformation changes associated to isolated obesity: a study based on 3D-wall motion tracking analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(11):2268-73. DOI: 10.1038/oby.2011.157
23. Jing L, Nevius CD, Friday CM, Suever JD, Pulenthiran A, et al. Ambulatory systolic blood pressure and obesity are independently associated with left ventricular hypertrophic remodeling in children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):86. DOI: 10.1186/s12968-017-0401-3
24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76. PMID: 15286277.
25. Li AQ, Zhao ZY, Zhang LL, Lu FH, Yan ZH, et al. Overweight influence on circadian variations of ambulatory blood pressure in Chinese adolescents. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(2-3):195-201. PMID: 15835382
26. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30(7):1289-99. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283531eaf
27. Schmieder RE. The role of non-haemodynamic factors of the genesis of LVH. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2610-2. DOI: 10.1093/ndt/gfi190
28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
29. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(1):1-10. DOI: 10.1007/s11883-011-0219-7
30. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(7):401-411. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.31
31. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-635. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6
32. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:171-83. DOI: 10.2147/VHRM.S104369
33. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2525-40. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.042
34. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1869-74. DOI: 10.2337/dc10-2234

35. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:146. DOI: 10.1186/s12933-014-0146-3
36. Li N, Fu J, Koonen DP, Kuivenhoven JA, Snieder H, Hofker MH. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis.* 2014;233(1):130-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.013
37. Al-Mahmood AK, Afrin SF, Hoque N. Dyslipidemia in insulin resistance: cause or effect. 2014. *Bangladesh J Med Biochem.* 2014;7(1):27-31. DOI: 10.3329/bjmb.v7i1.18576
38. Han T, Cheng Y, Tian S, Wang L, Liang X, et al. Changes in triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol may precede peripheral insulin resistance, with 2-h insulin partially mediating this unidirectional relationship: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):154. DOI: 10.1186/s12933-016-0469-3
35. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:146. DOI: 10.1186/s12933-014-0146-3
36. Li N, Fu J, Koonen DP, Kuivenhoven JA, Snieder H, Hofker MH. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis.* 2014;233(1):130-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.013
37. Al-Mahmood AK, Afrin SF, Hoque N. Dyslipidemia in insulin resistance: cause or effect. 2014. *Bangladesh J Med Biochem.* 2014;7(1):27-31. DOI: 10.3329/bjmb.v7i1.18576
38. Han T, Cheng Y, Tian S, Wang L, Liang X, et al. Changes in triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol may precede peripheral insulin resistance, with 2-h insulin partially mediating this unidirectional relationship: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):154. DOI: 10.1186/s12933-016-0469-3

Информация об авторах

Бочарова Ольга Владимировна, заведующая педиатрическим отделением № 2 МБУЗ «Детская городская поликлиника № 4», аспирант кафедры детских болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0676-2570>, bocharova.olga.vl@gmail.com.

Теплякова Елена Дмитриевна, д.м.н., доц., профессор кафедры детских болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3585-7026>, elenatepl7@yandex.ru

Карантыш Галина Владимировна, д.б.н., доц., профессор кафедры коррекционной педагогики, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9130-6491>, gvkarantys@sfedu.ru.

Шкурят Татьяна Павловна, д.б.н., проф., заведующий кафедрой генетики, Академия биологии и биотехнологий, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>, tshkurat@yandex.ru.

Алаа Хашим Абд Али, аспирант, кафедра генетики, Академия биологии и биотехнологий, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия, Технический университет Аль-Фурат Аль-Авсат, Куфа, Ирак, <https://orcid.org/0000-0002-9664-7751>, alaahashim960@gmail.com.

Вклад авторов

Е.Д. Теплякова, Т.П. Шкурят — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

О. В. Бочарова, Г. В. Карантыш, Алаа Хашим Абд Али — получение и анализ данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Olga V. Bocharova, Head of pediatric department No. 2 municipal budgetary healthcare institution «Children's City Polyclinic No. 4», PhD student Department of Children's Diseases No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0676-2570>, bocharova.olga.vl@gmail.com.

Elena D. Teplyakova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Children's Diseases No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3585-7026>, elenatepl7@yandex.ru

Galina V. Karantys, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Department of Correctional Pedagogy, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, , <https://orcid.org/0000-0001-9130-6491>, gvkarantys@sfedu.ru.

Tatyana P. Shkurat, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Genetics, Academy of Biology and Biotechnologies Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>, tshkurat@yandex.ru.

Alaa Hashim Abd Ali, PhD student, Department of Genetics, Academy of Biology and Biotechnologies, Southern Federal University, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, Al-Furat Al-Awsat Technical University, Kufa, Iraq, <https://orcid.org/0000-0002-9664-7751>, alaahashim960@gmail.com

Authors' contribution:

E. D. Teplyakova, T. P. Shkurat — research design development, writing the text of the manuscript;

O. V. Bocharova, G. V. Karantys, Alaa Hashim Abd Ali — obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 26.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 24.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.02.2022

Оригинальное исследование
УДК 616.248
DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-113-121

Тимический стромальный лимфопоэтин у пациентов разных возрастных групп с бронхиальной астмой: связь с другими маркерами, показателями функции лёгких и контролем заболевания

А. В. Камаев¹, С. А. Кривская², Н. Л. Ляшенко¹, И. А. Камаева¹, Ю. Л. Мизерницкий³,
Н. Л. Шапорова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Центр клеточных технологий «Покровский», Санкт-Петербург, Россия

³ ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Камаев Андрей Вячеславович, andykkam@mail.ru

Аннотация. Цель: исследовать связь тимического стромального лимфопоэтина с течением и контролем бронхиальной астмы у пациентов разных возрастных групп. **Материалы и методы:** в открытое проспективное исследование длительностью 1 год включили 104 пациента трёх возрастных групп: дети (6–11 лет, n=38), подростки (14–17 лет, n=35), взрослые (25–50 лет, n=31). Давность установления диагноза астмы (≥ 12 месяцев), неконтролируемое течение и отсутствие острой респираторной инфекции (≥ 14 дней) были критериями включения. Оценивали контроль астмы по валидизированным вопросам, функцию внешнего дыхания, данные клинического анализа крови. Концентрации тимического стромального лимфопоэтина исследовали в сыворотке крови и в назальном материале. Пациенты дважды повторно обследовались с интервалом в 6 месяцев. Статистическая обработка включала ANOVA (критерий Краскела-Уоллиса) и коэффициент Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. **Результаты:** в возрастных группах различаются факторы риска потери контроля астмы (низкий комплаенс, ожирение, неатопический фенотип, неполная обратимость обструкции в тесте с сальбутамолом). Искомый медиатор не обнаружен в назальном материале. Концентрация тимического стромального лимфопоэтина сыворотки крови значимо коррелировала с длительностью неконтролируемого течения астмы в предшествующие 12 месяцев ($r=0,74$). Подгруппа пациентов, не достигших нормальных значений ОФВ1 к Визиту 3, имела максимальную концентрацию этого алармина. **Выводы:** концентрация тимического стромального лимфопоэтина в сыворотке крови это фактор риска будущих обострений астмы и снижения спирометрических показателей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, тимический стромальный лимфопоэтин, возрастные группы, биомаркеры

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Камаев А. В., Кривская С. А., Ляшенко Н. Л., Камаева И. А., Мизерницкий Ю. Л., Шапорова Н. Л. Тимический стромальный лимфопоэтин у пациентов разных возрастных групп с бронхиальной астмой: связь с другими маркерами, показателями функции лёгких и контролем заболевания. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):113-121. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-113-121.

Thymic stromal lymphopoietin in bronchial asthma patients of different age groups: correlation with other markers, lung function results and disease control

A. V. Kamaev¹, S. A. Krivskaya², N. L. Lyashenko¹, I. A. Kamaeva¹, Yu. L. Mizernitsky³, N. L. Shaporova¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Cell technology center «Pokrovsky», Saint Petersburg, Russia

³ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Andrey V. Kamaev, andykkam@mail.ru

Abstract. Objective: to investigate correlation between thymic stromal lymphopoietin and bronchial asthma course and control in patients of different age groups. **Materials and methods:** one hundred and four patients were included in 1-year long open prospective study. There were three age groups: children (6–11 y.o., n=38), adolescents (14–17 y.o., n=35) and adults

(25–50 y.o., n=31). We used asthma duration ≥ 12 months, uncontrolled asthma and acute respiratory infection absence for ≥ 14 days as inclusion criteria. Clinical history, validated questionnaires, spirometry, common blood count, serum and nasal material to evaluate thymic stromal lymphopoietin were obtained during first visit. Patient were consequently examined twice with 6 months intervals. Statistical analyses included ANOVA (Kruskal-Wallis test) and Pearson's correlation (r). Differences accepted significant with $p < 0,05$. **Results:** prevalence of main risk factors of asthma control lost (poor compliance, obesity, non-atopic phenotype, fixed airway obstruction) was different in age groups. We didn't find any thymic stromal lymphopoietin in nasal material. Thymic stromal lymphopoietin concentration correlate significantly with duration of uncontrolled asthma in previous 12 months ($r=0,74$). We have found greater serum thymic stromal lymphopoietin concentration in patients who demonstrated FEV1 below normal at Visit 3. **Conclusion.** Serum thymic stromal lymphopoietin level can be used as risk factor of asthma future exacerbation and spirometry results decline.

Keywords: bronchial asthma, control, biomarkers, age groups, thymic stromal lymphopoietin

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Kamaev A. V., Krivskaya S. A., Lyashenko N. L., Kamaeva I. A., Mizernitsky Yu. L., Shaporova N. L. Thymic stromal lymphopoietin in bronchial asthma patients of different age groups: correlation with other markers, lung function results and disease control. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):113-121. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-113-121.

Введение

В разных возрастных группах, от дошкольников до взрослых пациентов, широко распространена (до 7% популяции) бронхиальная астма (БА), целью лечения которой актуальные рекомендации постулируют достижение контроля, но не излечение¹ [1]. В основе патогенеза БА лежит хроническое воспаление бронхальной стенки, которое регулируется дисбалансом цитокинов, выделяемых различными иммунокомпетентными клетками. Самым изученным и наиболее распространённым вариантом хронического воспаления является Т2-тип, ключевыми цитокинами которого выступают интерлейкины 4, 5 и 13 [2]. Одним из ключевых факторов, определяющих Т2-поляризацию иммунного ответа, является повреждение эпителия дыхательных путей и спектр биологически активных молекул, выделяемых клетками эпителия и врожденной иммунной системы после этого повреждения. Важным иммунологическим маркером этого повреждения выступает молекула тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП), изучению которой в патогенезе БА придается большое значение [3].

Ведущий маркер эпителиального повреждения, ТСЛП, относится к группе «аларминов», неспецифических сигнальных молекул, куда также входят интерлейкины-25 и интерлейкин-33. Эти белки синтезируются эпителиальными клетками как верхних, так и нижних дыхательных путей после контактов с повреждающими факторами как инфекционной (вирусы, бактерии), так и неинфекционной природы (поллютанты, аллергены) [4]. В норме ТСЛП выступает как хемоаттрактант клеток врожденного иммунного ответа и инициатор защитной воспалительной реакции; его избыточная, патологическая секреция приводит к формированию хронического воспалительного очага с вовлечением множества Т2-поляризованных иммунокомпетентных клеток (эозинофилов, дендритных клеток, врожденных лимфоидных клеток 2 типа и Т-хелперов 2 типа) [5].

Вырабатывая ТСЛП, клетки дыхательного эпителия одновременно активируют оба звена иммунного ответа: и неспецифического (секреция воспалительных цитокинов врожденными лимфоидными клетками второго типа), и адаптивного (дифференцировка наивных

Т-хелперов по второму типу, активация дендритных клеток). Таким образом, ТСЛП отличается от других аларминов воздействием как на местном, тканевом уровне, так и на организменном — стимуляция созревания и дифференцировки дендритных клеток и лимфоцитов в гемопоэтических органах [6]. Также ТСЛП прямо активирует тучные клетки, вызывая независимую от IgE секрецию провоспалительных медиаторов. Кроме мастоцитов, ТСЛП воздействует на другие ключевые эффекторы аллергического воспаления — эозинофилы (через сигнальные пути протеиновых киназ и ядерного фактора каппа-бета), — предотвращая их апоптоз и стимулируя секрецию медиаторов и ферментов из их гранул [7]. В сравнении со здоровыми добровольцами, у пациентов с БА уровень секреции ТСЛП в тканях дыхательных путей выше [8]; в группе пациентов с БА концентрация ТСЛП коррелирует с нарастанием других медиаторов Т2 воспаления (интерлейкин-5, фактор некроза опухоли альфа) [9]. У пациентов с более тяжёлым течением БА по клиническим признакам, а также с более выраженным ухудшением показателей функции внешнего дыхания (ФВД) описано коррелирующее нарастание содержания ТСЛП сыворотки крови [8, 9].

Учитывая описанную выше значимую роль ТСЛП в поляризации иммунного ответа в сторону хронического аллергического воспаления, а также участие этого белка в патогенезе трудно контролируемой обструкции при БА, в настоящее время ТСЛП рассматривается не только как значимый диагностический маркер респираторных аллергических заболеваний, но и как терапевтическая мишень при тяжёлой неконтролируемой БА [10].

На протяжении жизни пациента с БА подбор терапии может представлять особенную сложность в дебюте заболевания, при Т2-эндотипе нередко приходящемся на дошкольный период; в подростковом возрасте и в возрасте «молодых взрослых», когда меняется внутренняя картина болезни и может снижаться приверженность лечению [11]. Также в эти возрастные периоды важно оценивать будущие риски в течении БА, для чего рационально использовать анализ комплекса анамнестических, лабораторных и инструментальных критериев [12, 13].

Цель исследования – оценка концентрации ТСЛП в сыворотке крови и назальном секрете у пациентов с неконтролируемой БА и их корреляции с показателями

¹ Федеральные клинические рекомендации – Бронхиальная астма. 2021, Москва, РРО/РААКИ/СПР, 114 с.

Таблица / Table 1

Демографические характеристики включённых в исследование пациентов
Demographic features of included patients

Показатель / Feature	Группа / Group	Дети / Children	Подростки / Adolescents	Взрослые / Adults
Возрастной интервал, годы / Age interval, years		6-11	14-17	25-49
Количество пациентов, чел. / Number of patients, prs		38	35	31
Возраст, годы / Age, years Me [Q25; Q75]		8,3 [6,8; 9,9]	16,5 [15,1; 17,3]	33,7 [27,7; 34,7]
Доля мужчин, n (%) / Men share, n (%)		27 (71)	21 (60)	14 (45,2)
Давность постановки диагноза БА, годы / Asthma duration, years Me [Q25; Q75]		1,9 [1,2; 2,3]	4,7 [3,5; 5,1]	8,6 [5,9; 17,4]

функции внешнего дыхания, эозинофилов периферической крови и достижением контроля БА.

Материалы и методы

За 6 месяцев (с сентября 2018 до февраля 2019 г.) в исследование были включены 104 пациента. Критериями включения были давность постановки диагноза бронхиальной астмы не менее 1 года, неконтролируемое либо частично контролируемое течение БА (по критериям GINA и данным АСТ/сАСТ теста), отсутствие признаков острой респираторной инфекции (ОРИ) в течение 14 дней от даты включения. В исследование не включались курящие. Все пациенты и/или их законные представители заполняли информированное согласие на использование личных и медицинских данных. Данный фрагмент работы входит в многолетнее обсервационное исследование реальной клинической практики (3029GP48APP7) одобренное Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (заседание от 21.11.2017).

Для всех пациентов заполняли формализованную историю болезни, включавшую данные анамнеза и медицинских документов, данные аллергообследования, а также объективного осмотра на момент включения. Атопический фенотип обозначили как наличие анамнестически подтвержденной сенсибилизации к ингаляционным аллергенам и/или сопутствующего аллергического ринита или атопического дерматита.

Возрастные и демографические характеристики, а также отдельные данные аллергологического анамнеза в группах включенных пациентов, представлены в таблице 1.

Анализировали факторы, связанные с началом обострений БА за предшествовавшие 12 месяцев (аллергены, респираторные инфекции, физическая нагрузка, стресс или контакт с табачным дымом), а также объём и возрастную динамику базисной терапии БА. Оценивали частоту отдельных фенотипических характеристик, ранее описанных как факторы риска потери контроля астмы (ожирение, выраженное снижение исходного

ОФВ1 и ОФВ1 после бронхолитика, не достигавший 80% возрастной нормы, признаки гиперреактивности бронхов — появление симптомов БА после физической нагрузки либо контакта с загрязнителями либо вдыхания холодного/сухого воздуха).

На каждом из трёх визитов в клинику (включение и дважды с интервалом 6 мес. в ходе динамического наблюдения) выполняли спирометрию, тест с сальбутамолом (200 мкг пациентам до 12 лет и 400 мкг — старше 12 лет), результаты оценивали относительно возрастных и ростовых нормативов по Quanier (GLI-ERS, 2012) и выражали в процентах от должного [16]. Также на каждом визите пациенты (и их родители при возрасте менее 12 лет) без участия врача заполняли вопросник по контролю астмы за предшествовавшие 4 недели (АСТ/сАСТ, <https://www.asthmacontroltest.com/ru-ru/welcome/>).

На визите включения у всех пациентов выполняли венепункцию, кровь центрифугировали 10 минут при 1500 об./мин., формировали банк замороженных (-20°C) образцов сыворотки. Также формировали банк замороженных образцов назального эпителия, полученных по методу² Григорьевой И. Н.: стерильный цитологический зонд последовательно заводили в оба нижних носовых хода, а затем интенсивно промывали в 1 мл стерильного физиологического раствора. Жидкость центрифугировали (10 минут, 1500 об./мин.), супернатант замораживали. Фиксировали результаты клинического анализа крови, выполненного не далее 7 дней от визита включения, вне эпизода респираторной инфекции.

После завершения включения пациентов, образцы сыворотки и назального эпителия размораживали и исследовали концентрацию тимического стромального лимфопоэтина (пг/мл) с помощью лабораторного набора «Abcam human ELISA kit» (Кат. № ab155444, Abcam, Великобритания) с калибровкой и внутритестовым контролем

² РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – Москва: Оригинал-макет, 2015. – 80 с.

в соответствии с рекомендациями производителя, диапазон измерения 10–800 пг/мл, погрешность измерения не более 3 пг/мл.

Собранные данные обрабатывались использованием пакета компьютерных программ Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., USA). Нормальность распределения полученных результатов проверяли по критерию Шапиро; данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm SD$); данные с другим типом распределения — в виде медианы и верхнего, нижнего квартиля Me [Q25; Q75]. При сравнении количественных показателей между группами использовали ANOVA критерий Краскела-Уоллиса, затем критерий Уилкоксона (w-test). Доли (частоту признака в группах) сравнивали с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Силу корреляционных связей оценивали с помощью коэффициента Пирсона (r).

Результаты

В ходе одного года наблюдения выбыли 4 пациента: по одному в группах «Дети» и «Подростки» и двое — из группы «Взрослые». Причины выбывания были исключительно немедицинскими: переезды и нежелание посещать центр для проведения процедур визитов; нежелательных явлений, требовавших завершения исследования, не зарегистрировано. Сохранение 96,2% пациентов на всем периоде наблюдения позволяет считать полученные данные репрезентативными.

Выявлено увеличение частоты встречаемости фенотипа с неподтвержденной атопией с нарастанием возраста пациентов с неконтролируемой БА (5,3%, 8,6% и 19,4% для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые» соответственно), однако различия достигли статистической значимости только при сравнении подгрупп «Дети» и «Взрослые» ($p = 0,02$). Значимые различия выявлены между частотой встречаемости установленного диагноза ожирения любой степени (2,6%, 14,3% и 22,6% для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые»

соответственно), хотя доли пациентов с избыточной массой тела были примерно равными (около 15%) между группами. Интересно, что пациенты с установленным ожирением, коморбидным БА, во всех возрастных группах имели большую давность постановки основного диагноза (астмы), чем их сверстники с нормальными значениями массы тела; тем не менее, в связи с малым объемом подгруппы пациентов с ожирением, статистически корректно оценить корреляцию стажа БА и ожирения не представляется возможным (рис. 1).

Функциональные характеристики БА (фенотип выраженной и частично-обратимой обструкции) также значительно различались в возрастных группах. Доля пациентов с исходно низким уровнем ОФВ1 значительно повышалась с возрастом (0%, 8,6% и 19,4% для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые» соответственно), различия представлены на рисунке 1.

В результате коррекции терапии (увеличение дозы и/или смена молекулы ИГКС, присоединение титотропия или интраназальных ГКС), элиминационных мероприятий, рекомендаций по регулярной физической нагрузке, большинство пациентов в возрастных группах «Дети» и «Подростки» достигли контроля БА к уже Визиту 2, далее доля пациентов с контролируемой БА также увеличивалась. В возрастной группе «Взрослые» доли пациентов с неконтролируемой БА на обоих визитах значительно превышали педиатрические группы, но также имели тенденцию к снижению (табл. 2).

Биоматериал, полученный методом назальной браш-биопсии, не содержал ТСЛП в концентрации, достаточной для обнаружения использованной тест-системой, ни у одного из обследованных пациентов.

Сравнение возрастных групп по содержанию ТСЛП сыворотки крови (Me [Q25; Q75] пг/мл) не выявило значимых различий: «Дети» (715,6 [490,8; 883,7] пг/мл), «Подростки» (763,3 [508,3; 913,5] пг/мл) и «Взрослые» (852,2 [516,4; 971,2] пг/мл). Несмотря на то, что с увеличением возраста наблюдался тренд к увеличению концентрации ТСЛП, он представляется статистически незначимым, дальнейший анализ

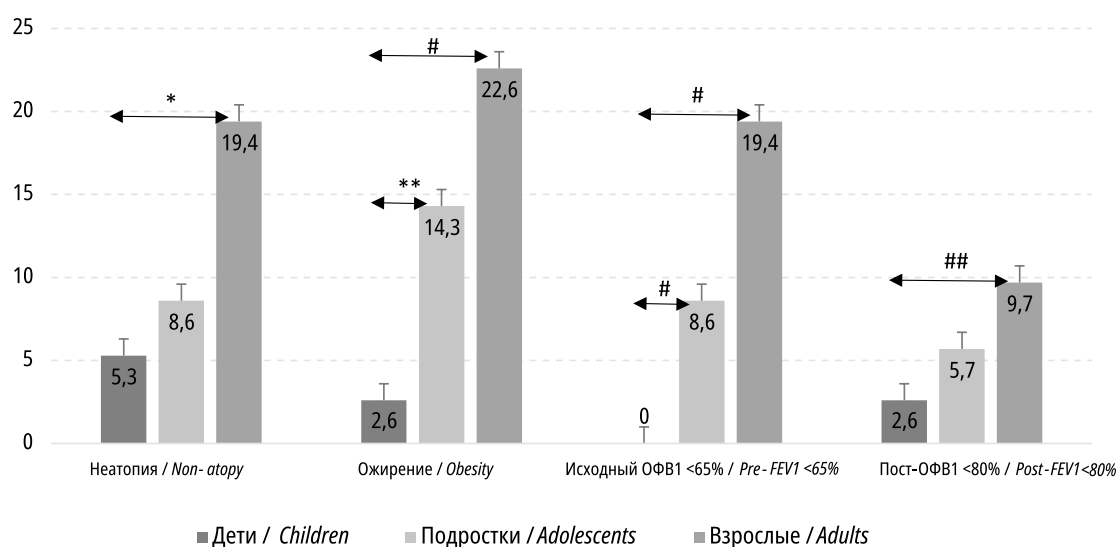


Рисунок 1. Доли пациентов (%) с отдельными фенотипическими и функциональными маркерами астмы, по группам. * $p = 0,02$; ** $p = 0,01$; # $p = 0,001$; ## $p = 0,015$.

Figure 1. Patient shares (%) with peculiar phenotype and functional asthma markers, by groups.

ТСЛП проводился без разделения пациентов по возрастным группам. Пациенты любого возрастного интервала демонстрировали очень выраженный разброс значений ТСЛП сыворотки, что требовало группировки на основании другого критерия для формирования более однородных групп пациентов. В объединённой группе пациентов, не достигших контроля БА к Визиту 3, медиана сывороточной концентрации ТСЛП была выше, чем в объединённой группе пациентов с контролируемым к Визиту 3 течением БА, хотя статистическая значимость этого различия и была пограничной: 893,3 пг/мл [681,9; 1031,4] против 611,7 пг/мл [411,5; 697,3] ($p=0,047$).

Оценена продолжительность неконтролируемого течения БА по ретроспективным анамнестическим данным, в неделях за год, полученным в ходе анкетирования пациентов на Визите 1. Диапазон значений составил от 18 до 39 недель в год, пациенты с более продолжительным неконтролируемым течением БА встречались во всех возрастных группах. Чаще всего, причинами более продолжительного неконтролируемого течения БА были указания на продолжающийся контакт с выявленным причинным аллергеном (сохранение дома животных) или пассивное курение. При объединённом анализе данных пациентов всех возрастных групп выявлена сильная прямая корреляция длительности

неконтролируемого течения БА в предшествующие 12 месяцев и концентрации ТСЛП сыворотки ($r=0,74$).

Важным свойством атопической БА является коморбидность с аллергическим ринитом (АР) и/или атопическим дерматитом (АтД). В нашем исследовании сопутствующий АР имели 84 (80,8%) пациента; при этом разница частоты коморбидного АР статистически значимо снижалась при сравнении подгрупп «Дети» (35 пациентов, 92,1%) и «Взрослые» (20 пациентов, 64,5%) ($p=0,01$). Сопутствующий АтД встречался значительно реже (21 (20,2%) пациентов), тенденция к снижению частоты сочетания АтД и БА с увеличением возраста наблюдалась так же, как и для АР, однако из-за малого объёма выборок статистической значимости не было получено. Сравнение концентраций ТСЛП в группах пациентов изолированной БА (Me=489,3 [399,7; 631,6] пг/мл), сочетания БА только с АтД (Me=541,7 [415,4; 710,2] пг/мл), сочетания БА только с АР (Me=602,7 [511,6; 834,9] пг/мл) и одновременного наличия трех нозологий (БА+АтД+АР) (Me=691,8 [554,2; 913,1] пг/мл) выявило статистически значимые различия (рис. 2).

Содержание эозинофилов периферической крови заметно колебалось между пациентами независимо от принадлежности к возрастной группе. В то же время, более чем у 90% пациентов в каждой возрастной группе эти

Таблица / Table 2

Количество пациентов с контролируемой астмой в группах по визитам
Asthma controlled patients number per group, per visit

Показатель / Feature	Группа / Group	Дети (1) / Children (1), n=38	Подростки (2) / Adolescents (2), n=35	Взрослые (3) / Adults (3), n=31	Значимые различия / Significant differences
Контролируемая астма на Визите 2, n (%) / Controlled asthma at Visit 2, n (%)		22 (57,9)	22 (62,9)	13 (43,3)	$p(2-3)=0,029$
Контролируемая астма на Визите 3, n (%) / Controlled asthma at Visit 3, n (%)		28 (75,7)	24 (71,6)	16 (55,2)	$p(1-3)=0,018$ $p(2-3)=0,035$

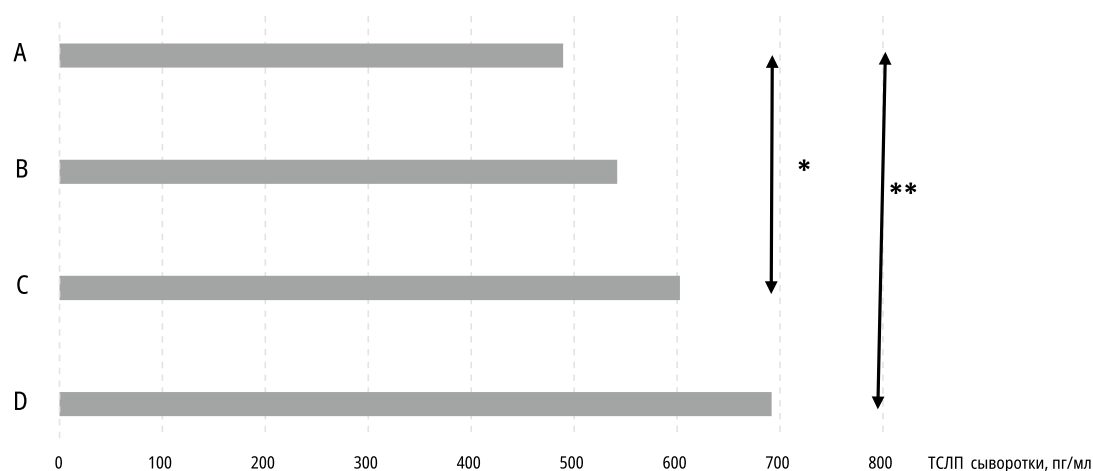


Рисунок 2. Медианы концентраций тимического стромального лимфопоэтина сыворотки крови у пациентов с изолированной бронхиальной астмой (А), а также бронхиальной астмой в сочетании с атопическим дерматитом (В), аллергическим ринитом (С) или сочетанием всех трех заболеваний (D). * $p=0,01$; ** $p=0,001$.

Figure 2. Thymic stromal lymphopoietin median serum concentrations in patients with isolated bronchial asthma (A), bronchial asthma with atopic dermatitis (B), bronchial asthma with allergic rhinitis (C) or all three diseases combination (D). * $p=0,01$; ** $p=0,001$.

колебания оставались в пределах нормальных значений (до 350 клеток в микролитре для группы «Дети», до 500 кл/мкл — для групп «Подростки» и «Взрослые»). Значимой связи между концентрацией ТСЛП сыворотки крови и содержанием эозинофилов в клиническом анализе крови не обнаружено.

Обсуждение

Атопический фенотип БА оказался самым распространённым во всех возрастных группах, что ранее было неоднократно описано [11, 15]. При этом даже группа пациентов с атопическим фенотипом демонстрирует клиническую (по наличию контроля над течением БА, по наличию коморбидности с АтД и/или АР) и функциональную (по выраженности исходной обструкции и степени её обратимости, а также по устойчивости снижения ОФВ1 на протяжении 1 года наблюдения) неоднородность, что необходимо учитывать при индивидуализации терапии у конкретного пациента. Для группы атопической БА в разные календарные периоды и у пациентов с разными исходными показателями ФВД оптимизация базисной терапии включала и добавление тиотропия, и увеличение дозы иГКС, и смену устройства доставки. Одной из важных характеристик атопического фенотипа БА является более высокая, чем при неатопическом фенотипе, вероятность достижения контроля астмы средствами стандартной (ингаляционной) базисной терапии и коррекцией комплайнса. Понимание отдельных факторов, как биохимических, так и иммунологических, направляющих и модулирующих хроническое воспаление в бронхах, способствует оптимизации выбора средств базисной терапии астмы и персонализации изменения лекарственной нагрузки пациентов, особенно в педиатрической практике [16].

В литературе опубликованы лишь отдельные сведения по содержанию ТСЛП в сыворотке крови у пациентов с БА [9]. Представленная нами корреляция с показателями контроля БА, с включением пациентов разных возрастных групп добавляет новые сведения в понимание патогенеза воспаления при БА. Неожиданной оказалась высокая концентрация ТСЛП в группе атопической БА; впервые получены результаты, показывающие взаимосвязь концентрации этого биомаркера в сыворотке крови и типа сенсibilизации, а именно максимальную концентрацию у пациентов, сенсibilизированных к клещам домашней пыли. Вероятно, такое преобладание может быть вызвано выраженной протеиназной активностью клещевых аллергенов и их активным повреждающим воздействием на эпителий бронхов [17]. В экспериментальных работах была показана способность экстракта клещей домашней пыли, вводимого эндотрахеально, усиливать секрецию ТСЛП дендритными клетками бронхиального дерева мышей в сравнении с клетками животных, которые были обработаны плацебо (фосфатным буфером) [18].

В доступной литературе нами не обнаружено исследований, изучавших концентрацию ТСЛП в назальном материале. Обоснованием гипотезы для изучения одного из ключевых провоспалительных медиаторов БА в эпителиальных клетках носа послужил опубликованный опыт культивации и моделирования аллергических реакций дыхательного эпителия и исследования различных биомаркеров на назальных клетках, инспирированный общей концепцией

«единых дыхательных путей» Жана Бюске [19]. Мы предполагали увидеть большую активность и большую вариабельность концентрации ТСЛП в эпителии дыхательных путей, чем в сыворотке крови. В то же время мы уверенно можем утверждать, что отсутствие ТСЛП в назальном биоматериале не связано с технологическим дефектом отбора биоматериала, так как в аликвотах того же назального супернатанта была обнаружена достаточная концентрация другого важного цитокина, периостина [20] и защитного белка СС-16 (собственные неопубликованные данные). Таким образом, полученные результаты не укладываются в распространённую гипотезу единства верхних и нижних дыхательных путей в отношении патогенеза аллергического воспаления. Остаётся необъяснённым также факт, что ТСЛП в назальном материале не был обнаружен, в том числе у пациентов с коморбидным БА аллергическим ринитом.

В русскоязычной литературе нам встретилось лишь одно исследование, посвящённое концентрации ТСЛП в сыворотке крови у детей с аллергической патологией [21]. В цитируемой работе отличался основной диагноз пациентов (АтД), использовался другой тестовый набор реактивов, что не позволяет напрямую сравнивать абсолютные цифры концентрации ТСЛП. Тем не менее, получено четкое указание на различие содержания ТСЛП в сыворотке крови у пациентов с алергопатологией и здоровых лиц контрольной группы, а также нарастание концентрации этого биомаркера с увеличением степени тяжести аллергического заболевания [21]. Здесь можно провести определённые параллели с данными, полученными в нашем исследовании: более высокая концентрация ТСЛП сыворотки у пациентов с БА, оставшейся неконтролируемой через 12 месяцев наблюдения, и более высокая концентрация ТСЛП сыворотки у мультиморбидных пациентов.

Эти данные могут быть важны в определении сроков использования препаратов традиционной базисной терапии у пациентов с БА разного возраста, а также при отборе кандидатов на терапию моноклональными антителами, как уже зарегистрированными в РФ, так и с учётом ожидаемого вхождения в клиническую практику тезепелумаба [10].

Заключение

Неконтролируемая бронхиальная астма существенно снижает качество жизни пациента, повышает риски неблагоприятных исходов (снижение функции лёгких, госпитализации, летальность) и повышает затраты системы здравоохранения в целом и трудозатраты конкретного врача, наблюдающего такого пациента. Исходя из современных научных данных, прогноз таких пациентов определяет регулярная персонализированная противовоспалительная терапия и мониторинг воспаления в бронхах. Высокоинвазивный метод бронхоальвеолярного лаважа и бронхиальной биопсии неприменимы в клинической, особенно амбулаторной, практике; практикующему врачу необходимы инструменты щадящего мониторинга аллергического воспаления. В комплексе с детальной анамнестической оценкой, динамическим исследованием функциональных показателей, определение ТСЛП сыворотки может рассматриваться как перспективный мониторинговый и прогностический инструмент долгосрочного ведения БА у пациентов разного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батожаргалова Б.П., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). *Рос.вестн. перинатол. и педиатрии*. 2016;61(4):59-69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
2. Koczulla AR, Vogelmeier CF, Garn H, Renz H. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today*. 2017;22(2):388-396. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.11.008
3. Comeau MR, Ziegler SF. The influence of TSLP on the allergic response. *Mucosal Immunol*. 2010;3(2):138-47. DOI: 10.1038/mi.2009.134
4. Loxham M, Davies DE. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1736-1751. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.005
5. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1499-1509. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.010
6. Lin SC, Cheng FY, Liu JJ, Ye YL. Expression and Regulation of Thymic Stromal Lymphopoietin and Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor Heterocomplex in the Innate-Adaptive Immunity of Pediatric Asthma. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1231. DOI: 10.3390/ijms19041231
7. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1441-1451. DOI: 10.1172/JCI124606
8. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):845-52. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.010
9. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104-11.e1-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.031
10. Dorey-Stein ZL, Shenoy KV. Tezepelumab as an Emerging Therapeutic Option for the Treatment of Severe Asthma: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:331-338. DOI: 10.2147/DDDT.S250825
11. Семерник О.Е., Лебеденко А.А., Аппоева А.А., Кобцева Д.Ю., Руденко В.Р. Частота стационарной помощи детям с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом в крупном промышленном городе. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020;63(4):23-28. DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10015
12. Лебеденко А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В., Семерник О.Е., Дрейзина Т.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2018;28(1):7-12. DOI: 10.18093/08690189-2018-28-1-7-12
13. Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B, Ortiz B, Bleecker ER, et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1590-1597.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.014
14. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur Respir J*. 2013;42(4):1046-54. DOI: 10.1183/09031936.00195512

REFERENCES

1. Batozhargalova B.T., Mizernitsky Yu.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(4):59-69. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
2. Koczulla AR, Vogelmeier CF, Garn H, Renz H. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today*. 2017;22(2):388-396. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.11.008
3. Comeau MR, Ziegler SF. The influence of TSLP on the allergic response. *Mucosal Immunol*. 2010;3(2):138-47. DOI: 10.1038/mi.2009.134
4. Loxham M, Davies DE. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1736-1751. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.005
5. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1499-1509. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.010
6. Lin SC, Cheng FY, Liu JJ, Ye YL. Expression and Regulation of Thymic Stromal Lymphopoietin and Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor Heterocomplex in the Innate-Adaptive Immunity of Pediatric Asthma. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1231. DOI: 10.3390/ijms19041231
7. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1441-1451. DOI: 10.1172/JCI124606
8. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):845-52. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.010
9. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104-11.e1-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.031
10. Dorey-Stein ZL, Shenoy KV. Tezepelumab as an Emerging Therapeutic Option for the Treatment of Severe Asthma: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:331-338. DOI: 10.2147/DDDT.S250825
11. Semernik OE, Lebedenko AA, Appoeva AA, Kobtseva DY, Rudenko VR. Frequency of inpatient care for children with bronchial asthma and atopic dermatitis in a large industrial city. *Allergology and immunology in Pediatrics*. 2020;63(4):23-28. (In Russ.). DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10015
12. Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K. An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and a risk of bronchial asthma in children. *PULMONOLOGIYA*. 2018;28(1):7-12. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12
13. Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B, Ortiz B, Bleecker ER, et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1590-1597.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.014
14. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur Respir J*. 2013;42(4):1046-54. DOI: 10.1183/09031936.00195512

15. Ненасева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
16. Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Тюрина Е.Б., Аппоева А.А., Мусийчук Н.С., Донскова Н.С. Роль макроэлементов в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):43–47. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-43-47
17. Jacquet A, Robinson C. Proteolytic, lipidergic and polysaccharide molecular recognition shape innate responses to house dust mite allergens. *Allergy*. 2020;75(1):33–53. DOI: 10.1111/all.13940
18. Kashyap M, Rochman Y, Spolski R, Samsel L, Leonard WJ. Thymic stromal lymphopoietin is produced by dendritic cells. *J Immunol*. 2011;187(3):1207–11. DOI: 10.4049/jimmunol.1100355
19. Stokes AB, Kieninger E, Schögler A, Kopf BS, Casaulta C, et al. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects. *Exp Lung Res*. 2014;40(7):327–32. DOI: 10.3109/01902148.2014.925987
20. Камаев А.В. Периостин как предиктор неконтролируемого течения астмы и снижения показателей функции легких у пациентов разных возрастных групп. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. 2020;27(4):71–79. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79
21. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Ганковская Л.В. Пилотное исследование уровней Toll-подобного рецептора 2 и тимического стромального лимфопоэтина в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(2):64–71. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-64-71
15. Nenasheva N.M. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *PULMONOLOGIYA*. 2019;29(2):216–228. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
16. Lebedenko A.A., Semernik O.E., Tyurina E.B., Appoeva A.A., Musiychuk N.S., Donskova N.S. The role of macroelements in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):43–47. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-43-47
17. Jacquet A, Robinson C. Proteolytic, lipidergic and polysaccharide molecular recognition shape innate responses to house dust mite allergens. *Allergy*. 2020;75(1):33–53. DOI: 10.1111/all.13940
18. Kashyap M, Rochman Y, Spolski R, Samsel L, Leonard WJ. Thymic stromal lymphopoietin is produced by dendritic cells. *J Immunol*. 2011;187(3):1207–11. DOI: 10.4049/jimmunol.1100355
19. Stokes AB, Kieninger E, Schögler A, Kopf BS, Casaulta C, et al. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects. *Exp Lung Res*. 2014;40(7):327–32. DOI: 10.3109/01902148.2014.925987
20. Kamaev A.V. Periostin as a predictor of uncontrolled asthma and lung function decrease in patient of different age groups. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2020;27(4):71–79. (In Russ.) DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79
21. Zaynullina O.N., Pechkurov D.V., Hismatullina Z.R., Gankovskaya L.V. The pilot study of Toll-like receptor level 2 and thymic stromal lymphopoietin in children with atopical dermatitis. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(2):64–71. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-64-71

Информация об авторах

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент, кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, andykkam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Кривская Светлана Андреевна, врач аллерголог-иммунолог высшей категории, Центр клеточных технологий «Покровский», Санкт-Петербург, Россия, mrs.krivskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4927-7874>

Ляшенко Наталья Леонидовна, врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, nataliallerg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6764-7819>

Камаева Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, kkami@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2027-9216>

Information about the authors

Andrey V. Kamaev, Cand. Sci. (Med.), allergist, pediatrician, associated professor at general practice (family medicine) department, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, andykkam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Svetlana A. Krivskaya, allergist, Cell technology center «Pokrovsky», Saint Petersburg, Russia; mrs.krivskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4927-7874>

Natalia L. Lyshenko, allergist, pediatrician, assistant professor at general practice (family medicine) department, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, nataliallerg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6764-7819>

Irina A. Kamaeva, Cand. Sci. (Med.), allergist, pediatrician, associated professor at general practice (family medicine) department, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, kkami@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2027-9216>

Yury L. Mizernitsky, Dr. Sci. (Med.), Prof., pulmonologist, pediatrician, full professor, head of chronic, inflammatory and allergic lung diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, yulmz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., проф., зав. отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, yulmz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>

Шапорова Наталия Леонидовна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, shapnl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>

Вклад авторов

Камаев А. В. — концепция, дизайн исследования, сбор и статистическая обработка данных, написание и редактирование статьи;

Кривская С. А., Ляшенко Н. Л. — сбор данных, написание статьи;

Камаева И. А. — сбор и статистическая обработка данных, написание и редактирование статьи;

Мизерницкий Ю. Л., Шапорова Н. Л. — концепция, дизайн исследования, редактирование статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Natalia L. Shaporova, Dr. Sci. (Med.), Prof., pulmonologist, head of general practice (family medicine) department, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, shapnl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>

Authors' contribution:

Kamaev A. V. — conception, study design, data acquisition and analysis, text writing and editing;

Krivskaya S. A., Lyashenko N. L. — data acquisition, text writing;

Kamaeva I. A. — data acquisition and analysis, text writing and editing;

Mizernitsky Yu. L., Shaporova N. L. — conception, study design, text editing

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 20.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 10.12.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.12.2021

Оригинальное исследование
УДК 616.83-037-053.32
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-122-133>

Предикция поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей

Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Павлинова Елена Борисовна, 123elena@mail.ru

Аннотация. Цель: разработать систему прогнозирования вероятности развития поражения центральной нервной системы (ЦНС) в неонатальном периоде у детей, рождённых недоношенными. **Материалы и методы:** основная группа – недоношенные новорождённые дети с гестационным возрастом (ГВ) 36 недель и менее включительно ($n = 60$), контрольная группа – доношенные новорожденные дети ($n = 35$). В процессе наблюдения основная группа разделена на подгруппы в зависимости от диагностированного в неонатальном периоде по данным нейросонографии поражения центральной нервной системы (ЦНС) (внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)): I подгруппа (недоношенные с поражением ЦНС) – 25 человек, II подгруппа (недоношенные без поражения ЦНС) – 35 человек. Оценивали клинико-анамнестические, лабораторно-инструментальные показатели детей при рождении и в динамике, показатели антиоксидантной защиты (содержание марганец-содержащей супероксиддисмутазы (Mn-SOD), медь, цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Cu, Zn-SOD), глутатиона в восстановленном (GSH), окисленном (GSSG) состояниях, общую антиоксидантную способность крови (TAS/TAC), окислительный стресс (TOS/TOC), 4 полиморфизма гена Mn-SOD. **Результаты:** разработаны две прогностические модели, позволяющие определять вероятность развития ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде у недоношенных новорождённых детей. Модели включают ГВ, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, наличие синдрома дыхательной недостаточности при рождении, проведение инвазивной искусственной вентиляции лёгких в неонатальном периоде, наличие внутриутробной инфекции в периоде новорождённости и показатели антиоксидантной защиты (GSH, TAS/TAC; модель 2). **Заключение:** комплексная оценка клинико-анамнестических данных недоношенных новорождённых детей при рождении, а также определение показателей, учитывающих уровень антиоксидантной защиты, позволит идентифицировать недоношенного ребенка группы риска по органическому поражению ЦНС, скорректировать терапевтическую тактику ведения в неонатальном периоде.

Ключевые слова: недоношенность, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, предикторы, антиоксидантная защита

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90067.

Для цитирования: Павлинова Е. Б., Губич А. А., Савченко О. А. Предикция поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):122-133. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-122-133.

Prediction injury of the central nervous system in the neonatal period in preterm newborns

E. B. Pavlinova, A. A. Gubich, O. A. Savchenko

State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Elena B. Pavlinova, 123elena@mail.ru

Abstract. Objective: to develop a system for predicting the probability of developing damage of the central nervous system (CNS) in the neonatal period in children who was born prematurely. **Materials and methods:** the main group of the study is premature newborns with gestational age (GA) less than 36 weeks inclusive ($n = 60$), the control group – full-term newborns ($n = 35$). In the process of dynamic observation, the main group was divided into subgroups depending on the diagnosed CNS injury in the neonatal period, according to the neurosonography (intraventricular hemorrhages (IVH), periventricular leukomalacia (PVL): subgroup 1 (prematurity babies with CNS injury) – 25 people, subgroup 2 (premature babies without CNS injury) – 35 people. We estimated clinical and anamnestic, laboratory and instrumental data of children at birth and in dynamics, indicators of antioxidant protection (manganese-containing superoxide dismutase (Mn-SOD), copper, zinc-containing superoxide dismutase (Cu, Zn-SOD), reduced glutathione (GSH), oxidized glutathione (GSSG), total antioxidant capacity of blood (TAS/TAC), oxidative stress (TOS/TOC), 4 polymorphisms of Mn-SOD gene. **Results:** we designed two prognostic models which can determine the probability of developing IVH and PVL in the neonatal period in

premature newborns. This models are included GA, Apgar scores at 1 and 5 minutes of life, presence of respiratory failure at birth, invasive mechanical ventilation in the neonatal period, presence of intrauterine infection in the neonatal period and indicators of antioxidant protection (GSH, TAS/TAC; model 2). **Conclusions:** a comprehensive assessment of the clinical and anamnestic data of premature newborns at birth, as well as the determination of indicators that take into account the level of antioxidant protection, will make it possible to identify a premature baby at the risk for organic injury of the CNS and to correct the therapeutic strategies in the neonatal period.

Keywords: prematurity, intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia, predictors, antioxidant protection

Financing: The reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90067

For citation: Pavlinova E. B., Gubich A. A., Savchenko O. A. Prediction injury of the central nervous system in the neonatal period in preterm newborns. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):122-133. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-122-133.

Введение

На сегодняшний день достигнуты большие успехи в выхаживании недоношенных новорождённых детей. Оттачиваются до автоматизма методики оказания реанимационной помощи при рождении, улучшаются методы выхаживания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отделениях недоношенных новорождённых детей. Совершенствуются терапевтические стратегии в отношении респираторного дистресс-синдрома (РДСН), бронхолёгочной дисплазии (БЛД), ретинопатии недоношенных (РН), некротизирующего энтероколита (НЭК) — заболеваний, преимущественно связанных с недоношенностью. Однако стоит отметить, что, несмотря на накопленный опыт, остаётся не до конца решённой проблема предупреждения или минимизации органического повреждения головного мозга.

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) — это группа внутримозговых кровоизлияний различной этиологии, возникающих в субэпендимарной таламокаудальной зоне с возможным распространением в желудочки и паренхиму головного мозга¹.

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) представляет собой некроз и/или глиоз белого мозгового вещества, обусловленный перинатальными причинами и локализующийся преимущественно в областях, прилегающих дорзально и латерально по отношению к наружным краям боковых желудочков, при незначительном поражении более отдалённых от этих очагов участков белого вещества [1].

Данные состояния по большей части характерны для недоношенных новорождённых в силу имеющихся анатомо-физиологических особенностей, к которым можно отнести наличие герминального матрикса, особенности кровоснабжения в перивентрикулярной области (терминальный тип кровоснабжения), особенности венозного оттока и процессов ауторегуляции в головном мозге, действие свободных радикалов, факторов неспецифического воспаления на клетки мозга и другое [1–8]. Несостоятельность церебрального кровотока большого новорождённого, возникающая вследствие ряда причин, недостаточное обеспечение ткани мозга кислородом могут привести как к гипоксическим, так и к геморрагическим структурным изменениям головного мозга. Нередко при проведении

нейросонографии (НСГ) можно обнаружить, что у одного и того же ребенка одновременно имеется как ВЖК, так и ПВЛ. Также стоит отметить, что, несмотря на наличие анатомо-физиологических предпосылок, не у всех недоношенных детей в итоге развиваются ВЖК или ПВЛ. Можно предположить, что существуют определенные факторы риска, индивидуальные особенности, которые в ряде случаев могут способствовать повреждению ткани мозга. Наряду с факторами риска можно говорить о наличии протективных особенностей у конкретного недоношенного новорождённого, препятствующих реализации структурных изменений головного мозга.

В неонатальной практике не существует стандартного способа прогнозирования развития тяжёлого органического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорождённых. Имеются сведения о роли инфекционного процесса в реализации ВЖК и ПВЛ, если таковой имелся во время беременности у матери или у ребенка [9–14]. Часть исследований посвящена оценке особенностей соматического статуса беременной, течению настоящей беременности [15,16], реанимационным мероприятиям и стабилизации состояния ребенка после рождения, клинической симптоматике и значимости этих факторов в развитии ВЖК и ПВЛ [17–19]. Актуальным направлением является поиск ранних предикторов органического поражения ЦНС из перечня лабораторно-инструментальных показателей, различных нейрорхимических маркеров [20–22]. Поиск прогностических показателей, с помощью которых возможно будет определить вероятность развития ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей, принципиально важен, поскольку это может способствовать новым подходам к дальнейшему снижению частоты неблагоприятных неврологических исходов за счёт ранней коррекции проводимого лечения.

Цель исследования – разработать систему прогнозирования вероятности развития поражения ЦНС в неонатальном периоде у детей, рождённых недоношенными, для совершенствования медицинской помощи новорождённым.

Материалы и методы

Проведено клиническое наблюдательное (наблюдательное), аналитическое, комбинированное исследование, так как часть исследования проведена по типу продольного, а часть — по типу «случай-контроль». Исследование было одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета,

¹ Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорождённых. Основы персонализированной медицинской помощи : учебное пособие. Под ред. А.С. Иова. - Санкт-Петербург : СпецЛит; 2020.

проведено в соответствие с международными стандартами Guideline for Good Clinical Practice (GCP).

В исследование вошли 95 новорожденных детей, получивших лечение на первом и втором этапе выхаживания в БУЗОО «Клинический родильный дом №1» (г. Омск) и БУЗОО «Областная детская клиническая больница» (г. Омск) в период с ноября 2019 г. по ноябрь 2020 г. Основную группу составили недоношенные новорожденные с гестационным возрастом (ГВ) менее 36 недель включительно ($n=60$), которые соответствовали следующим критериям включения: а) ГВ до 36 недель (включительно); б) наличие информированного добровольного согласия законных представителей ребёнка на участие в исследовании. Критериями исключения являлись следующие: а) врожденные пороки развития ЦНС; б) наличие наследственных заболеваний; в) отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребёнка на участие в исследовании. В процессе регулярного наблюдения за детьми основной группы в условиях стационара группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия структурных изменений головного мозга (ВЖК, ПВЛ) по данным НСГ (I подгруппа и II подгруппа соответственно).

Контрольная группа, включавшая доношенных новорожденных ($n=35$), была набрана с целью контроля специфических биохимических и генетических показателей антиоксидантной системы. Критерии включения детей в контрольную группу: а) ГВ более 37 недель (включительно); б) условно-здоровые доношенные новорожденные, не имеющие в неонатальном периоде органического поражения ЦНС, врожденных пороков развития ЦНС, по данным методов нейровизуализации; в) наличие информированного добровольного согласия законных представителей ребёнка на участие в исследовании. Критерии исключения: а) наличие органического поражения ЦНС, врожденных пороков развития ЦНС, по данным методов нейровизуализации; б) наличие наследственных заболеваний; в) отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребёнка на участие в исследовании.

В ходе исследования оценивали состояние недоношенных новорожденных после рождения, согласно оценке по шкале Апгар, ведущие синдромы при рождении, объём реанимационных мероприятий при рождении. Динамически отслеживали состояние ребенка после его перевода из родильного зала в отделения недоношенных новорожденных или в ОРИТ, а также, требовалась ли в дальнейшем респираторная поддержка.

Лабораторная часть исследования включала оценку следующих показателей: общего антиоксидантного статуса/антиоксидантной способности плазмы крови и общего оксидативного статуса/оксидативного стресса по образцам плазмы крови с помощью наборов реагентов «ImAnOx (TAS/TAC) Kit» (Immundiagnostik, Германия) и «PerOx (TOS/TOC) Kit» (Immundiagnostik, Германия) соответственно, содержание в крови меди, цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Cu,Zn-СОД; набор реагентов Human Cu/

ZnSOD, Elisa Kit, eBioscience, США), супероксиддисмутазы, содержащей марганец (митохондриальная, манганинсупероксиддисмутаза, Mn-СОД, SOD2; набор реагентов Human Superoxide Dismutase 2, ELISA, AbFrontier, Корея) и глутатиона в восстановленном (GSH) и окисленном (GSSG) состояниях (Glutathione Assay Kit, Cayman Chemical, США). В ходе исследования определяли полиморфизм 4-х генов: гена SOD2 rs4880 (47C>T, Ala16Val), гена SOD2 rs1141718 (58T>C, Thr58Ile), гена SOD2 rs11575993 (60C>T, Leu60Phe), гена GCLC rs17883901 (-129C>T). Взятие образцов крови проводилось из периферической вены в объёме 2 мл однократно в раннем неонатальном периоде (первые 7 дней жизни ребенка) до манифестации структурных изменений головного мозга, по данным НСГ.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программ Statistica (версия 6.1), IBM SPSS Statistics 24. Установление типа распределения полученных данных (нормальное или отличное от нормального) осуществлялось с помощью построения гистограмм и с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение всех количественных признаков в исследовании было отличным от нормального, следовательно, количественные данные в последующем были представлены в виде $Me [QL; QU]$, где Me – медиана, QL – нижний квартиль, QU – верхний квартиль. Проверка статистических гипотез проводилась с помощью U-критерия Манна-Уитни (при сравнении двух независимых переменных), H-критерия Краскала-Уоллиса (при сравнении трёх и более независимых переменных). Для сравнения групп по качественным признакам применялся точный критерий Фишера; данные представлялись в виде абсолютных чисел с указанием долей (%) и с расчётом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ), границы которого представлялись в виде верхнего и нижнего квартилей. Для определения направления и силы связи между явлениями применялся коэффициент корреляции Спирмена. При статистических расчётах критический уровень ошибки p принимался равным 0,05; также с учётом поправки Бонферрони применялся скорректированный уровень статистической значимости $p<0,017$ с учётом проведённых трёх попарных сравнений. Для построения математических моделей, позволяющих вычислять вероятность поражения ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде был использован метод логистического регрессионного анализа в программе NCSS2021 с дальнейшим проведением ROC-анализа, с исследованием площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) с целью оценки качества разработанных моделей.

Результаты

В I подгруппу были включены 25 недоношенных детей с наличием структурных изменений головного мозга в виде ВЖК, ПВЛ. В данной подгруппе у 15 детей были обнаружены ВЖК различной степени тяжести, односторонние/двусторонние (60%), у 5 детей была диагностирована ПВЛ (20%), 5 детей имели одновременно ПВЛ и ВЖК различной степени тяжести, односторонние/двусторонние (20%).

Таблица / Table 1

Характеристика ведущих синдромов при рождении в подгруппах I и II
Characteristics of leading syndromes at birth in subgroups 1 and 2

Показатель / Indicator	Недоношенные новорождённые с поражением ЦНС (I подгруппа, n=25) / Preterm infants with injury of the CNS (subgroup 1, n=25)		Недоношенные новорождённые без поражения ЦНС (II подгруппа, n=35) / Preterm infants without injury of the CNS (subgroup 2, n=35)		Уровень значи- мости разли- чий, p / Significance level of differences, p
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
Угнетение / Depression	14	56,0	23	65,71	0,5910
Возбуждение / Arousal	0	0	2	5,71	0,5056
Асфиксия / Asphyxia	2	8,0	5	14,29	0,6882
Период адаптации / Period of adaptation	1	4,0	6	17,14	0,2216
Дыхательная недо- статочность/ дыхательные нару- шения / Respiratory failure/ respiratory disorders	21	84,0	18	51,43	0,0132*

Примечание. *различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); сравнение с помощью критерия Фишера — двустороннее.

Note. *differences between groups are statistically significant ($p < 0,05$); comparison using the Fisher test two-sided.

Во II подгруппу вошли недоношенные новорождённые, которые никогда не имели структурных изменений головного мозга, по данным НСГ, в процессе регулярно наблюдения. Всего таких пациентов было 35 человек.

Нами было проведено сравнение I подгруппы и II подгруппы, по различным клинико-анамнестическим данным. ГВ детей в I подгруппе составил 29 недель [26;33], во II подгруппе — 34 недели [31;35], таким образом, срок гестации недоношенных новорождённых с выявленным поражением ЦНС был статистически ниже, чем у недоношенных новорождённых без поражения ЦНС (М-У, $p = 0,0013$).

Далее проводилась оценка структуры ведущих синдромов у недоношенных новорождённых при рождении. Полученные данные представлены в таблице 1.

В I подгруппе превалировал синдром дыхательной недостаточности при рождении, что было статистически значимо (критерий Фишера двусторонний, $p = 0,0132$, ОР 1,63; 95% ДИ 1,13; 2,35).

Оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни у детей со структурными изменениями головного мозга были статистически ниже, чем у детей без ВЖК и ПВЛ. Апгар на 1-ой минуте жизни в первой подгруппе была 5 баллов [3;5], во второй подгруппе 2 — 6 баллов [4;7] (М-У, $p = 0,0052$). Оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни в первой подгруппе составила 6 баллов [5;7], во второй подгруппе — 7 баллов [7;7] (М-У, $p = 0,0057$).

Некоторым пациентам в обеих подгруппах проводились реанимационные мероприятия, объём которых представлен в таблице 2.

Подгруппы статистически значимо различались по частоте проведения интубации трахеи при рождении (критерий Фишера двусторонний, $p = 0,0297$, ОР 3,15; 95% ДИ 1,09; 9,09).

При динамическом наблюдении за детьми основной группы было отмечено, что недоношенным новорождённым с ВЖК и ПВЛ в большем проценте случаев (22 ребенка в I подгруппе (88,0%) против 17 детей во II подгруппе (48,57%) требовалась респираторная поддержка после перевода из родильного зала (критерий Фишера двусторонний, $p = 0,0022$, ОР 1,81; 95% ДИ 1,25; 2,62) и статистически значимо чаще была необходима именно инвазивная респираторная поддержка в ОРИТ (14 детей в I подгруппе (56,0%) против 6 детей во II подгруппе (17,14%), критерий Фишера двусторонний, $p = 0,0024$, ОР 3,27; 95% ДИ 1,46; 7,32). Неинвазивная респираторная поддержка в условиях ОРИТ была проведена 13 детям в I подгруппе (52,0%) и 11 детям во II подгруппе (31,43%). Статистически значимых различий по данному параметру обнаружено не было (критерий Фишера двусторонний, $p = 0,1204$).

Структура диагнозов детей основной группы в раннем неонатальном периоде была представлена следующими состояниями: судорожный синдром, РДСН, транзиторное тахипноэ, врождённая пневмония, легочная гипертензия, желтуха, связанная с укорочением срока гестации, конъюгационная гипербилирубинемия, гемолитическая болезнь новорождённого, открытое овальное окно, открытый артериальный проток, аномальные хорды левого желудочка, врождённые

Таблица / Table 2

Объём реанимационных мероприятий при рождении в подгруппах I и II
Resuscitation at birth in subgroups 1 and 2

Показатель / Indicator	Недоношенные новорождённые с поражением ЦНС (I подгруппа, n=25) / Preterm infants with injury of the CNS (subgroup 1, n=25)		Недоношенные новорождённые без поражения ЦНС (II подгруппа, n=35) / Preterm infants without injury of the CNS (subgroup 2, n=35)		Уровень значи- мости разли- чий, p / Significance level of differences, p
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
Искусственная вен- тиляция лёгких ма- ской при рождении / Artificial ventilation of the lungs with a mask at birth	12	48,0	16	45,71	1,0000
Методика Constant positive airway pressure при рож- дении / Constant positive airway pressure technique at birth	11	44,0	16	45,71	1,0000
Интубация при рождении / Intubation at birth	9	36,0	4	11,43	0,0297*
Непрямой массаж сердца / Indirect cardiac massage	0	0	0	0	1,0000
Введение лекар- ственных препа- ратов / The administration of medicines	0	0	0	0	1,0000

Примечание. *различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); сравнение с помощью критерия Фишера — двустороннее.

Note. *differences between groups are statistically significant ($p < 0,05$); comparison using the Fisher test two-sided.

пороки сердца, концентрическая гипертрофия левого желудочка, пиелозектазия, врождённые пороки развития, анемии различного генеза, гипогликемия, электролитные нарушения, полицитемия, геморрагический синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гематома печени, кривошея, пупочная грыжа, диабетическая фетопатия, холодовая травма, малый к сроку гестации, маловесный к сроку гестации, крупный к сроку гестации. У 7 детей в первой подгруппе (28,0%) и у 1 ребенка во второй подгруппе (2,86%) были обнаружены клинико-лабораторные данные, указывающие на наличие внутриутробной инфекции (ВУИ). По данному параметру обнаружены статистические различия между подгруппами (критерий Фишера двусторонний, $p = 0,007$, ОР 9,8; 95% ДИ 1,29; 74,73).

При выполнении корреляционного анализа (корреляция Спирмена) были обнаружены следующие значимые взаимосвязи: установлена отрицательная

связь средней силы между наличием ВЖК и ПВЛ и ГВ ребенка ($r = -0,41$, $p < 0,05$), массой тела при рождении ($r = -0,38$, $p < 0,05$), оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни ($r = -0,35$, $p < 0,05$ и $r = -0,34$, $p < 0,05$ соответственно). Установлена прямая корреляционная связь средней силы между наличием органическим поражением ЦНС у новорождённых недоношенных и синдромом дыхательной недостаточности при рождении ($r = 0,34$, $p < 0,05$), проведением этой категории пациентов инвазивной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) в условиях ОРИТ ($r = 0,41$, $p < 0,05$), клинико-лабораторными данными, указывающими на ВУИ в неонатальном периоде ($r = 0,39$, $p < 0,05$).

Нами была проведена оценка некоторых показателей антиоксидантной системы. Полученные данные представлены в таблице 3.

В подгруппе недоношенных новорождённых с ВЖК и ПВЛ показатели Cu,Zn-COD, GSH, GSSG, общая антиоксидантная способность (TAS/TAC) были ниже,

Таблица / Table 3

Показатели антиоксидантной системы у новорождённых основной и контрольной групп, Me [QL; QU]
Indicators of the antioxidant system in newborns in the main and control groups, Me [QL; QU]

Показатель / Indicator	Основная группа (n=60) / Main group (n=60)		Контрольная группа (n=35) / Control group (n=35)	Уровень значимости различий между I подгруппой, II подгруппой и контрольной группами, p / Significance level of differences between subgroup 1, subgroup 2 and control groups, p	Уровень значимости различий между I подгруппой и II подгруппой, p / Significance level of differences between subgroup 1 and subgroup 2, p	Уровень значимости различий между контрольной группой и II подгруппой, p / Significance level of differences between the control group and subgroup 2, p
	Недоношенные новорождённые с поражением ЦНС (I подгруппа, n=25) / Preterm infants with injury of the CNS (subgroup 1, n=25)	Недоношенные новорождённые без поражения ЦНС (II подгруппа, n=35) / Preterm infants without injury of the CNS (subgroup 2, n=35)	Доношенные новорождённые / Full-term newborns			
Cu,Zn-COD, нг/мл Cu,Zn-SOD, ng/ml	136 [86;250]	264 [170;432]	235 [176;356]	0,0045*	0,0021**	0,5049
Mn-COD, нг/мл Mn-SOD, ng/ml	48,56 [42,20; 63,36]	50,73 [35,06; 70,48]	59,19 [42,80; 72,51]	0,5559	0,8396	0,3104
GSH, мкмоль GSH, µmol	3,88 [2,28;7,26]	14,78 [9,32;17,82]	14,37 [9,30;17,39]	<0,0001*	0,0001**	0,9700
GSSG, мкмоль GSSG, µmol	1,94 [1,14;3,63]	7,39 [4,66;8,91]	7,19 [4,65;8,70]	<0,0001*	0,0001**	0,9700
TAS/TAC, мкмоль/л TAS/TAC, µmol/l	320,65 [253,81;384,09]	391,65 [381,52;393,94]	370,28 [348,34;390,82]	0,0002*	0,0001**	0,0806

Примечание. *различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); сравнение нескольких групп переменных с помощью критерия Краскела-Уоллиса; **различия между группами статистически значимы, сравнение двух независимых переменных с помощью критерия Манна-Уитни ($p < 0,017$, скорректированный уровень статистической значимости с учётом поправки Бонферрони).

Note. *differences between groups are statistically significant ($p < 0,05$); comparison of several groups of variables using the Kruskal-Wallis test; **differences between groups are statistically significant, comparison of two independent variables using the Mann-Whitney test ($p < 0,017$, adjusted level of statistical significance, taking into account the Bonferroni correction).

чем в группе с отсутствием органического поражения ЦНС (М-У, $p < 0,017$). Контрольная группа и недоношенные дети без структурных изменений со стороны ЦНС статистически значимо не различались по вышеперечисленным параметрам (М-У, $p > 0,017$).

В I подгруппе при анализе показателя TOS/TOC было обнаружено, что 18 недоношенных детей испытывали низкий окислительный стресс (72,0%), у 7 детей этот показатель был средним или высоким (28,0%). У всех недоношенных новорождённых без ВЖК и ПВЛ (n=35) был низкий уровень окислительного стресса (100%). 34 доношенных новорождённых имели низкий уровень окислительного стресса (97,14%) и только у 1 ребенка он был средним (2,86%). Недоношенные дети с поражением ЦНС испытывали больший окислительный стресс, чем дети без поражения ЦНС в

неонатальном периоде (точный критерий Фишера двусторонний, $p = 0,0012$, 95% ДИ Infinity; NaN; Infinity). Доношенные новорождённые дети и недоношенные дети без поражения ЦНС не различались по данному показателю (точный критерий Фишера двусторонний, $p = 1,0000$).

Далее проводилось сравнение показателей антиоксидантной системы попарно в сформированных группах в зависимости от ГВ: недоношенные новорождённые с ГВ до 31-й недели (включительно) и недоношенные новорождённые с ГВ 32 недели и более. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Обсуждение

Исследуемые показатели у детей с поражением и без поражения ЦНС со сроком гестации менее 31 недели (включительно) статистически значимо не

Таблица / Table 4

Показатели антиоксидантной системы у детей основной группы в зависимости от гестационного возраста, Ме [QL; QU]

Indicators of the antioxidant system depending on gestational age in children in the main group, Me [QL; QU]

Показатель / Indicator	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС, ГВ менее 31 недели включительно (n=14) / Preterm infants with injury of the CNS, GA less than 31 weeks inclusive (n=14)	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС, ГВ менее 31 недели включительно (n=9) / Preterm infants without injury of the CNS, GA less than 31 weeks inclusive (n=9)	Уровень значимости различий, p / Significance level of differences, p	Недоношенные новорожденные с поражением ЦНС, ГВ 32 недели и более (n=11) / Preterm infants with injury of the CNS, GA 32 weeks or more (n=11)	Недоношенные новорожденные без поражения ЦНС, ГВ 32 недели и более (n=26) / Preterm infants without injury of the CNS, GA 32 weeks or more (n=26)	Уровень значимости различий, p / Significance level of differences, p
Cu,Zn-СОД, нг/мл Cu,Zn-SOD, ng/ml	137,00 [92,00;168,00]	180 [164;336]	0,1386	136,00 [84,00;326,00]	296,00 [210,00;440,00]	0,0249*
GSH, мкмоль GSH, μmol	2,9 [2,06;4,84]	12,58 [2,6;14,78]	0,1227	6,32 [2,94;10,14]	15,84 [10,7;17,95]	0,0055*
GSSG, мкмоль GSSG, μmol	1,45 [1,03;2,42]	6,29 [1,3;7,39]	0,1227	3,16 [1,47;5,07]	7,92 [5,35;8,97]	0,0055*
TAS/TAC, мкмоль/л TAS/TAC, $\mu\text{mol/l}$	294,17 [246,80; 340,71]	372,01 [296,98;391,65]	0,1388	371,59 [253,81;391,17]	392,62 [386,17;395,19]	0,0019*

Примечание. *различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); сравнение двух независимых переменных с помощью критерия Манна-Уитни.

Note. *differences between groups are statistically significant ($p < 0,05$); comparison of two independent variables using the Mann-Whitney test.

различались (М-У, $p > 0,05$ для всех исследуемых показателей), однако они были ниже в группе детей с ВЖК и ПВЛ. При сравнении этих же групп, но с ГВ 32 недели и более, были установлены статистически значимые различия: в группе детей с ВЖК и ПВЛ исследуемые показатели были ниже (М-У, $p < 0,05$ для всех исследуемых показателей).

При выполнении корреляционного анализа (корреляция Спирмена) были обнаружены следующие значимые взаимосвязи: установлена отрицательная связь средней силы между вероятностью возникновения ВЖК и ПВЛ и уровнем GSSG и GSH ($r = -0,40$, $p < 0,05$ и $r = -0,44$, $p < 0,05$ соответственно), показателем общей антиоксидантной способности крови и наличием органического поражения ЦНС ($r = -0,50$, $p < 0,05$). Между показателем окислительного стресса и наличием органического поражения ЦНС связь была прямой и средней силы ($r = 0,40$, $p < 0,05$). Для уровня Cu, Zn-СОД связь была отрицательной слабой ($r = -0,20$, $p < 0,05$).

Проведённое исследование показало, что статистически значимых различий по частоте встречаемости исследуемых генотипов и аллелей среди недоношенных детей с ВЖК и ПВЛ и без поражения ЦНС, а также между доношенными и недоношенными новорождёнными не было обнаружено.

В результате проведённого исследования нами были разработаны две прогностические модели, позволяющие определять вероятность развития ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде у недоношенных новорождённых (модель 1 и модель 2). Данные модели включают такие параметры как ГВ, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, наличие синдрома дыхательной недостаточности при рождении, проведение инвазивной ИВЛ ребенку в неонатальном периоде в условиях ОРИТ, наличие клинико-лабораторных данных, указывающих на ВУИ в неонатальном периоде (рис. 1).

Расширенный вариант модели (модель 2) учитывает уровень глутатиона в восстановленном состоянии (GSH) и показатель общей антиоксидантной способности крови (TAS/TAC), определённые в раннем неонатальном периоде (рис. 2).

При оценке качества разработанных моделей площадь под ROC-кривой составила 0,84345 для модели 1 и 0,87202 — для модели 2, то есть качество обеих моделей — «очень хорошее».

Как правило, частота органического поражения ЦНС у недоношенных новорождённых детей обратно пропорциональна ГВ. Морфофункциональное созревание структур головного мозга, имеющих значение в

Признак	Характеристика	Введение данных	Indicator	Characteristic	Data entry
Гестационный возраст при рождении	0 – если 32 недели и более, 1 – если менее или равен 31 недели	1	Gestational age	0 – if 32 weeks or more, 1 – if less than or equal to 31 weeks	1
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни	Количественный показатель	3	Apgar score at 1 minute of life	Quantitative indicator	3
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	Количественный показатель	6	Apgar score at 5 minute of life	Quantitative indicator	6
Наличие дыхательной недостаточности / дыхательных нарушений при рождении	0 – нет 1 – да	1	Presence of respiratory failure / respiratory disorders at birth	0 – no 1 – yes	1
Наличие инвазивной ИВЛ в неонатальном периоде	0 – нет 1 – да	1	Invasive mechanical ventilation in the neonatal period	0 – no 1 – yes	1
Наличие клинико-лабораторных данных, указывающих на ВУИ	0 – нет 1 – да	1	Clinical and laboratory data of intrauterine infection	0 – no 1 – yes	1
Результат, %		83,86	Result, %		83,86

Рисунок 1. Программа для оценки вероятности развития органического поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорождённых. Модель 1.

Figure 1. Program for assessing the probability of developing an organic injury of the central nervous system in the neonatal period in premature newborns. Model 1.

Признак	Характеристика	Введение данных	Indicator	Characteristic	Data entry
Гестационный возраст при рождении	0 – если 32 недели и более, 1 – если менее или равен 31 недели	0	Gestational age	0 – if 32 weeks or more, 1 – if less than or equal to 31 weeks	0
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни	Количественный показатель	5	Apgar score at 1 minute of life	Quantitative indicator	5
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	Количественный показатель	7	Apgar score at 5 minute of life	Quantitative indicator	7
Наличие дыхательной недостаточности / дыхательных нарушений при рождении	0 – нет 1 – да	0	Presence of respiratory failure / respiratory disorders at birth	0 – no 1 – yes	0
Наличие инвазивной ИВЛ в неонатальном периоде	0 – нет 1 – да	0	Invasive mechanical ventilation in the neonatal period	0 – no 1 – yes	0
Наличие клинико-лабораторных данных, указывающих на ВУИ	0 – нет 1 – да	0	Clinical and laboratory data of intrauterine infection	0 – no 1 – yes	0
Глутатион GSH, мкмоль	Количественный показатель	3	Glutathione GSH, мкмоль	Quantitative indicator	3
TAS / TAC, мкмоль / л	Количественный показатель	280	TAS/TAC, мкмоль/л	Quantitative indicator	280
Результат, %		47,98	Result, %		47,98

Рисунок 2. Программа для оценки вероятности развития органического поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде у недоношенных новорождённых. Модель 2.

Figure 2. Program for assessing the probability of developing an organic injury of the central nervous system in the neonatal period in premature newborns. Model 2.

реализации органического поражения ЦНС, происходит вплоть до окончания третьего триместра беременности, поэтому дети, рождённые преждевременно, — особенно уязвимая категория пациентов.

Оценка по шкале Апгар является рутинным методом обследования в практике врача-неонатолога. Низкая оценка указывает на несостоятельность процесса адаптации к внеутробной жизни и на необходимость проведения определённого объёма реанимационных мероприятий этой категории пациентов, что также может внести свой вклад в реализацию ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде.

Этиология синдрома дыхательной недостаточности у недоношенных детей в периоде новорождённости может быть связана с большим перечнем состояний, но наиболее актуальными являются РДСН, пневмонии. При дыхательной недостаточности развивается застой в верхней полой вене, ведущий к замедлению тока крови, венозному застою в вене Галена (перивентрикулярные зоны боковых желудочков мозга), агрегации форменных элементов крови. Формирующиеся сгустки обтурируют капилляры, появляются запустевшие капилляры, которые впоследствии спадаются. Всё это приводит к затруднению кровотока в микроциркуляторном русле и может способствовать состоянию гипоперфузии головного мозга, что играет роль в возникновении ПВЛ. Отмечается, что при проведении ИВЛ возможна флюктуация мозгового кровотока, повышение церебрального венозного давления, что в условиях несовершенства процессов ауторегуляции мозгового кровотока у недоношенных детей может привести к реализации ВЖК.

Взаимосвязь между формированием ВЖК и ПВЛ у пациентов и «наличием клиничко-лабораторных данных, указывающих на ВУИ», также была обнаружена. Данный параметр был включён в модели. Инфекционные агенты могут различным образом воздействовать на сосудистую стенку, процессы ауторегуляции мозгового кровотока у новорождённых, активировать микроглию, воздействовать на предшественников олигодентроцитов [7,23,24].

Окислительный стресс — состояние, которое возникает в результате физиологического дисбаланса между уровнями антиоксидантов и оксидантов в пользу оксидантов.

В проведённом исследовании общая антиоксидантная способность крови (TAS/TAC) в группе недоношенных новорождённых с различными вариантами органического поражения ЦНС была ниже. Одновременно данная категория пациентов испытывала больший окислительный стресс, чем дети без структурных изменений головного мозга. То есть имелся дисбаланс между факторами защиты, с одной стороны, и повреждающими факторами — с другой, что в результате могло привести к реализации ВЖК и ПВЛ.

Глутатион — это трипептид (L-γ-глутамил-L-цистеинилглицин, L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycine), выполняющий множество функций в живых организмах: он действует как антиоксидант, либо напрямую взаимодействуя с активными формами кислорода или азота и электрофилами, либо работая в качестве кофактора для различных ферментов. Роль глутатиона была описана для заболеваний, в патогенезе которых основную роль играют

процессы ишемии-реперфузии, что также актуально в контексте органического поражения ЦНС у недоношенных детей [25].

Таким образом, анализ особенностей клиничко-анамнестических и лабораторных показателей недоношенных детей с ВЖК и ПВЛ позволяет установить наиболее значимые факторы риска развития последних и их прогностическую значимость. Недоношенные новорождённые с низкими показателями GSH, GSSG, общей антиоксидантной способности крови и подвергающиеся среднему или высокому воздействию окислительного стресса в раннем неонатальном периоде имеют значимый риск развития структурных изменений головного мозга. Комплексная оценка клиничко-анамнестических данных недоношенных новорождённых при рождении, а также определение показателей, учитывающих уровень антиоксидантной защиты, таких как GSH, общая антиоксидантная способность крови, позволит идентифицировать недоношенного ребенка группы риска по органическому поражению ЦНС и скорректировать терапевтическую тактику ведения в неонатальном периоде.

Выводы

1) Недоношенные новорождённые со структурными изменениями головного мозга имели более низкие ГВ, массу тела при рождении, оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, чаще развивали синдром дыхательной недостаточности (дыхательных нарушений) в родильном зале, в большей части случаев требовали выполнения интубации трахеи в рамках реанимационных мероприятий, нуждались в респираторной поддержке после перевода из родильного зала и в проведении инвазивной респираторной поддержки в ОРИТ, чаще имели признаки ВУИ в неонатальном периоде. Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о значимой роли в генезе органического поражения ЦНС вышеперечисленных данных.

2) Распределение частот аллелей и генотипов по исследованным полиморфизмам генов ферментов антиоксидантной системы статистически значимо не различалось при сравнении детей с органическим и без органического поражения ЦНС в неонатальном периоде, равно как и при сравнении их с группой доношенных новорождённых.

3) Недоношенные новорождённые с органическим поражением ЦНС имели более низкие показатели Cu,Zn-COD, GSH, GSSG, общей антиоксидантной способности крови и испытывали больший окислительный стресс, чем дети без поражения ЦНС в неонатальном периоде. Показатели Cu,Zn-COD, GSH, GSSG, общей антиоксидантной способности крови у недоношенных детей с ВЖК и ПВЛ в группе детей со сроком гестации менее 31 недели (включительно) и 32 недели и более были ниже, чем в соответствующих по сроку гестации группах детей, но без органического поражения ЦНС, однако статистически значимые различия были подтверждены только для группы недоношенных с ГВ 32 недели и более. Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о значимой роли в генезе структурных изменений головного мозга у недоношенных детей уровня GSSG и GSH, показателя общей

антиоксидантной способности крови и окислительно-го стресса.

4) Разработаны прогностические модели, позволяющие определять вероятность развития ВЖК и ПВЛ в

неонатальном периоде у недоношенных новорожденных на основании клиничко-анамнестических данных и показателей, учитывающих состояние антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гузева В.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. и др. *Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста*. Санкт-Петербург : СпецЛит; 2017.
2. Granger D.N., Kvietys P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol.* 2015;6:524-551. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.020.
3. Gano D. White matter injury in premature newborns. *Neonatal Netw.* 2016;35(2):73-77. DOI: 10.1891/0730-0832.35.2.73.
4. Bennet L, Dhillon S, Lear CA, van den Heuvel L, King V, et al. Chronic inflammation and impaired development of the preterm brain. *J Reprod Immunol.* 2018;125:45-55. DOI: 10.1016/j.jri.2017.11.003.
5. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin Perinatol.* 2018;45(2):357-375. DOI: 10.1016/j.clp.2018.01.015.
6. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7483062. DOI: 10.1155/2018/7483062.
7. van Tilborg E, de Theije CGM, van Hal M, Wagenaar N, de Vries LS, et al. Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *Glia.* 2018;66(2):221-238. DOI: 10.1002/glia.23256.
8. Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatr Neurol.* 2019;95:42-66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016.
9. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J Reprod Immunol.* 2017;119:62-66. DOI: 10.1016/j.jri.2016.11.008.
10. Elders PND, In 't Veld J, Termote J, de Vries LS, Hemels MAC, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection and the Occurrence of Cystic Periventricular Leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 2018;79:59-60. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.10.016.
11. Lawrence SM, Wynn JL. Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(5):e12803. DOI: 10.1111/aji.12803.
12. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 2018;116:1-8. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2017.08.010.
13. Huang J, Meng J, Choonara I, Xiong T, Wang Y, et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(31):e16665. DOI: 10.1097/MD.00000000000016665.
14. Schneider J, Miller SP. Preterm brain Injury: White matter injury. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:155-172. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-2.
15. Pai VV, Carmichael SL, Kan P, Leonard SA, Lee HC. Maternal body mass index and risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Res.* 2018;83(6):1146-1151. DOI: 10.1038/pr.2018.47.
1. Guzeva V.I., Ivanov D.O., Aleksandrovich YU.S. et al. *Neotlozhnaya neurologiya novorozhdennyh i detej rannego vozrasta*. Sankt-Peterburg : SpecLit; 2017. (In Russ.)
2. Granger D.N., Kvietys P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol.* 2015;6:524-551. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.020.
3. Gano D. white matter injury in premature newborns. *Neonatal Netw.* 2016;35(2):73-77. DOI: 10.1891/0730-0832.35.2.73.
4. Bennet L, Dhillon S, Lear CA, van den Heuvel L, King V, et al. Chronic inflammation and impaired development of the preterm brain. *J Reprod Immunol.* 2018;125:45-55. DOI: 10.1016/j.jri.2017.11.003.
5. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin Perinatol.* 2018;45(2):357-375. DOI: 10.1016/j.clp.2018.01.015.
6. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7483062. DOI: 10.1155/2018/7483062.
7. van Tilborg E, de Theije CGM, van Hal M, Wagenaar N, de Vries LS, et al. Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *Glia.* 2018;66(2):221-238. DOI: 10.1002/glia.23256.
8. Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatr Neurol.* 2019;95:42-66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016.
9. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J Reprod Immunol.* 2017;119:62-66. DOI: 10.1016/j.jri.2016.11.008.
10. Elders PND, In 't Veld J, Termote J, de Vries LS, Hemels MAC, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection and the Occurrence of Cystic Periventricular Leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 2018;79:59-60. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.10.016.
11. Lawrence SM, Wynn JL. Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(5):e12803. DOI: 10.1111/aji.12803.
12. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 2018;116:1-8. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2017.08.010.
13. Huang J, Meng J, Choonara I, Xiong T, Wang Y, et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(31):e16665. DOI: 10.1097/MD.00000000000016665.
14. Schneider J, Miller SP. Preterm brain Injury: White matter injury. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:155-172. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-2.
15. Pai VV, Carmichael SL, Kan P, Leonard SA, Lee HC. Maternal body mass index and risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Res.* 2018;83(6):1146-1151. DOI: 10.1038/pr.2018.47.

16. Polavarapu SR, Fitzgerald GD, Contag S, Hoffman SB. Utility of prenatal Doppler ultrasound to predict neonatal impaired cerebral autoregulation. *J Perinatol.* 2018;38(5):474-481. DOI: 10.1038/s41372-018-0050-x.
17. Vesoulis ZA, Ters NE, Foster A, Trivedi SB, Liao SM, Mathur AM. Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? *J Perinatol.* 2016;36(6):453-8. DOI: 10.1038/jp.2016.5.
18. Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA. Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. *J Pediatr.* 2018;200:24-29.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.020.
19. He L, Zhou W, Zhao X, Liu X, Rong X, Song Y. Development and validation of a novel scoring system to predict severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Brain Dev.* 2019;41(8):671-677. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.04.013.
20. Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения центральной нервной системы у детей. ФГАУ «Науч. центр здоровья детей» Минздрава России, Союз педиатров России; под ред. Намазовой-Барановой Л. С. М.: ПедиатрЪ, 2016.
21. Lee J, Hong M, Yum SK, Lee JH. Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(11):2215-2222. DOI: 10.1007/s00381-018-3868-9.
22. Glover Williams A, Odd D, Bates S, Russell G, Heep A. Elevated International Normalized Ratio (INR) is Associated With an Increased Risk of Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(5):355-360. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001509.
23. Stark MJ, Hodyl NA, Belegar V KK, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F137-42. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306945.
24. Софронова Л. Н., Федорова Л. А. Недоношенный ребенок. Справочник. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2020.
25. Ighodaro OM. First line defence antioxidants superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J. Med.* 2018;54(4):287-293. DOI: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.
16. Polavarapu SR, Fitzgerald GD, Contag S, Hoffman SB. Utility of prenatal Doppler ultrasound to predict neonatal impaired cerebral autoregulation. *J Perinatol.* 2018;38(5):474-481. DOI: 10.1038/s41372-018-0050-x.
17. Vesoulis ZA, Ters NE, Foster A, Trivedi SB, Liao SM, Mathur AM. Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? *J Perinatol.* 2016;36(6):453-8. DOI: 10.1038/jp.2016.5.
18. Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA. Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. *J Pediatr.* 2018;200:24-29.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.020.
19. He L, Zhou W, Zhao X, Liu X, Rong X, Song Y. Development and validation of a novel scoring system to predict severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Brain Dev.* 2019;41(8):671-677. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.04.013.
20. *Nejrobiologicheskie osnovy vzniknoveniya i vosstanovitel'nogo lecheniya perinatal'nogo porazheniya central'noj nervnoj sistemy u detej.* FGAU «Nauch. centr zdorov'ya detej» Minzdrava Rossii, Soyuz pediatrov Rossii; pod red. Namazovoj-Baranovoj L. S. M.: Pediatr", 2016. (In Russ.)
21. Lee J, Hong M, Yum SK, Lee JH. Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(11):2215-2222. DOI: 10.1007/s00381-018-3868-9.
22. Glover Williams A, Odd D, Bates S, Russell G, Heep A. Elevated International Normalized Ratio (INR) is Associated With an Increased Risk of Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(5):355-360. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001509.
23. Stark MJ, Hodyl NA, Belegar V KK, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F137-42. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306945.
24. Sofronova L. N., Fedorova L. A. *Nedonoshennyj rebenok.* Spravochnik. M.: Redakciya zhurnala StatusPraesens; 2020. (In Russ.)
25. Ighodaro OM. First line defence antioxidants superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J. Med.* 2018;54(4):287-293. DOI: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.

Информация об авторах

Павлинова Елена Борисовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО, проректор по учебной работе, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, 123elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

Губич Анастасия Андреевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, nastya930108@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5446-2126>

Савченко Ольга Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, olgasav1978@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2035-5653>

Information about the authors

Elena B. Pavlinova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with Postgraduate Course, Vice-Rector for Academic Affairs, **Omsk State Medical University**, Omsk, Russia, 123elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

Anastasiya A. Gubich, Ph.D student, Assistant, Hospital Pediatrics with Postgraduate Course, **Omsk State Medical University**, Omsk, Russia, nastya930108@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5446-2126>

Ol'ga A. Savchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Hospital Pediatrics with Postgraduate Course, **Omsk State Medical University**, Omsk, Russia, olgasav1978@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2035-5653>

Вклад авторов

Е. Б. Павлинова, А. А. Губич — разработка дизайна исследования;

А. А. Губич — получение и анализ данных;

Е. Б. Павлинова, А. А. Губич — написание текста рукописи;

Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко — обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution:

E. B. Pavlinova, A. A. Gubich — research design development;

A. A. Gubich — obtaining and analysis of the data;

E. B. Pavlinova, A. A. Gubich — writing the text of the manuscript;

E. B. Pavlinova, A. A. Gubich, O. A. Savchenko — review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 14.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 11.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.05.2022

Оригинальное исследование

УДК 616.248

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-134-140>

Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей

Р. М. Файзуллина¹, А. В. Санникова^{1,2}, З. А. Шангареева¹, Н. Т. Абсалямова², Ж. А. Валеева²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Городская детская клиническая больница №17, Уфа, Россия

Автор, ответственный за переписку: Санникова Анна Владимировна, sannikovanna@yandex.ru

Аннотация. Цель: оценить клиническую эффективность таргетной терапии препаратом омализумабом у детей со среднетяжёлой и тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмой. **Материалы и методы:** под наблюдением находились 7 детей, получающих терапию омализумабом в условиях стационара и поликлиники Городской детской клинической больницы №17 г. Уфа. В соответствии с инструкцией по применению препарат моноклональных антител омализумаб вводился подкожно каждые 2–4 недели. Дозировка препарата определялась исходя из массы тела ребенка и исходного уровня сывороточного IgE. У всех исследуемых детей изучались анамнез жизни и заболевания, результаты инструментальных и лабораторных методов исследования, результаты АСТ и с-АСТ тестов. **Результаты:** на фоне терапии омализумабом у детей отмечалось значимое уменьшение частоты дневных симптомов ($p=0,0179$), уменьшение частоты ночных симптомов ($p=0,0233$), повышение физической активности ($p=0,0179$), уменьшение потребности в бронхолитиках ($p=0,0179$), увеличение ОФВ1, по данным спирографии ($p=0,0431$), уменьшение объёма базисной противовоспалительной терапии со снижением дозы ИГКС у 71,43 % пациентов ($p=0,0425$), значимое повышение количества баллов АСТ и с-АСТ тестов: до лечения 12 [10; 13] баллов, на фоне лечения — 23 [20; 25] балла, ($p=0,0277$). За период наблюдения терапии омализумабом не было выявлено серьёзных нежелательных реакций. **Заключение:** таргетная терапия с применением омализумаба является клинически эффективной у детей со среднетяжёлой и тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, таргетная терапия, омализумаб, дети

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Файзуллина Р. М., Санникова А. В., Шангареева З. А., Абсалямова Н. Т., Валеева Ж. А. Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):134-140. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-134-140.

Targeted therapy of bronchial asthma in children

Р. М. Fayzullina¹, А. В. Sannikova^{1,2}, З. А. Shangareeva¹, N. T. Absalyamova², Zh. A. Valeeva²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² City Children's Clinical Hospital No. 17, Ufa, Russia

Corresponding author: Anna V. Sannikova, sannikovanna@yandex.ru

Abstract. Objective: to evaluate the clinical efficacy of targeted therapy with omalizumab in children with moderate to severe uncontrolled bronchial asthma. **Materials and methods:** 7 children receiving omalizumab therapy in a hospital and polyclinic of the Ufa City Children's Clinical Hospital No. 17 were under observation. In accordance with the instructions for use, the monoclonal antibody drug omalizumab was administered subcutaneously every 2-4 weeks. The dosage of the drug was determined based on the child's body weight and the initial level of serum IgE. The anamnesis of life and disease, the results of instrumental and laboratory research methods, the results of AST and c-AST tests were studied in all the children studied. **Results:** against the background of therapy with omalizumab in children, there was a significant decrease in the frequency of daytime symptoms ($p=0.0179$), a decrease in the frequency of night symptoms ($p=0.0233$), increased physical activity ($p=0.0179$), a decrease in the need for bronchodilators ($p=0.0179$), an increase in FEV1 according to spirometry ($p=0.0431$), a decrease in the volume of basic anti-inflammatory therapy with a decrease in the dose of IGCS in 71.43% of patients ($p=0.0425$), a significant increase in the number of AST and c-AST test scores: before treatment 12 [10; 13] points, against the background of treatment - 23 [20; 25] points, ($p=0.0277$). During the follow-up period of therapy with omalizumab, no serious adverse reactions were detected. **Conclusion:** thus, targeted therapy using omalizumab is clinically effective in children with moderate to severe uncontrolled bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, targeted therapy, omalizumab, children

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Fayzullina R. M., Sannikova A. V., Shangareeva Z. A., Absalyamova N. T., Valeeva Zh. A. Targeted therapy of bronchial asthma in children. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):134-140. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-134-140.

Введение

В настоящее время более 300 млн человек во всём мире страдает бронхиальной астмой (БА)¹. Распространённость БА среди взрослого населения России составляет 6,9 %, среди детей достигает 10–12 % [1], при этом у 5–10 % больных отмечается тяжёлое течение заболевания [2]. Особую сложность представляют пациенты с тяжёлой и среднетяжёлой БА, которая не контролируется соответствующими ступенями лечения, требует высоких доз ингаляционных и системных глюкокортикостероидов, сопровождается развитием тяжёлых обострений [3]. Доказанная на сегодняшний день молекулярная и клиническая гетерогенность БА определяет персонализированный подход к каждому конкретному пациенту. Одним из эффективных методов патогенетической терапии БА является применение препаратов моноклональных антител, предназначенных для больных с Т2-опосредованным типом воспаления.

Омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный иммуноглобулин Е (IgE) и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников Т2-воспаления. В настоящее время омализумаб одобрен на территории Российской Федерации (РФ) для терапии неконтролируемой среднетяжёлой и тяжёлой атопической БА у детей старше 6 лет, хронической спонтанной крапивницы, сезонного и круглогодичного аллергического ринита у пациентов старше 12 лет, полипозного риносинусита у пациентов старше 18 лет. Лечение омализумабом пациентов с БА приводит к ослаблению симптомов заболевания, увеличению показателей функции внешнего дыхания, снижению потребности в использовании бронхолитиков, повышению качества жизни, снижает риск развития обострений и госпитализаций [4,5].

На сегодняшний день исследования по применению генно-инженерного биологического омализумаба у детей в РФ немногочисленны, что представляет необходимость дальнейшего изучения данной темы.

В статье представлены результаты собственного наблюдения детей со среднетяжёлой и тяжёлой неконтролируемой БА, получающих терапию препаратом омализумаба.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность таргетной терапии препаратом омализумаб у детей со среднетяжёлой и тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмой.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное исследование без группы сравнения. Наблюдение проводили в период с марта 2019 г. по март 2022 г. Объектом исследования стали 7 детей со среднетяжёлой и тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмой, получающих базисную противовоспалительную терапию омализумабом в условиях стационара и поликлиники ГБУЗ РБ Городская детская клиническая больница №17 г. Уфа. Диагноз «Бронхиальная астма»

был поставлен в соответствии с клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма» (Москва, 2021) [6]. Определение степени тяжести и уровня контроля бронхиальной астмы проводилось в соответствии с общепринятыми классификациями [6,7].

Критериями включения в исследование стали: 1) возраст детей от 6 до 18 лет; 2) масса тела более 20 кг; 3) среднетяжёлая и тяжёлая неконтролируемая БА; 4) доказанная атопическая этиология заболевания; 5) повышенный исходный уровень сывороточного IgE; 6) отсутствие противопоказаний к анти-IgE терапии. Критерии исключения из исследования следующие: 1) возраст младше 6 и старше 18 лет; 2) масса тела менее 20 кг; 3) лёгкая и среднетяжёлая БА, хорошо контролируемая 1–4 ступенями терапии; 4) недоказанная атопическая этиология заболевания; 5) нормальный или очень высокий исходный уровень сывороточного IgE, более 1500 МЕ/мл; 6) наличие противопоказаний к анти-IgE терапии.

Все пациенты в настоящем исследовании получали генно-инженерный биологический препарат — омализумаб. В соответствии с инструкцией по применению доза и режим введения препарата определялись при первых обращении/госпитализации пациентов, доза препарата рассчитывалась исходя из массы тела ребенка и исходного уровня сывороточного IgE. Введение омализумаба осуществлялось подкожно 1 раз в 2 или 4 недели.

У всех исследуемых детей изучались анамнез жизни и анамнез заболевания (наследственная предрасположенность, длительность и степень тяжести БА, частота и тяжесть обострений, объём базисной противовоспалительной терапии, наличие сопутствующей аллергологической патологии), результаты инструментальных (спирография) и лабораторных методов исследования (уровень сывороточного IgE, клинический анализ крови с определением числа эозинофилов), специфической аллергологической диагностики (определение аллергенспецифических иммуноглобулинов Е, кожные аллергологические пробы). Для оценки контроля БА исследуемым был предложен вопросник-тест по контролю над астмой (Asthma Control test, ACT), предназначенный для подростков старше 12 лет и взрослых, тест по контролю над астмой у детей (Children Asthma Control test, c-ACT), предназначенный для детей в возрасте от 4 до 11 лет (до лечения и на фоне терапии омализумабом).

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Для статистического анализа применялись методы для малых выборок (U-критерий Манна-Уитни, Фишера). Для сравнения двух независимых переменных применялся t-критерий Вилкоксона. Для определения взаимосвязи отдельных количественных признаков использовался критерий ранговой корреляции Спирмена. Непрерывные переменные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 %-й и 75 %-й квартили): Me [Q1; Q3]. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди исследуемых детей было 5 девочек (71,43 %), 2 мальчика (28,57 %), средний возраст — 12,86 [9; 17] лет.

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Global Initiative for Asthma (GINA). Available from: <http://www.ginasthma.org>

У 3 детей (42,86 %) была установлена среднетяжёлая, у четырех (57,14 %) — тяжёлая персистирующая бронхиальная астма. Отсутствие контроля над заболеванием наблюдалось у всех исследуемых пациентов, при этом для лечения использовались 3–4 степени базисной противовоспалительной терапии (средние/высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР)). Оценка контроля БА осуществлялась при условии высокой приверженности терапии и правильной технике ингаляций.

Средняя длительность заболевания БА у исследуемых детей составила 10 [3; 14] лет. При этом лабораторно была доказана атопическая природа заболевания. Поливалентная сенсibilизация (по результатам определения аллергенспецифических IgE и кожных аллергологических проб) была выявлена у 100 % исследуемых: бытовая и пыльцевая — у 85,71 %, эпидермальная — у 71,43 %, пищевая — у 28,57 % детей. Наличие грибковой сенсibilизации установлено не было. Отягощённый аллергологический анамнез имел место у 6 исследуемых детей (85,71 %): со стороны матери — 42,86 %, отца — 28,57 %, родственников 2-й линии — 14,29 %. Неудовлетворительные условия проживания отмечены у 85,71 % детей, которые были обусловлены

наличием мягкой мебели (85,71 %), книг на открытых полках (85,71 %), цветов (85,71 %), ковров и паласов (28,57 %), перьевых подушек (28,57 %), тараканов (28,57 %), домашних животных (27,14 %), сырости и плесени (14,29 %) в жилом помещении.

В качестве триггерных факторов обострения БА у детей были отмечены респираторные инфекции дыхательных путей (100 %), контакт с аллергеном (100 %), физическая нагрузка (85,71 %), изменение метеоусловий (85,71 %).

Анализ сопутствующей аллергологической патологии показал: аллергический ринит и атопический дерматит сопутствовали бронхиальной астме у 100 % детей, аллергическая крапивница составила 28,57 %, аллергический конъюнктивит — 14,29 %.

У всех исследуемых детей отмечалось повышение уровня общего IgE в сыворотке крови, что является условием, обязательным для проведения терапии препаратом рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител против IgE — омализумабом. Средний уровень сывороточного IgE у детей составил 397,0 [225; 665,5] МЕ/мл. Средняя доза препарата омализумаб у детей составила 300 [300; 450] мг, (табл. 1).

Длительность терапии омализумабом у детей с БА составила в среднем 13 [10; 35] месяцев.

Таблица / Table 1

Доза омализумаба у исследуемых детей исходя из массы тела и исходного уровня сывороточного IgE, мг
The dose of omalizumab in the studied children, based on body weight and baseline serum IgE level, mg

Исходный уровень сывороточного IgE (МЕ/мл) / Baseline serum IgE level (ME/ml)	Масса тела (кг) / Body weight (kg)						
	23	28	34	46	46	56	57
475	300 мг /mg						
225		150 мг /mg					
847			600 мг /mg				
200				300 мг /mg			
397					450 мг /mg		
300						300 мг /mg	
655,5							300 мг /mg

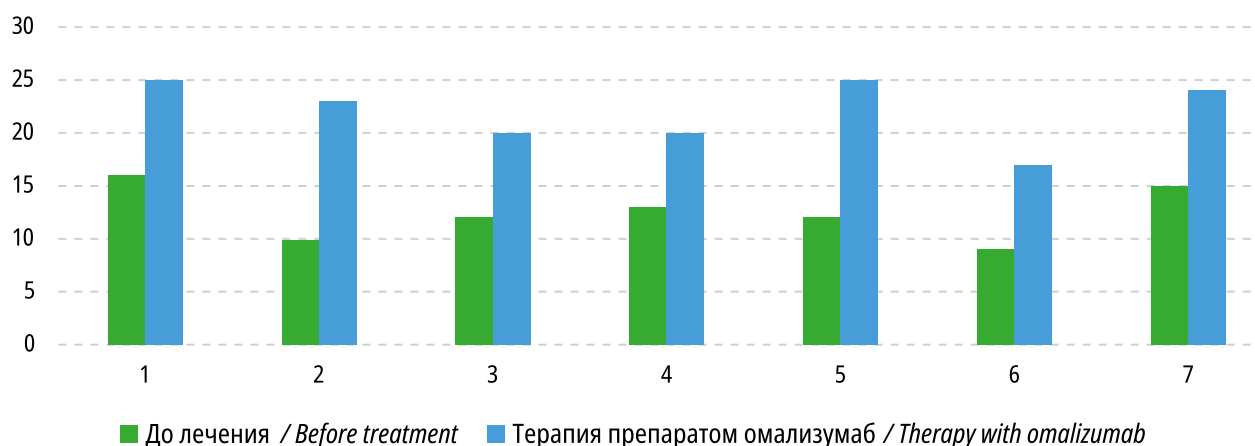


Рисунок 1. Результаты АСТ, с-АСТ теста у детей на фоне терапии омализумабом, баллы ($p < 0,05$).
Figure 1. Results of AST, c-AST test in children with omalizumab therapy, scores ($p < 0,05$).

Определение контроля бронхиальной астмы у исследуемых детей показало, что на фоне терапии омализумабом отмечалось значимое уменьшение частоты дневных симптомов ($Z=2,3664$; $p=0,0179$), уменьшение частоты ночных симптомов ($Z=2,2678$; $p=0,0233$), повышение физической активности ($Z=2,3664$; $p=0,0179$), уменьшение потребности в бронхолитиках ($Z=2,3664$; $p=0,0179$). Эффективность терапии омализумабом подтверждалась достоверным увеличением объема форсированного выдоха (ОФВ1) у детей, по данным спирографии: до терапии ОФВ1 составил 86 [78; 92] %, на фоне терапии – 88 [86; 95] % ($Z=2,0226$; $p=0,0431$). Важно отметить, что на фоне лечения омализумабом удалось уменьшить объем базисной противовоспалительной терапии со снижением дозы ИГКС у 71,43 % пациентов (5 детей), $Z=2,0284$, $p=0,0425$.

Об улучшении контроля над заболеванием на фоне проводимой терапии омализумабом свидетельствовало значимое повышение количества баллов АСТ и с-АСТ тестов у всех обследованных детей: до начала лечения средние показатели тестов составили 12 [10; 13] баллов, на фоне лечения – 23 [20; 25] баллов ($p=0,0277$) (рис. 1).

По результату с-АСТ теста, предложенного детям в возрасте от 6 до 11 лет ($n=3$), на фоне терапии омализумабом сумма баллов у всех пациентов составила от 20 до 23 (наличие контроля). АСТ тест у детей старше 12 лет ($n=4$) показал, что на фоне терапии омализумабом у одного ребенка наблюдался полный контроль, у двоих – частичный контроль, у одного ребенка астму не удалось достаточно контролировать.

На фоне терапии омализумабом также отмечалось улучшение клинического течения сопутствующей аллергологической патологии: полное отсутствие симптомов аллергического ринита (ремиссия) отмечалось у 85,71 % детей, атопического дерматита – у 42,86 %.

Важно отметить, что изучение зависимости длительности терапии омализумабом (мес.) не выявило статистически значимых взаимосвязей с результатом АСТ и с-АСТ тестов ($m = -0,1272$; $p > 0,05$), частотой обострений ($m = -0,1443$; $p > 0,05$), дневных симптомов ($m = 0,1443$; $p > 0,05$), ночных симптомов ($m = 0,4743$; $p > 0,05$), потребностью в бронхолитиках ($m = 0,0398$) на фоне лечения.

Анализ результатов клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови во время лечения не выявил отклонений от возрастных норм. Исключение составило повышение уровня эозинофилов периферической крови у всех исследуемых пациентов, средний уровень эозинофилов крови составил 7 [6; 10] %.

За период наблюдения терапии препаратом омализумаб не было выявлено серьезных нежелательных реакций. У одного ребенка (14,29 %) наблюдались местные реакции в виде гиперемии в области инъекции, которые не требовали отмены препарата.

Обсуждение

БА является одним из самых распространенных хронических гетерогенных заболеваний дыхательных путей. Основной целью терапии БА является достижение контроля заболевания. Большинство больных БА хорошо отвечают на традиционную противовоспалительную терапию, однако в общей структуре заболевания от 5 до 10% больных остаются рефрактерными к стандартной базисной противовоспалительной терапии [8]. При современном ведении больных БА необходим глубокий анализ факторов риска с учетом клинических и биологических фенотипов и эндотипов болезни.

Более 80% всех случаев заболевания у детей приходится на аллергическую IgE-опосредованную БА [9]. Ключевыми медиаторами воспаления при атопической БА являются иммуноглобулины класса E, при этом наследственная предрасположенность к гиперпродукции IgE является важным условием формирования атопического заболевания [10]. Результаты проведенного нами исследования показали высокую частоту отягощенного семейного аллергологического анамнеза у детей с атопической БА (85,71%).

Как свидетельствуют многочисленные исследования, БА у детей сопровождается плохим контролем заболевания из-за ряда факторов. Так, например, результаты клинических исследований ENFUMOSA [4] и TENOR [5] показывают, что наличие сенсibilизации к аэроаллергенам у 50–90% пациентов препятствует достижению контроля БА. В нашем исследовании сенсibilизация к аэроаллергенам (бытовым и пыльцевым) была установлена у 85,71% детей, к эпидермальным – у 71,43 %. При этом неудовлетворительные

условия проживания отмечены у 85,71% детей (наличие в жилом помещении мягкой мебели, ковров и паласов, книг на открытых полках, цветов и домашних животных). В ряде исследований также было показано, что причиной отсутствия контроля БА может быть наличие коморбидных атопических заболеваний [6,7]. Аналогичные данные были получены и в нашем наблюдении, где была установлена высокая частота коморбидной аллергической патологии (аллергический ринит, атопический дерматит, аллергическая крапивница, аллергический конъюнктивит) у всех исследуемых детей (100 %). Одним из самых распространенных факторов, способствующих развитию обострений БА у детей, являются вирусные инфекции дыхательных путей, которые в сочетании с атопией являются неблагоприятным фактором в достижении контроля [11]. По нашим данным, респираторные инфекции служили триггерным фактором обострения болезни у всех исследуемых детей с неконтролируемой БА (100%).

Таким образом, в нашем исследовании наличие наследственной предрасположенности к гиперпродукции IgE, доказанная сенсибилизация к аллергенам, повышенный уровень сывороточного IgE и неконтролируемое течение заболевания стали показанием для назначения препарата гуманизированных моноклональных антител против IgE-омализумаба у детей со среднетяжелой и тяжелой БА. В соответствии с повышенным исходным уровнем сывороточного IgE (397,0 [225; 665,5] МЕ/мл) доза омализумаба у детей составила 300 [300; 450] мг, длительность терапии – 13 [10; 35] месяцев.

Результаты проведенного нами исследования показали, что омализумаб является клинически эффективным при среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА у детей и сопровождается значимым уменьшением частоты дневных и ночных симптомов, повышением физической активности, уменьшением потребности в бронхолитиках, то есть достижением контроля заболевания. Доказательства эффективности омализумаба в лечении больных с аллергической БА продемонстрированы в клинических исследованиях и систематических обзорах, результаты которых также показывают, что применение омализумаба у пациентов с тяжелой БА сопровождается значимым снижением частоты обострений, увеличением числа пациентов с возможностью снижения или отмены ИГКС, уменьшением потребности в бронхолитиках и в целом улучшения контроля БА [12,13].

Результаты исследований российских авторов демонстрируют эффективность и безопасность длительной терапии омализумабом (более 4 лет) у 47 детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА [14], которые показывают, что на фоне терапии омализумабом снижается частота значимых тяжелых обострений через 6 месяцев с начала лечения, уменьшается количество ежедневных симптомов и потребность в препаратах неотложной помощи (в 15,78 раз/мес.). В этом же исследовании показана положительная

динамика показателей функции легких и сокращение базисной терапии ИГКС через четыре года терапии. В нашем исследовании эффективность терапии омализумабом подтверждалась достоверным увеличением ОФВ1 с 86 [78; 92] % до 88 [86; 95] % на фоне лечения. По результатам нашего наблюдения, на фоне лечения омализумабом объем базисной противовоспалительной терапии с применением ИГКС уменьшился у 71,43% детей.

Важным показателем в оценке уровня контроля БА является субъективная оценка пациентов. По нашим данным, до начала терапии омализумабом средний показатель АСТ и с-АСТ тестов был 12 баллов (14 [10; 13]), что соответствовало неконтролируемому течению бронхиальной астмы. По результату с-АСТ теста, на фоне терапии омализумабом сумма баллов составила от 20 до 23 (наличие контроля). АСТ тест показал, что на фоне терапии омализумабом у 25 % детей отмечался полный контроль, у 50 % – частичный контроль, у 25 % (1 пациент с тяжелой БА) астму не удавалось достаточно контролировать. По нашему мнению, с одной стороны, причиной отсутствия контроля БА у этого пациента являлось нерегулярное применение препаратов базисной противовоспалительной терапии. С другой стороны, при рефрактерной БА в дыхательных путях наряду с воспалительной реакцией развиваются структурные изменения (ремоделирование бронхов), которые сопровождаются необратимой обструкцией дыхательных путей [15]. Важное значение в этом случае имеет длительность заболевания, которая у детей в нашем исследовании составила в среднем 10 лет.

При этом в нашем исследовании не было выявлено значимых корреляционных взаимосвязей длительности БА с частотой обострений, потребностью в бронхолитиках и результатами АСТ и с-АСТ тестов, что свидетельствует об эффективности лечения омализумабом уже с первых месяцев терапии.

Таким образом, эффективность и безопасность омализумаба подтверждаются как в условиях реальной клинической практики в многоцентровых исследованиях [16], так и в рандомизированных клинических наблюдениях [17,18].

Заключение

Таргетная терапия с применением омализумаба является клинически эффективной у пациентов с резистентной к традиционной терапии бронхиальной астмой. Результаты собственного наблюдения показывают значимое уменьшение частоты дневных симптомов, ночных симптомов, уменьшение потребности в препаратах неотложной помощи, повышение физической активности, увеличение объема ОФВ1, по данным спирографии, уменьшение объема базисной противовоспалительной терапии, достижение контроля бронхиальной астмы по результатам АСТ и с-АСТ тестов на фоне применения омализумаба в терапии среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа: Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. М.: Оригинал-макет; 2017.

REFERENCES

1. Nacionalnaja programma: Bronhialnaja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktika. Moscow: Original-maket; 2017. (In Russ.)

2. Колбин А.С., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л. и др. Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):345–353. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1606.
2. Kolbin A.S., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Frolov M.Y., Galankin T.L., et al. A Pharmacoeconomic Analysis of Treating Severe Uncontrolled Child Asthma with Omalizumab – Actual Russian Clinical Practice Data. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(4):345–353. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1606
3. Ненасева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л. и др. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2020;30(6):782–796. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796.
3. Nenasheva N.M., Averyanov A.V., Ilina N.I., Avdeev S.N., Osipova G.L. et al. Comparative Study of Biosimilar Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2020;30(6):782–796. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796.
4. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med*. 2014;108(4):571–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.02.003.
4. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med*. 2014;108(4):571–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.02.003.
5. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., и др. *Клиническая иммунология*. Красноярск. Поликор; 2020. DOI: 10.17513/np.438
5. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., et al. *Clinical immunology*. Krasnoyarsk: Polikor; 2020. (In Russ.) DOI: 10.17513/np.438
6. *Клинические рекомендации. Бронхиальная астма*. М., 2021.
6. *Klinicheskie rekomendacii. Bronhialnaja astma*. Moscow, 2021. (In Russ.)
7. *Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у детей*. М., 2019.
7. *Klinicheskie rekomendacii. Bronhialnaja astma u detej*. Moscow, 2019. (In Russ.)
8. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–38. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
8. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–38. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
9. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650–8. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
9. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650–8. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
10. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Камелева А.А., Сафoshкина Е.В., Кириченко Н.Д. Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2021;(16):17–25. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-17-25
10. Kniajeskaia N.P., Anaev E.H., Belevskiy A.S., Kameleva A.A., Safoshkina E.V., Kirichenko N.D. Omalizumab and modification of bronchial asthma natural course. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):17–25. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-17-25
11. Heymann PW, Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Borish L, Murphy DD, et al. Understanding the asthmatic response to an experimental rhinovirus infection: Exploring the effects of blocking IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):545–554. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.035.
11. Heymann PW, Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Borish L, Murphy DD, et al. Understanding the asthmatic response to an experimental rhinovirus infection: Exploring the effects of blocking IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):545–554. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.035.
12. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139(1):28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
12. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139(1):28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
13. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573–82. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
13. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573–82. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
14. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Смирнов В.И., и др. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(2):149–158. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1877
14. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Dobrynina E.A., Alekseeva A.A., Smirnov V.I., et al. The Long-Term Omalizumab Therapy in Children with Severe Persistent Uncontrolled Asthma: Evaluation of the Outcomes According to the Data of the Hospital Patient Registry. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(2):149–158. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v15i2.1877
15. Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
15. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudnikov K.V., Petrakovskaya V.A., Izumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Russian Pulmonology*. 2018;28(3):341–358 (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

16. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, Masoli M, Clifton I, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open*. 2016;6(8):e011857. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011857.
17. Kupryś-Lipińska I, Majak P, Molinska J, Kuna P. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):61. DOI: 10.1186/s12890-016-0224-2.
18. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162-169.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
16. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, Masoli M, Clifton I, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open*. 2016;6(8):e011857. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011857.
17. Kupryś-Lipińska I, Majak P, Molinska J, Kuna P. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):61. DOI: 10.1186/s12890-016-0224-2.
18. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162-169.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.

Информация об авторах

Файзуллина Резеда Мансафова, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, fayzullina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9001-1437>

Санникова Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, sannikovanna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1207-8134>

Шангареева Зилия Асгатовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, shangareeva2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

Абсаямова Нурсия Талгатовна, главный врач ГБУЗ РБ Городская детская клиническая больница №17 г. Уфа, Уфа, Россия.

Валеева Жанна Александровна, к.м.н., заместитель главного врача по поликлинике ГБУЗ РБ Городская детская клиническая больница №17 г. Уфа, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8567-2671>

Вклад авторов

Р. М. Файзуллина, А. В. Санникова, Н. Т. Абсаямова — разработка дизайна исследования;

А. В. Санникова, З. А. Шангареева, Ж. А. Валеева — получение и анализ данных;

Р. М. Файзуллина, А. В. Санникова, З. А. Шангареева — написание текста рукописи;

А. В. Санникова, З. А. Шангареева — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Reseda M. Faizullina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics with Courses of Pediatrics, Neonatology and the IDPO Simulation Center Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, fayzullina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9001-1437>

Anna V. Sannikova, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with Courses of Pediatrics, Neonatology and the IDPO Simulation Center Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, sannikovanna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1207-8134>

Ziliya A. Shangareeva, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with Courses of Pediatrics, Neonatology and the IDPO Simulation Center Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, shangareeva2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

Nursilya T. Absalyamova, Chief Physician of City Children's Clinical Hospital No. 17 Ufa, Ufa, Russia.

Zhanna A. Valeeva, Cand. Sci. (Med.), associate Professor, Deputy Chief Physician for the polyclinic of City Children's Clinical Hospital No. 17 Ufa, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8567-2671>

Authors' contribution:

R. M. Fayzullina, A. V. Sannikova, N. T. Absalyamova — research design development;

A. V. Sannikova, Z. A. Shangareeva, Zh. A. Valeeva — obtaining and analysis of the data;

R. M. Fayzullina, A. V. Sannikova, Z. A. Shangareeva — writing the text of the manuscript;

A. V. Sannikova, Z. A. Shangareeva — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 17.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 26.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 28.04.2022

Обзор
УДК: 616-002.195
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-141-145>

Аутовоспалительное заболевание синдром гипериммуноглобулинемии D

Т. М. Сомова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Автор, ответственный за переписку: Сомова Татьяна Михайловна, tatyana_somova@bk.ru

Аннотация. Цель: представить клинический случай редкого аутовоспалительного заболевания. **Материал и методы:** проведен анализ клинического случая синдрома дефицита мевалонаткиназы у девочки 8 лет. **Результаты:** синдром дефицита мевалонаткиназы (СДМК) — редкое аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования. Степень тяжести заболевания имеет корреляцию с остаточной активностью фермента — мевалонаткиназы, участвующего в биосинтезе холестерина и изопреноидов, необходимого для превращения мевалоната в конечный продукт. В результате чего в организме накапливается мевалоновая кислота, особенно высокие уровни её обнаруживаются в моче. Выделяют сравнительно легкий фенотип СДМК: синдром гипериммуноглобулинемии D (впервые описан как HIDS в 1984 г.) и тяжелый вариант — мевалоновую ацидурию. В мире описано чуть больше 300 пациентов с СДМК. Заболевание проявляется периодически возникающей лихорадкой, артралгиями, фарингитом, шейным лимфаденитом, уртикарной сыпью, напоминающей крапивницу, реже васкулитоподобными проявлениями в виде петехиально-пурпурных элементов. Диагностика основывается на активности фермента мевалонаткиназы в крови или клетках кожи, биохимическом анализе мочи (высокие цифры мевалоновой кислоты), а также генетическом подтверждении мутации в гене мевалонаткиназы. Основными принципами терапии аутовоспалительных заболеваний является контроль над клиническими симптомами и над воспалением в целом, а также профилактика амилоидоза. **Заключение:** при подозрении на аутовоспалительный процесс в организме необходимо проведение генетического исследования для своевременной диагностики и назначения патогенетической терапии для улучшения качества жизни и предупреждения осложнений.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, дети, аутовоспалительные заболевания

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сомова Т. М. Аутовоспалительное заболевание синдром гипериммуноглобулинемии D. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):141-145. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-141-145.

Autoinflammatory disease syndrome of hyperimmunoglobulinemia D

T. M. Somova

Surgut State University, Surgut, Russia

Corresponding author: Tatyana M. Somova, tatyana_somova@bk.ru

Abstract. Objective: present a clinical case of a rare autoinflammatory disease. **Materials and methods:** an analysis of a clinical case of mevalonate kinase deficiency syndrome in an 8-year-old girl was carried out. **Results:** mevalonate kinase deficiency syndrome (SDMC) is a rare autoinflammatory disease with an autosomal recessive inheritance mechanism. The severity of the disease correlates with the residual activity of the enzyme mevalonate kinase, which is involved in the biosynthesis of cholesterol and isoprenoids, which is necessary for the conversion of mevalonate into the final product. As a result, the body accumulates mevalonic acid, especially high levels of it are found in the urine. A relatively mild SDMC phenotype is distinguished: hyperimmunoglobulinemia syndrome D (first described as HIDS in 1984) and a severe variant - mevalonic aciduria. A little more than 300 patients with SDMC have been described in the world. The disease is manifested by intermittent fever, arthralgia, pharyngitis, cervical lymphadenitis, urticarial rash resembling urticaria, less often vasculitis-like manifestations in the form of petechial-purple elements. Diagnosis is based on the activity of the mevalonate kinase enzyme in the blood or skin cells, biochemical analysis of urine (high numbers of mevalonic acid), as well as genetic confirmation of a mutation in the mevalonate kinase gene. The main principles of therapy for autoinflammatory diseases are the control of clinical symptoms and inflammation in general, as well as the prevention of amyloidosis. **Conclusion:** if an autoinflammatory process in the body is suspected, it is necessary to conduct a genetic study for timely diagnosis and the appointment of pathogenetic therapy to improve the quality of life and prevent complications.

Keywords: primary immunodeficiency, children, autoinflammatory diseases

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Somova T. M. Autoinflammatory disease syndrome of hyperimmunoglobulinemia D. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):141-145. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-141-145

Введение

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) в настоящее время интенсивно изучаются. Большое значение для диагностики АВЗ имеет молекулярно-генетическое тестирование пациентов, поскольку основой развития АВЗ являются патологические мутации, обуславливающие нарушения в системе врождённого (антиген-неспецифического) иммунитета и развитие воспаления. Экспертной группой, в состав которой входят 12 немецких и австрийских ученых, разработан диагностический алгоритм и принципы лечения аутовоспалительных процессов [1]

Аутовоспаление рассматривается как часть этиопатогенеза таких распространённых заболеваний, как болезнь Крона, узловатая эритема, саркоидоз, анкилозирующий спондилоартрит, васкулит и синдромы васкулита, синдром активации макрофагов, моногенный васкулит (STING-ассоциированный васкулит и дефицит аденозиндеаминазы II типа (DADA2)), болезнь Стилла взрослых, системная красная волчанка, системный ювенильный идиопатический артрит, подагрический артрит, псориаз (мутация гена CARD14) [2].

Основные характеристики АВЗ:

- отсутствие аутоантител;
- периодичность обострений;
- характерная длительность обострений;
- общий характер обострений (похожее течение);
- обычно наблюдаются интервалы без клинических проявлений;
- развитие серозита (почти при любой форме аутооспаления);
- артралгия встречается чаще чем артрит (или артрит с определёнными синдромами);
- частое развитие амилоидоза (с поздним диагностированием);
- высокая эффективность анти-интерлейкин-1 (анти-ИЛ-1) терапии (по сравнению с анти-ФНО-α терапией);
- повышение уровня лабораторных маркеров воспаления;
- встречается с одинаковой частотой как мужчин, так и у женщин;
- положительный семейный анамнез (возможно, имеет этнический характер).

В настоящее время известно более 30 генов, мутации в которых приводят к развитию АВЗ, наиболее распространёнными и хорошо изученными являются гены NLRP3, TNFRSF1A и MVK.

Эти гены вызывают развитие следующих основных моногенных АВЗ: криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS); периодического синдрома, ассоциированного с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TNF-рецептор-associated periodic syndrome, TRAPS); синдрома гипериммуноглобулинемии D/дефицита мевалонаткиназы (Hyper-immunoglobulinemia D-syndrome, HIDS) [3,4,5,6,7].

Современная классификация аутовоспалительных заболеваний:

I. Наследственная периодическая лихорадка (типичное нарушение функции инфламмасом):

1. Семейная средиземноморская лихорадка (FMF).

2. Синдром гипер-IgD (HIDS или MKD — дефицит мевалонаткиназы).

3. CAPS (криопирин-ассоциированные периодические синдромы).

4. TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО-α)

5. Дефицит естественных антагонистов рецепторов (рецептор ИЛ-1 = дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1-DIRA; рецептор ИЛ-36 = дефицит антагониста рецептора интерлейкина 36-DITRA).

II. Пиогенные заболевания кожи и костей (возможное участие инфламмасом и других механизмов):

1. ХРМО (хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит).

2. Синдром SAPHO (синовит+акне+пустулез+гиперостоз и остит).

3. Синдром PAPA (пиогенный артрит+гангренозная пиодермия+кистозное акне).

III. Гранулематозные заболевания (нарушение активации NFκB и передачи сигналов посредством ИЛ-10):

1. Болезнь Крона с ранним началом заболевания.
2. Синдром Блау/саркоидоз с ранним началом заболевания (детский гранулематозный артрит)

IV. Идиопатические синдромы + иные нозологические единицы (неясный патогенез, возможно участие инфламмасом):

1. Синдром PFAPA (периодическая лихорадка, фарингит, лимфаденопатия, афты).

2. Синдром Шницлер.

3. Болезнь Стилла (системный ювенильный идиопатический артрит).

4. Моногенные формы васкулита (DADA2, STING-ассоциированный васкулит с началом во младенчестве (SAVI)) [8].

Снижение активности мевалонаткиназы приводит к дефициту геранилгеранилпирофосфата (GGPP), одного из конечных продуктов мевалоновой кислоты, участвующего в пренилировании внутриклеточных G-белков, и, как следствие, приводит к избыточной активности прокаспазы, синтеза предшественника интерлейкина-1 (ИЛ-1)-бета и его активной формы [5,6,7,8,9,10,11,12,13].

Более лёгкий вариант дефицита мевалонаткиназы, также известный как синдром гипер-IgD, встречается чаще и характеризуется повторяющимися эпизодами необъяснимой лихорадки без сопутствующей инфекции. Подобные приступы сопровождаются утомляемостью, ознобом, болями в животе, отёком поражённых лимфатических узлов (лимфаденопатия), сыпью, воспалением суставов (артрит) и болью (артралгия). Дополнительные симптомы включают тошноту, диарею, рвоту, головные боли, небольшие язвы во рту и аномальное увеличение печени и селезёнки (гепатоспленомегалия). Сыпь представлена в виде эритематозных пятен и папул. У некоторых людей наблюдается кашель и воспаление задней стенки глотки (фарингит). В результате длительного течения заболевания развиваются



Рисунок 1. Налеты на небных миндалинах в приступный период (собственное наблюдение).
Figure 1. Raids on the palatine tonsils during the onset period (own observation).

такие осложнения, как амилоидоз почек, контрактуры суставов и спайки брюшной полости [14,15,16].

Цель исследования – представить клиническое наблюдение аутовоспалительного заболевания у пациента.

Материалы и методы

Проведён анализ клинического случая гипериммуноглобулинемии D (синдрома дефицита мевалонаткиназы) у девочки 8 лет.

Результаты

Девочка Р., 8 лет (24.11.2013 г.р.) от 4-й беременности на фоне отягощённого акушерского анамнеза (2 выкидыша на раннем сроке), 2-х срочных родов. Масса при рождении — 3660 г, оценка по Апгар — 8/9 баллов. Профилактические прививки по индивидуальному календарю (БЦЖ, V1 против полиомиелита, V1–V2 против вирусного гепатита В). Перенесенные заболевания — ветряная оспа в 1 год 10 мес., ОРВИ, фолликулярная ангина, острый бронхит, острый тонзиллит, инфекционный мононуклеоз. Наследственность по гематологическим, иммунологическим, онкологическим заболеваниям не отягощена.

Больна с двухлетнего возраста, когда после перенесённой ветряной оспы впервые появился приступ лихорадки до 40 градусов, сопровождающийся увеличением небных миндалин, появлением на них гнойных налетов и увеличением шейных лимфоузлов (рис. 1). Данный приступ был расценён как инфекционный процесс, купирован антибактериальной терапией и приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Однако далее подобные эпизоды стали рецидивировать каждые 20–30 дней с длительностью приступа 5–7 дней. К температуре и увеличению миндалин стали присоединяться кишечный синдром в виде болей в животе, тошноты, рвоты, жидкого стула; артралгии, а также

наблюдалось повышение воспалительной активности крови (СОЭ до 28мм/час).

Вне приступа состояние удовлетворительное, физическое развитие гармоничное по мезосоматическому типу. Интеллект сохранён. По внутренним органам без особенностей. Физиологические оправления в норме.

В течение года отмечался положительный эффект во время приступа на НПВС в виде купирования лихорадки.

С трёхлетнего возраста наблюдалась у иммунолога с диагнозом «Синдром Маршалла», выявлена дисгаммаглобулинемия, в период атак принимала глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон внутрь 1 мг/кг с положительным эффектом). В возрасте 6-ти лет консультирована ревматологом, проведены иммунологические исследования (экстрагируемые ядерные антитела, антитела к кардиолипину (суммарные), антитела к одно-, двуспиральной ДНК, антитела к циклическим цитруллированным пептидам, антитела к фосфолипидам), все показатели в пределах нормы. Данных об аутоиммунной патологии нет. В период атак рекомендован приём ГКС (метипред) (1,5 мг/кг). Далее ввиду снижения ответа на ГКС доза преднизолона была постепенно эскалирована до 2 мг/кг в период приступов.

С учётом длительного течения заболевания и коротких интервалов между атаками и ответа только на повышение дозы ГКС до 2 мг/кг в 7,5 лет ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого обнаружена мутация в гене MVK в 11-м экзоне (V377I) и 9-м экзоне (I268T) в гетерозиготном состоянии, что подтверждает диагноз синдрома дефицита мевалонаткиназы (СДМК).

Для определения дальнейшей тактики ведения была направлена в отделение иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, куда была госпитализирована в июле 2021 г.

При поступлении соматический статус стабильный, умеренная гипертрофия миндалин (1–2 степени) с единичными налетами.

Результаты лабораторных тестов:

- в гемограмме без значимых отклонений, умеренное повышение СОЭ (до 32 мм/час);
- в биохимическом анализе крови минимальная воспалительная реакция (СРБ — 10,5 мг/л);
- по результатам контроля иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови признаков нарушения созревания Т- и В-лимфоцитов не выявлено;
- уровень мевалоновой кислоты в моче умеренно повышен (0,97 мМ/М, при норме от 0,1 до 0,7 мМ/М).
- подтверждение мутации прямым секвенированием по Сенгеру (у девочки и её отца в гене MVK в экзоне 11 обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.1129G>A, приносящая к замене аминокислоты p.Val377Ile (V377I)).

Результаты инструментальных методов исследования:

- электрокардиография, эхокардиография без патологии;
- УЗИ органов брюшной полости показало признаки незначительной гепатомегалии, внутрибрюшной лимфаденопатии;
- колоноскопия эндоскопически — терминальный илеит, лимфофолликулярная гиперплазия терминального отдела подвздошной кишки; выполнена поэтажная биопсия толстого кишечника — микроскопическое описание: материал представлен фрагментом слизистой оболочки подвздошной кишки, в собственной пластинке выраженная лимфоплазмозитарная инфильтрация с большим количеством сегментоядерных лейкоцитов, поверхностными эрозиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):17. DOI: 10.1186/s12969-020-0409-3.
2. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020;109:102421. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102421.
3. Барабанова О.В., Коноплева Е.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю. Периодические синдромы. *Трудный пациент*. 2007;5(2): 21–24. eLIBRARY ID: 16861557
4. Салугина С.О., Каменец Е.А., Федоров Е.С., Захарова Е.Ю., Каледа М.И. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов NLRP3, TNFRSF1A, MVK у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом. *Современная ревматология*. 2017;11(3):33–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-3-33-43
5. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Cassidy JT, editor. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Elsevier Saunders; 2015.
6. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(2):55–64. eLIBRARY ID: 21467355

Фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с признаками слабовыраженного отёка, примесью плазматических клеток и лимфоцитов, отмечены немногочисленные лимфоидные фолликулы.

Заключение: в исследованном материале признаки активного эрозивного илеита, неактивного реактивного колита. Признаки амилоидоза отсутствуют.

Консультирована офтальмологом – ОУ без патологических изменений.

Выставлен диагноз «Первичное иммунодефицитное состояние: аутовоспалительный синдром — синдром дефицита мевалонаткиназы (мутация в гене MVK в 11 экзоне (V377I) и 9 экзоне (I268T) в гетерозиготном состоянии)».

Данное заболевание носит хронический характер, при отсутствии контроля воспалительных приступов высок риск развития амилоидоза почек и полиорганной недостаточности и других несовместимых с жизнью осложнений.

Учитывая тяжесть течения заболевания, а также наличие у пациента рецидивирующих эпизодов высокой лихорадки, сопровождающейся увеличением нёбных миндалин, кишечным синдромом, тошнотой и артралгиями, в рамках достижения и поддержания ремиссии девочке назначен моноклональный ингибитор ИЛ-1b Канакинумаб (Иларис) в дозе 75 мг 1 раз 8 недель, подкожно, по жизненным показаниям.

Уже после первого введения препарата межприступный период увеличился до 50 дней.

Заключение

Всем детям с синдромом периодической лихорадки показано генетическое исследование для своевременной диагностики редких аутовоспалительных заболеваний, назначения патогенетической терапии для улучшения качества жизни и предупреждения осложнений.

REFERENCES

1. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):17. DOI: 10.1186/s12969-020-0409-3.
2. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020;109:102421. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102421.
3. Barabanova O.V., Konopleva Ye.A., Prodeus A.P., Shcherbina A.YU. Periodicheskiye sindromy. *Trudnyy patsiyent*. 2007;5(2):21–24. (In Russ.). eLIBRARY ID: 16861557
4. Salugina S.O., Kamenets E.A., Fedorov E.S., Zakharova E.Yu., Kaleda M.I. Results of molecular genetic screening of mutations in the NLRP3, TNFRSF1A, and MVK genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):33–43. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2017-3-33-43
5. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Cassidy JT, editor. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Elsevier Saunders; 2015.
6. Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Current pediatrics (Moscow)*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21467355

7. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6360. DOI: 10.3390/ijms22126360.
8. Дубко М.Ф., Раупов Р.К., Канева М.А., Суспицын Е.Н., Костик М.М. Синдром дефицита мевалонаткиназы у ребенка раннего возраста: ключевые аспекты диагностики и лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(2):276-283. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-276-283
9. Румянцев А.Г., Демина О.М. Аутовоспалительные заболевания: современная концепция патогенеза, клиники и диагностики. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(3):211-219. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-211-219
10. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016;9:101-10. DOI: 10.2147/TACG.S93933.
11. Munoz MA, Jurczyk J, Simon A, Hissaria P, Arts RJW, et al. Defective Protein Prenylation in a Spectrum of Patients With Mevalonate Kinase Deficiency. *Front Immunol.* 2019;10:1900. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01900.
12. Rodrigues F, Philit JB, Giurgea I, Anglicheau D, Roux JJ, et al. AA amyloidosis revealing mevalonate kinase deficiency: A report of 20 cases including two new French cases and a comprehensive review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(6):1370-1373. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.005.
13. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, Livneh A, Quartier P, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):578-586. DOI: 10.1002/acr.23120.
14. Козлова А.Л., Варламова Т.В., Зимин С.Б., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016;15(1):46-53. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-46-53
15. Патрушева Ю.С., Бакрадзе М.Д. Синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы (синдром гипериммуноглобулинемии D) у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2012;11(2):140-145. eLIBRARY ID: 17705237
16. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1823-32. DOI: 10.1002/art.23474.
7. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6360. DOI: 10.3390/ijms22126360.
8. Dubko M.F., Raupov R.K., Kaneva M.A., Suspitsyn E.N., Kostik M.M. Mevalonate kinase deficiency in an infant: key aspects of diagnosis and treatment. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky.* 2021;100(2):276-283. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-276-283
9. Rumyantsev A.G., Demina O.M. Autoinflammatory diseases: a modern concept of pathogenesis, clinic and diagnosis. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky.* 2020;99(3):211-219. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-211-219
10. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016;9:101-10. DOI: 10.2147/TACG.S93933.
11. Munoz MA, Jurczyk J, Simon A, Hissaria P, Arts RJW, et al. Defective Protein Prenylation in a Spectrum of Patients With Mevalonate Kinase Deficiency. *Front Immunol.* 2019;10:1900. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01900.
12. Rodrigues F, Philit JB, Giurgea I, Anglicheau D, Roux JJ, et al. AA amyloidosis revealing mevalonate kinase deficiency: A report of 20 cases including two new French cases and a comprehensive review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(6):1370-1373. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.005.
13. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, Livneh A, Quartier P, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):578-586. DOI: 10.1002/acr.23120.
14. Kozlova A.L., Varlamova T.V., Zimin S.B., Novichkova G.A., Shcherbina A.Yu. Experience gained in the treatment of patients with hyper-IgD syndrome (mevalonate kinase deficiency). *Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatri. (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology).* 2016;15(1):46-53. (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-46-53
15. Patrusheva J.S., Bakradzee M.D. Periodic fever syndrome (mevalonate kinase deficiency, hyperimmunoglobulinemia D syndrome) in children. *Current pediatrics (Moscow).* 2012;11(2):140-145. (in Russ.). eLIBRARY ID: 17705237
16. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1823-32. DOI: 10.1002/art.23474.

Информация об авторе

Сомова Татьяна Михайловна, к.м.н., старший преподаватель кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия, e-mail: tatyana_somova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1320-5606>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the author

Tatyana M. Somova, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Children's Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia, e-mail: tatyana_somova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1320-5606>

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 22.03.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 25.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.05.2022

Обзор
УДК 616.89-008.441.16+616.895
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-146-153>

Клинические особенности сочетания агорафобии и психических расстройств непсихотического уровня

А. И. Ковалев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
Автор, ответственный за переписку: Ковалев Александр Иванович, aik_psych@list.ru

Аннотация. В обзоре дается современное определение понятия «агорафобия». Представлены разные классификационные подходы в типировании агорафобии. Показана ее роль как фактора, утяжеляющего течение психических расстройств непсихотического уровня. Проанализированы особенности проявления в зависимости от нозологической принадлежности. Выявлено, что агорафобия является предиктором неблагоприятного исхода у лиц с паническим расстройством. В свою очередь паническое расстройство часто становится причиной развития агорафобии. При этом отмечаются гендерные и возрастные аспекты. Показана коморбидность агорафобии и сомато-вегетативного типа генерализованного тревожного расстройства. Агорафобия повышает риск формирования суицидального поведения при депрессии, имеет высокую корреляцию с выраженностью личностных расстройств, особенно избегающего и зависимого типа. При этом некоторые исследователи оспаривают точку зрения, что данные виды расстройств личности являются предрасполагающими факторами для панического расстройства и агорафобии, основываясь на ретроспективных данных по преморбидной структуре личностей пациентов с тревожными расстройствами. Взаимосвязь между посттравматическим стрессовым расстройством и паническим расстройством подчеркивается в связи с появлением циркулярной модели развития чувства страха, которая постулирует сходную этиологию тревожных расстройств. Имеется коморбидность агорафобии с расстройствами ипохондрического спектра: от степени фиксации до навязчивого характера. Снижает эффективность терапии расстройств шизофренического спектра и качество жизни больных. Картина самого панического расстройства с агорафобией утяжеляется при наличии у пациента хронического алкоголизма, при этом наличие агорафобической симптоматики приводит к рецидиву алкогольной болезни, что объясняется приемом спиртного для облегчения симптомов, а также повышает вероятность развития зависимости от транквилизаторов.

Ключевые слова: агорафобия, тревожные расстройства, пограничные психические расстройства

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ковалев А. И. Клинические особенности сочетания агорафобии и психических расстройств непсихотического уровня (литературный обзор). *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):146-153. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-146-153.

Clinical features of the combination of agoraphobia and non-psychotic mental disorders

A. I. Kovalev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
Corresponding author: Alexander I. Kovalev, psych@list.ru

Abstract. The review article gives a modern definition of the concept of agoraphobia. Different classification approaches in the typing of agoraphobia are presented. Its role as a factor aggravating the course of non-psychotic mental disorders is shown. The features of its manifestation depending on the nosological affiliation are analyzed. It was revealed that agoraphobia is a predictor of an unfavorable outcome in people with panic disorder. In turn, panic disorder often causes the development of agoraphobia. At the same time, gender and age aspects are noted. The comorbidity of agoraphobia and somato-vegetative type of generalized anxiety disorder is shown. Agoraphobia increases the risk of suicidal behavior in depression, has a high correlation with the severity of personality disorders, especially of the avoidant and dependent type. At the same time, some researchers dispute the point of view that these types of personality disorders are predisposing factors for panic disorder and agoraphobia, based on retrospective data on the premorbid personality structure of patients with anxiety disorders. The relationship between PTSD and panic disorder is emphasized in connection with the emergence of a circular model of the development of feelings of fear, which postulates a similar etiology of anxiety disorders. There is a comorbidity of agoraphobia with disorders of the hypochondriac spectrum: from the degree of fixation to obsessive nature. reduces the effectiveness of therapy for schizophrenic spectrum disorders and the quality of life of patients. The picture of the panic disorder itself with agoraphobia becomes heavier if the patient has chronic alcoholism (in particular, the frequency of seizures increases), while the presence of agoraphobic

symptoms leads to a relapse of alcoholic illness, which is explained by taking alcohol to relieve symptoms, and also increases the likelihood of developing dependence on tranquilizers.

Keywords: agoraphobia, anxiety disorders, borderline mental disorders

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Kovalev A. I. Clinical features of the combination of agoraphobia and non-psychotic mental disorders. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):146-153. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-146-153.

Введение

Проведён поиск русскоязычных и англоязычных статей в базах данных ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Поиск статей осуществлён по ключевым словам «агорафобия», «тревожные расстройства», «пограничные психические расстройства». Критерии включения — полнотекстовые статьи на русском и английском языках, оригинальные исследования, кокрейновские обзоры, клинические наблюдения, дата публикации с 1994 по 2020 гг. Критерии исключения — абстракты, тезисы, дата публикации до 1994 г. Всего найдено 734 публикаций. Критериям включения/исключения соответствовали 43 публикации.

Агорафобия представляет собой расстройство, характеризующееся появлением страха при пребывании пациента на открытом пространстве или в людных местах (магазины, автобусные остановки) с последующим формированием поведения избегания ситуаций, вызвавших страх. Согласно классификации, приведённой в МКБ-10, её можно разделить на две группы: агорафобию без ананестических данных за паническое расстройство и паническое расстройство с агорафобией (МКБ-10). Часть исследователей выделяют агорафобию с ранним и поздним (после 65 лет) дебютом [1].

Распространённость панического расстройства оценивается около 2% населения в год или около 2–5% популяции в течение жизни [2, 3]. Среди этих пациентов от одной трети до половины имеют агорафобическую симптоматику, хотя в клинических выборках процент ещё выше [4]. Такой достаточно высокий процент встречаемости агорафобии в популяции делает данную тематику актуальной для исследований.

Результаты исследований последних лет показывают наличие коморбидности между агорафобией и другими расстройствами тревожного спектра. В частности, агорафобия встречается у 0,8% лиц, перенёсших паническую атаку, у 1,1% с паническим расстройством [2]. Также было показано, что у трети пациентов с паническим расстройством и большим депрессивным расстройством развивается агорафобия [5].

Важно отметить, что коморбидность повышает тяжесть заболевания и снижает эффективность проводимого лечения. Перечисленные выше нозологии объединяются в группу пограничных психических расстройств, которые имеют высокий процент встречаемости в популяции [6]. Некоторые из них, в частности ПТСР (посттравматическое стрессовое расстройство), могут быть факторами, формирующими развитие агорафобии, поэтому важно стремиться к снижению частоты распространённости данных нозологий [7].

Ещё одним фактором важности работ в этом направлении является факт того, что агорафобия значительно

утяжеляет течение панического расстройства и ухудшает качество жизни пациентов, оценённое по шкале SF-36 [8].

С учётом распространённости заболевания и снижения качества жизни у пациентов важную роль играет подбор эффективной терапии панико-агорафобических состояний [9, 10].

Панические атаки и паническое расстройство как основа для формирования агорафобической симптоматики

Можно сказать, что положение агорафобии как отдельной нозологии длительное время было весьма «шатким». В частности, существовал вопрос о вторичном формировании агорафобии по отношению к паническому расстройству. Или же она является отдельной нозологической единицей, как это изначально указывалось в МКБ?

Впервые агорафобия была описана Вестфалем в 1871 г., и до появления DSM-III-R (*Diagnostic and Statistical Manual for mental disorders, third edition, revised*) она определялась как достаточно распространённое тревожное расстройство или так называемый фобический невроз (phobic neurosis). Впоследствии агорафобия была включена в МКБ-9 как независимый синдром, проявляющийся множественными страхами, причём в МКБ-10 она занимает такой же статус (МКБ-10, 1995).

В США, где основной системой классификации психических расстройств является DSM, главенствует определение агорафобии как «чувства страха с избегающим поведением, формирующегося при пребывании одному или среди людей в тех местах, из которых сложно выбраться или получить медицинскую помощь в экстренной ситуации». Можно сказать, что данное определение похоже на определение панического расстройства и определение агорафобии, данное в МКБ-10. Тем не менее, определение агорафобии в DSM ближе к паническому расстройству, чем к фобиям. Агорафобия с паническими атаками должна быть закодирована как его начальная фаза, когда имеются повторяющиеся панические атаки, что, в свою очередь, приводит к развитию страха такого приступа и соответственно избегания ситуаций и мест, которые могут такой приступ спровоцировать. Если в анамнезе нет панических атак, то диагноз звучит как агорафобия без панических атак, но, согласно DSM, требуется, чтобы избегающее поведение было результатом тревоги по поводу развития панической атаки, то есть в любом случае указано на связь между паническим расстройством или атакой и агорафобией, что является отличием данной классификации от МКБ-10. Таким образом, с DSM-III-R агорафобия определялась как ответ на ситуации, в которых имела место быть паническая атака. Однако эволюция последующих пересмотров DSM шла по пути всё большего признания агорафобии вне конструкции панических

атак или панического расстройства. В классификацию DSM-V, вышедшей в 2013 г., были внесены значительные изменения в рубрику тревожных расстройств, включая агорафобию и паническое расстройство. В частности, они были разделены на два отдельных диагноза, то есть при формулировке диагноза следует пользоваться двумя разными кодами. Можно сказать, что диагностические критерии агорафобии претерпели лишь незначительные изменения. В частности, необходимо подтверждение возникновения страха в двух и более ситуациях, чтобы исключить другие фобии (APA, 2013).

Паническое расстройство представляет собой хроническое заболевание, вследствие чего пациенты нуждаются в длительной терапии [11]. При этом было показано, что агорафобия является предиктором неблагоприятного исхода у лиц с паническим расстройством [11]. Наличие агорафобии у таких пациентов усугубляет клиническое течение панического расстройства и повышает вероятность наличия одного или нескольких сопутствующих психических расстройств по сравнению с пациентами с паническим расстройством, но без агорафобии. Было показано, что после панической атаки 37% пациентов демонстрируют избегающее поведение средней степени выраженности, причем 81% этих пациентов формируют такое поведение менее, чем за год [12]. Исследователями были выделены факторы риска, которые повышают риск развития агорафобической симптоматики, такие как ранний возраст дебюта панических атак [13], женский пол [14], принадлежность основного заболевания к группе тревожного спектра [12]. Согласно данным отечественных исследователей, преобладающий пол пациентов с паническим расстройством и агорафобией — женский, а возраст дебюта заболевания приходится на 21–30 (32,4%) и 31–40 (35,3%) лет, что соответствует данным зарубежных ученых [15].

Особенности клинической картины расстройств тревожного спектра в сочетании с агорафобией

Генерализованное тревожное расстройство представляет собой психическую патологию, которая демонстрирует высокую степень коморбидности с другими нозологиями. В частности, было показано, что вероятность заболеваемости в течение жизни большим депрессивным расстройством при генерализованном тревожном расстройстве составляет 62,4%, агорафобией — 25,7%, паническим расстройством — 23,5% [16].

В отечественных исследованиях была показана коморбидность агорафобии и сомато-вегетативного типа генерализованного тревожного расстройства, который проявляется кратковременными соматизированными тревожными реакциями в течение дня¹. Среди других расстройств, которые коморбидны тревожному расстройству, интерес представляет синдром раздражённого кишечника, который приводит к развитию агорафобии. Это происходит вследствие того, что пациенты боятся испытать проявления данного синдрома прилюдно, что формирует избегающее поведение [17].

¹ Лесс Ю.Э. Типология генерализованного тревожного расстройства (клиника, коморбидность): Автореф. дис. на соискание степени к.м.н. ГНЦССП имени В.П. Сербского. Москва, 2008. 123 с.

Влияние агорафобии на течение депрессивных расстройств

Исследования показали, что коморбидность депрессии и панического расстройства с агорафобией ассоциирована с усилением тревоги, ипохондрии, ощущения «неадекватности», социальной изоляцией, а также с неэффективностью лечения, сложностями психосоциальной реабилитации, увеличением частоты госпитализации [18]. Также тяжесть депрессивной симптоматики (чувство вины, безнадежности) усиливается при наличии панического расстройства с агорафобией [19]. Sareen J. et al., 2005 [20] показали, что паническое расстройство с агорафобией связано с наличием в анамнезе попыток суицида. Это очень важно, поскольку попытка суицида в анамнезе расценивается как предиктор дальнейших суицидальных попыток. Некоторые исследователи полагали, что наличие суицидальной попытки у пациентов, страдающих от большого депрессивного расстройства, не связано с наличием панического расстройства, так как наличие тревоги, ипохондрии расценивалось как защитный фактор от суицидального поведения, так как эти пациенты больше боялись смерти [21]. Другие исследователи полагали, что имеется связь между психомоторной ажитацией и суицидальными идеями, что противоречит гипотезе о тревоге как защитном факторе против суицида [22]. Ключевым моментом в данных гипотезах является наличие связи между расстройствами депрессивного и тревожного спектров.

Длительное время исследовалось, какие именно факторы, связанные с панико-агорафобической симптоматикой, могут привести к повышению риска суицидального поведения, кроме влияния депрессии. Пациенты с коморбидностью тревоги и депрессии могут чаще совершить суицид, чем пациенты без тревоги, так как это способ избавиться от волнующих их симптомов [20]. Панические атаки во время депрессии значительно ухудшают социальное функционирование, что в свою очередь может привести к суицидальным идеям.

Следует отметить, что имеется обратное влияние депрессии на агорафобию, в частности, наблюдается повышение степени тяжести фобической симптоматики [23].

Таким образом, между панико-агорафобической симптоматикой и депрессией имеется сложная патогенетическая связь. В связи с этим изучение данного вопроса очень важно, так как это поможет снизить вероятность формирования суицидального поведения.

ПТСР как этиологический фактор агорафобии

Исследования показали наличие высокой коморбидности между паническим расстройством и ПТСР. Так, паническое расстройство встречается у 7,3–18,6% мужчин и 12,6–17,5% женщин, страдающих ПТСР [24]. В более современных исследованиях было показано, что 35% пациентов с ПТСР перенесли панические атаки в течение года, что приводило к повышению коморбидности с другими расстройствами тревожного спектра и ухудшению социального функционирования [25].

Взаимосвязь между ПТСР и паническим расстройством подчёркивается в связи с появлением циркулярной модели развития чувства страха, которая постулирует сходную этиологию тревожных расстройств, в основе которых

лежит эта эмоция [26]. Применяя эту гипотезу к ПТСР и паническому расстройству, можно сказать, что при ситуации, запускающей напоминание о физической угрозе, человек испытывает тахипноз, боли в сердце и страх смерти. Гипотеза циркулярного формирования чувства страха хорошо согласуется с предположением о том, что паника во время перенесённого травмирующего события становится частью условного рефлекса, который может запуститься в определённый момент, демонстрируя вышеприведённую симптоматику [27]. При этом может сформироваться агорафобическая симптоматика, когда пациенты избегают тех мест, которые вызывают паническую атаку и испытывают тревогу по поводу её вероятного развития [13].

Влияние расстройств личности на клиническую картину агорафобии

Понимание того, как личностные черты связаны с возникновением панического расстройства и агорафобии, – важный шаг в изучении этиологии последних. Исследователями было показано, что кластер С («тревожная» группа) психопатий, особенно избегающая и зависимая, ассоциированы с тревожными расстройствами, в частности с паническим расстройством и агорафобией [28]. Следует отметить, что некоторые исследователи оспаривают точку зрения о том, что данные виды расстройств личности являются predisposing факторами для панического расстройства и агорафобии, основываясь на ретроспективных данных по преморбидной структуре личностей пациентов с тревожными расстройствами. Другие исследователи полагают, что на ранних этапах течения панического расстройства симптомы заболевания не могут повлиять на деформацию личности [29]. Эту точку зрения может подтверждать факт, что эффективная терапия панического расстройства и агорафобии может нивелировать патохарактерологические черты личности [30].

Известно, что личностные особенности пациентов могут оказывать существенное влияние на прогноз терапии. Так, в исследовании М. Ozkan и А. Altindag, 2005 [31] показано, что те пациенты, у которых характерологические особенности достигают выраженности психопатических, паническое расстройство характеризуется более тяжёлым течением, чаще присоединяется агорафобическая симптоматика, более высок риск суицидов.

Среди факторов, формирующих личность, помимо генетически детерминированных черт личности, важную роль играет воспитание. Отечественными исследователями было показано, что негармоничный тип воспитания очень часто применялся к пациентам с агорафобией. Наиболее частый стиль – «гиперответственность и гиперопека» (50,98%), который коррелирует с социальной тревожностью и социофобией. Следующим часто встречающимся (24,11%) стилем воспитания был «золушка», вследствие чего пациентам свойственен комплекс вины и зависимости, а запрет на проявление негативных эмоций приводил к соматизации тревоги².

² Позз, И.Б. Клинико-психологические предикторы неблагоприятного течения агорафобии с паническим расстройством: Автореф. дис. на соискание степени к.м.н. МГМСУ имени А.И. Евдокимова. Москва, 2012. 177 с.

Влияние типа ипохондрии на динамику агорафобии

После панической атаки у пациентов часто развивается тревога ожидания повторного приступа, которая актуализируется при необходимости пребывания в ситуации, способной запустить фобическую реакцию (тревога, ощущение напряжения в теле, тахикардия, затруднённое дыхание). Данные проявления могли сопровождаться развитием ипохондрических расстройств. Страх за здоровье носил характер навязчивой ипохондрии с пониманием болезненности и необоснованности фобии и борьбы с ней, однако иногда ипохондрия может принимать характер сверхценной. Последний вариант отличает отсутствие критического отношения к своему состоянию [18].

В работе И. Б. Позз³ также было выявлено, что у всех пациентов, страдающих агорафобией, имеется коморбидность с расстройствами ипохондрического спектра: от степени фиксации до навязчивого характера. Невротическая ипохондрия характеризовалась конкретностью нозофобии с сомато-вегетативными проявлениями. Клиническую картину характеризовала смена синдромов, таких как ипохондрические проявления и патохарактерологическое изменение личности перекрывали картину фобии. Впоследствии клинику невротического развития определял сложный обсессивно-фобический и ипохондрический комплекс. Интересно, что по результатам этой работы было выявлено, что сверхценный тип ипохондрических расстройств формировался у пациентов с расстройствами личности. Так, при тревожном, ананкастном и зависимом расстройствах личности выявлялось ипохондрическое развитие с акцентуацией перфекционизма, изменением приоритетов и ценностей и «надломом жизненной кривой». У истерической личности отмечалось более благоприятное течение. Происходила частичная редукция ипохондрии с восстановлением прежнего уровня функционирования. Таким образом можно сказать, что наличие истерического радикала в структуре личности прогностически благоприятен, в то время как анакастный, тревожный и зависимый – неблагоприятен. При этом клиническая картина ипохондрии определяет динамику течения агорафобии. При невротической ипохондрии наблюдались длительные ремиссии без психопатологических расстройств, а при сверхценной – непрерывное течение с генерализацией и усложнением клинической картины за счёт формирования коморбидных связей.

Исследования этой направленности за рубежом пришлось на восьмидесятые годы. Ипохондрия рассматривалась как соматическое проявления нарушения самовосприятия, а агорафобия как защитная реакция и попытка восстановить нарушенное самовосприятие. Также было показано, что пациенты могут переносить панические атаки ранее, не понимая их психологической этиологии, но именно они могут быть ключевым моментом формирования ипохондрии или тревожного темперамента.

³ Позз, И.Б. Клинико-психологические предикторы неблагоприятного течения агорафобии с паническим расстройством: Автореф. дис. на соискание степени к.м.н. МГМСУ имени А.И. Евдокимова. Москва, 2012. 177 с.

Агорафобия в рамках вялотекущей шизофрении

Хотя основное время изучения коморбидности тревожных расстройств и шизофрении относится к ранним годам нозологического подхода в психиатрии, длительное время данная тема игнорировалась как клиницистами, так и исследователями [32]. Вероятно, это было связано с тем, что длительное время в критериях диагностики по DSM было указано, что расстройство тревожного спектра можно диагностировать, если не прослеживается связь с расстройством первой оси, в частности шизофренией, что приводило к низкой диагностике данной нозологии у пациентов с шизофренией [33]. Однако с появлением DSM-III-R была разрешена постановка диагноза коморбидного тревожного расстройства, если его проявления не были связаны с основным психическим заболеванием. Вторая причина повышенного интереса к этой проблеме в данный момент заключается в том, что наличие коморбидного тревожного расстройства негативно влияет на реабилитацию пациентов и их степень функционирования [34]. Таким образом, лечение расстройств тревожного спектра у пациентов с шизофренией необходимо, так как повышает вероятность достижения благоприятного результата [35]. В метааналитическом исследовании А. М. Achim et al., 2009, в которое вошли 52 исследования с общим количеством пациентов 4 032, изучалась частота расстройств тревожного спектра у пациентов с шизофренией. Авторами было показано, что средняя распространенность агорафобии у данной когорты больных составляет 5,4%, 95% доверительный интервал лежит в пределах от 0,2% до 10,6% [36].

В отечественной школе психиатрии принято выделять вялотекущий тип шизофренического процесса, который в американской школе рассматривается как шизотипический тип личности. Эндогенный процесс в этом случае характеризуется отсутствием выраженной позитивной симптоматики, но – на фоне «замедленного» течения [37]. Часть исследователей рассматривают агорафобию в рамках дефекта, сформированного в результате вялотекущего процесса⁴ [40].

По данным отечественных исследований, дебют агорафобии у пациентов с шизофренией приходится на зрелый возраст. Основной фабулой фобии являются страх оставаться в замкнутом пространстве в одиночестве и страх самостоятельного передвижения на улице. Интересно, что агорафобическая симптоматика формировалась не только на фоне панического расстройства, но и у пациентов с синестезиями [38].

Влияние агорафобии на клиническую картину хронического алкоголизма

В Германии U. Schneider and A. Altman, 2001 провели большое ретроспективное эпидемиологическое исследование MUCPA (Multicentre Study of Psychiatric Comorbidity in Alcoholics — Мультицентровое Исследование Коморбидности с Психиатрическими

Заболеваниями среди Алкоголиков), целью которого было определение распространенности коморбидных психиатрических расстройств среди людей, страдающих алкоголизмом. В исследование было включено 556 пациентов, страдающих алкоголизмом (из исследования исключались пациенты, которые также употребляли другие психоактивные вещества). Тревожные расстройства были обнаружены у 42,3% обследованных. Генерализованное тревожное расстройство было диагностировано у 42,3%, агорафобия – у 12,9%, социальная фобия – у 13,1%, паническое расстройство – у 13,7% обследованных [39].

По данным К. Tomasson и P. Vaglum (1996), при наличии агорафобии/панического расстройства в 6 раз повышается риск повторного обращения по поводу алкоголизма после детоксификации у лиц меньше, чем с двумя предшествующими обращениями [40].

В отечественных исследованиях было показано, что картина панического расстройства с агорафобией утяжеляется при наличии у пациента хронического алкоголизма (в частности, учащается частота приступов), при этом наличие агорафобической симптоматики приводит к рецидиву алкогольной болезни, что объясняется приемом спиртного для облегчения симптомов [35]. Этими же авторами было показано, что при наличии хронического алкоголизма агорафобическая симптоматика при паническом расстройстве развивается быстрее, а качество ремиссии существенно ниже, чем у пациентов без алкогольной зависимости.

Отечественными исследователями была выявлена высокая частота наличия зависимости от транквилизаторов, при этом данный феномен чаще встречается у лиц с неблагоприятным течением агорафобии⁵.

Заключение

Резюмируя вышеперечисленное, можно отметить, что агорафобия всё ещё является актуальной задачей как для клинициста, так и для исследователя. Анализ литературы показал, что, вероятно, в связи с господствованием «американских» воззрений на данную нозологию она неразрывно рассматривалась вторичной по отношению к паническому расстройству. В свою очередь это привело к нехватке данных по агорафобической симптоматике. Однако даже из этого материала видно, что данное расстройство представляет серьезную проблему для врача-психиатра в связи с тем, что не является редким, при этом она утяжеляет клиническую картину других психических заболеваний. В частности, как указывалось выше, она повышает риск формирования суицидального поведения при депрессии, снижает эффективность терапии расстройств шизофренического спектра и качество жизни больных, приводит к рецидиву хронического алкоголизма, а также повышает вероятность развития зависимости от транквилизаторов.

⁴ Колюцкая Е.В. Обсессивно-фобические расстройства при шизофрении и нарушениях шизофренического спектра: Автореф. дис. на соискание степени к.м.н. НЦПЗ РАМН. Москва, 2001. 152 с.

⁵ Позз. И.Б. Клинико-психологические предикторы неблагоприятного течения агорафобии с паническим расстройством: Автореф. дис. на соискание степени к.м.н. МГМСУ имени А.И. Евдокимова. Москва, 2012. 177 с.

ЛИТЕРАТУРА

1. Segui J, Salvador-Carulla L, Marquez M, Garcia L, Canet J, et al. Differential clinical features of late-onset panic disorder. *J Affect Disord.* 2000;57(1-3):115-124. DOI: 10.1016/s0165-0327(99)00082-8
2. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):415-24. DOI: 10.1001/archpsyc.63.4.415
3. Carlbring P, Gustafsson H, Ekselius L, Andersson G. 12-month prevalence of panic disorder with or without agoraphobia in the Swedish general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(5):207-11. DOI: 10.1007/s00127-002-0542-y
4. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, et al. The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(4):305-9. DOI: 10.1001/archpsyc.1997.01830160021003
5. Wittchen HU, Nocon A, Beesdo K, Pine DS, Hofler M, et al. Agoraphobia and panic. Prospective-longitudinal relations suggest a rethinking of diagnostic concepts. *Psychother Psychosom.* 2008;77(3):147-57. DOI: 10.1159/000116608
6. Александровский Ю.А. *Пограничные психические расстройства*. М.: Медицина; 2000.
7. Pfaltz MC, Michael T, Meyer AH, Wilhelm FH. Reexperiencing symptoms, dissociation, and avoidance behaviors in daily life of patients with PTSD and patients with panic disorder with agoraphobia. *J Trauma Stress.* 2013;26(4):443-50. DOI: 10.1002/jts.21822
8. Carrera M, Herrán A, Ayuso-Mateos JL, Sierra-Biddle D, Ramírez ML, et al. Quality of life in early phases of panic disorder: predictive factors. *J Affect Disord.* 2006;94(1-3):127-34. DOI: 10.1016/j.jad.2006.03.006
9. Croft A, Hackmann A. Agoraphobia: an outreach treatment programme. *Behav Cogn Psychother.* 2013;41(3):359-64. DOI: 10.1017/S135246581200077X
10. Козлов В.В., Власов Н.А. Модели краткосрочной психотерапии агорафобии. *Человеческий фактор: Социальный психолог.* 2020;1(39):356-363. eLIBRARY ID: 42969608
11. Carpiniello B, Baita A, Carta MG, Sitzia R, Macciardi AM, et al. Clinical and psychosocial outcome of patients affected by panic disorder with or without agoraphobia: results from a naturalistic follow-up study. *Eur Psychiatry.* 2002;17(7):394-8. DOI: 10.1016/s0924-9338(02)00701-0
12. Katerndahl DA. Predictors of the development of phobic avoidance. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(8):618-23; quiz 624. DOI: 10.4088/jcp.v61n0813a
13. Goodwin RD, Hamilton SP. The early-onset fearful panic attack as a predictor of severe psychopathology. *Psychiatry Res.* 2002;109(1):71-9. DOI: 10.1016/s0165-1781(01)00357-2
14. Yonkers KA, Zlotnick C, Allsworth J, Warshaw M, Shea T, Keller MB. Is the course of panic disorder the same in women and men? *Am J Psychiatry.* 1998;155(5):596-602. DOI: 10.1176/ajp.155.5.596
15. Стаценко О.А., Иванова Т.И. Клинико-динамические особенности агорафобии с паническим расстройством невротического генеза. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2011;(1):27-30. eLIBRARY ID: 16158300

REFERENCES

1. Segui J, Salvador-Carulla L, Marquez M, Garcia L, Canet J, et al. Differential clinical features of late-onset panic disorder. *J Affect Disord.* 2000;57(1-3):115-124. DOI: 10.1016/s0165-0327(99)00082-8
2. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):415-24. DOI: 10.1001/archpsyc.63.4.415
3. Carlbring P, Gustafsson H, Ekselius L, Andersson G. 12-month prevalence of panic disorder with or without agoraphobia in the Swedish general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(5):207-11. DOI: 10.1007/s00127-002-0542-y
4. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, et al. The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(4):305-9. DOI: 10.1001/archpsyc.1997.01830160021003
5. Wittchen HU, Nocon A, Beesdo K, Pine DS, Hofler M, et al. Agoraphobia and panic. Prospective-longitudinal relations suggest a rethinking of diagnostic concepts. *Psychother Psychosom.* 2008;77(3):147-57. DOI: 10.1159/000116608
6. Alexandrovsky Yu.A. *Borderline mental disorders*. M.: Medicine; 2000. (In Russ)
7. Pfaltz MC, Michael T, Meyer AH, Wilhelm FH. Reexperiencing symptoms, dissociation, and avoidance behaviors in daily life of patients with PTSD and patients with panic disorder with agoraphobia. *J Trauma Stress.* 2013;26(4):443-50. DOI: 10.1002/jts.21822
8. Carrera M, Herrán A, Ayuso-Mateos JL, Sierra-Biddle D, Ramírez ML, et al. Quality of life in early phases of panic disorder: predictive factors. *J Affect Disord.* 2006;94(1-3):127-34. DOI: 10.1016/j.jad.2006.03.006
9. Croft A, Hackmann A. Agoraphobia: an outreach treatment programme. *Behav Cogn Psychother.* 2013;41(3):359-64. DOI: 10.1017/S135246581200077X
10. Kozlov V.V., Vlasov N.A. Models of short-term psychotherapy of agoraphobia. *Human factor: Social psychologist.* 2020;1(39):356-363. (In Russ).
11. Carpiniello B, Baita A, Carta MG, Sitzia R, Macciardi AM, et al. Clinical and psychosocial outcome of patients affected by panic disorder with or without agoraphobia: results from a naturalistic follow-up study. *Eur Psychiatry.* 2002;17(7):394-8. DOI: 10.1016/s0924-9338(02)00701-0
12. Katerndahl DA. Predictors of the development of phobic avoidance. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(8):618-23; quiz 624. DOI: 10.4088/jcp.v61n0813a
13. Goodwin RD, Hamilton SP. The early-onset fearful panic attack as a predictor of severe psychopathology. *Psychiatry Res.* 2002;109(1):71-9. DOI: 10.1016/s0165-1781(01)00357-2
14. Yonkers KA, Zlotnick C, Allsworth J, Warshaw M, Shea T, Keller MB. Is the course of panic disorder the same in women and men? *Am J Psychiatry.* 1998;155(5):596-602. DOI: 10.1176/ajp.155.5.596
15. Stacenko O.A., Ivanova T.I. Clinical-dynamic peculiarities of agoraphobia with panic disorder of neurotic genesis. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2011;(1):27-30. (In Russ) eLIBRARY ID: 16158300

16. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(5):355-64. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950050015002
17. Golden WL. Cognitive-behavioral hypnotherapy in the treatment of irritable-bowel-syndrome-induced agoraphobia. *Int J Clin Exp Hypn*. 2007;55(2):131-46. DOI: 10.1080/00207140601177889
18. Стаценко О.А., Усов Г.М. Симптомокомплекс агорафобии с паническим расстройством, коморбидный с депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):49-54. DOI 10.17116/jnevro20211210549
19. Frank E, Shear MK, Rucci P, Cyranowski JM, Endicott J, et al. Influence of panic-agoraphobic spectrum symptoms on treatment response in patients with recurrent major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1101-7. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.7.1101
20. Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, de Graaf R, Asmundson GJ, et al. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(11):1249-57. DOI: 10.1001/archpsyc.62.11.1249
21. Placidi GP, Oquendo MA, Malone KM, Brodsky B, Ellis SP, Mann JJ. Anxiety in major depression: relationship to suicide attempts. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1614-8. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1614
22. Bernstein IH, Rush AJ, Yonkers K, Carmody TJ, Woo A, et al. Symptom features of postpartum depression: are they distinct? *Depress Anxiety*. 2008;25(1):20-6. DOI: 10.1002/da.20276
23. Allen LB, White KS, Barlow DH, Shear MK, Gorman JM, Woods SW. Cognitive-Behavior Therapy (CBT) for Panic Disorder: Relationship of Anxiety and Depression Comorbidity with Treatment Outcome. *J Psychopathol Behav Assess*. 2010;32(2):185-192. DOI: 10.1007/s10862-009-9151-3
24. Feldner MT, Smith RC, Babson KA, Sachs-Ericsson N, Schmidt NB, Zvolensky MJ. Test of the role of nicotine dependence in the relation between posttraumatic stress disorder and panic spectrum problems. *J Trauma Stress*. 2009;22(1):36-44. DOI: 10.1002/jts.20384
25. Cougle JR, Feldner MT, Keough ME, Hawkins KA, Fitch KE. Comorbid panic attacks among individuals with posttraumatic stress disorder: associations with traumatic event exposure history, symptoms, and impairment. *J Anxiety Disord*. 2010;24(2):183-8. DOI: 10.1016/j.janxdis.2009.10.006
26. Andrews G., Charney D. S., Sirovatka P. J., Regier D. A., eds. *Stress-induced and fear circuitry disorders: Refining the research agenda for DSM-V*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2009. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09071033
27. Hinton DE, Hofmann SG, Pitman RK, Pollack MH, Barlow DH. The panic attack-posttraumatic stress disorder model: applicability to orthostatic panic among Cambodian refugees. *Cogn Behav Ther*. 2008;37(2):101-16. DOI: 10.1080/16506070801969062
28. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Patricia Chou S, et al. Co-occurrence of 12-month mood and anxiety disorders and personality disorders in the US: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Psychiatr Res*. 2005;39(1):1-9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2004.05.004
16. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(5):355-64. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950050015002
17. Golden WL. Cognitive-behavioral hypnotherapy in the treatment of irritable-bowel-syndrome-induced agoraphobia. *Int J Clin Exp Hypn*. 2007;55(2):131-46. DOI: 10.1080/00207140601177889
18. Statsenko O.A., Usov G.M. Agoraphobia with panic disorder combined with depression. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5-2):49-54. (In Russ.). DOI 10.17116/jnevro20211210549
19. Frank E, Shear MK, Rucci P, Cyranowski JM, Endicott J, et al. Influence of panic-agoraphobic spectrum symptoms on treatment response in patients with recurrent major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1101-7. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.7.1101
20. Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, de Graaf R, Asmundson GJ, et al. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(11):1249-57. DOI: 10.1001/archpsyc.62.11.1249
21. Placidi GP, Oquendo MA, Malone KM, Brodsky B, Ellis SP, Mann JJ. Anxiety in major depression: relationship to suicide attempts. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1614-8. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1614
22. Bernstein IH, Rush AJ, Yonkers K, Carmody TJ, Woo A, et al. Symptom features of postpartum depression: are they distinct? *Depress Anxiety*. 2008;25(1):20-6. DOI: 10.1002/da.20276
23. Allen LB, White KS, Barlow DH, Shear MK, Gorman JM, Woods SW. Cognitive-Behavior Therapy (CBT) for Panic Disorder: Relationship of Anxiety and Depression Comorbidity with Treatment Outcome. *J Psychopathol Behav Assess*. 2010;32(2):185-192. DOI: 10.1007/s10862-009-9151-3
24. Feldner MT, Smith RC, Babson KA, Sachs-Ericsson N, Schmidt NB, Zvolensky MJ. Test of the role of nicotine dependence in the relation between posttraumatic stress disorder and panic spectrum problems. *J Trauma Stress*. 2009;22(1):36-44. DOI: 10.1002/jts.20384
25. Cougle JR, Feldner MT, Keough ME, Hawkins KA, Fitch KE. Comorbid panic attacks among individuals with posttraumatic stress disorder: associations with traumatic event exposure history, symptoms, and impairment. *J Anxiety Disord*. 2010;24(2):183-8. DOI: 10.1016/j.janxdis.2009.10.006
26. Andrews G., Charney D. S., Sirovatka P. J., Regier D. A., eds. *Stress-induced and fear circuitry disorders: Refining the research agenda for DSM-V*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2009. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09071033
27. Hinton DE, Hofmann SG, Pitman RK, Pollack MH, Barlow DH. The panic attack-posttraumatic stress disorder model: applicability to orthostatic panic among Cambodian refugees. *Cogn Behav Ther*. 2008;37(2):101-16. DOI: 10.1080/16506070801969062
28. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Patricia Chou S, et al. Co-occurrence of 12-month mood and anxiety disorders and personality disorders in the US: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Psychiatr Res*. 2005;39(1):1-9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2004.05.004

29. Cassano GB, Michelini S, Shear MK, Coli E, Maser JD, Frank E. The panic-agoraphobic spectrum: a descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. *Am J Psychiatry*. 1997;154(6 Suppl):27-38. DOI: 10.1176/ajp.154.6.27
30. Marchesi C, Cantoni A, Fontò S, Giannelli MR, Maggini C. The effect of pharmacotherapy on personality disorders in panic disorder: a one year naturalistic study. *J Affect Disord*. 2005;89(1-3):189-94. DOI: 10.1016/j.jad.2005.07.007
31. Ozkan M, Altindag A. Comorbid personality disorders in subjects with panic disorder: do personality disorders increase clinical severity? *Compr Psychiatry*. 2005;46(1):20-6. DOI: 10.1016/j.comppsy.2004.07.015
32. Ulas H, Alptekin K, Akdede BB, Tumuklu M, Akvardar Y, et al. Panic symptoms in schizophrenia: comorbidity and clinical correlates. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(6):678-80. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2007.01724.x
33. Voges M, Addington J. The association between social anxiety and social functioning in first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2005;76(2-3):287-92. DOI: 10.1016/j.schres.2005.01.001
34. Seedat S, Fritelli V, Oosthuizen P, Emsley RA, Stein DJ. Measuring anxiety in patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195(4):320-4. DOI: 10.1097/01.nmd.0000253782.47140.ac
35. Niehaus DJ, Koen L, Muller J, Laurent C, Stein DJ, et al. Obsessive compulsive disorder--prevalence in Xhosa-speaking schizophrenia patients. *S Afr Med J*. 2005;95(2):120-2. PMID: 15751207
36. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Mérette C, Roy MA. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull*. 2011;37(4):811-21. DOI: 10.1093/schbul/sbp148
37. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. *Психиатрия: руководство для врачей*. М.: ГЭТАР-Медиа; 2011.
38. Бобров А.С., Павлова О.Н. Фобические расстройства в клинике шизофрении с приступообразным типом течения. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;(6):99-102. eLIBRARY ID: 17053529
39. Schneider U, Altmann A, Baumann M, Bernzen J, Bertz B, et al. Comorbid anxiety and affective disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: the first Multicentre Study in Germany. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(3):219-23. DOI: 10.1093/alcalc/36.3.219
40. Tómasson K, Vaglum P. Psychopathology and alcohol consumption among treatment-seeking alcoholics: a prospective study. *Addiction*. 1996;91(7):1019-30. DOI: 10.1046/j.1360-0443.1996.91710198.x
29. Cassano GB, Michelini S, Shear MK, Coli E, Maser JD, Frank E. The panic-agoraphobic spectrum: a descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. *Am J Psychiatry*. 1997;154(6 Suppl):27-38. DOI: 10.1176/ajp.154.6.27
30. Marchesi C, Cantoni A, Fontò S, Giannelli MR, Maggini C. The effect of pharmacotherapy on personality disorders in panic disorder: a one year naturalistic study. *J Affect Disord*. 2005;89(1-3):189-94. DOI: 10.1016/j.jad.2005.07.007
31. Ozkan M, Altindag A. Comorbid personality disorders in subjects with panic disorder: do personality disorders increase clinical severity? *Compr Psychiatry*. 2005;46(1):20-6. DOI: 10.1016/j.comppsy.2004.07.015
32. Ulas H, Alptekin K, Akdede BB, Tumuklu M, Akvardar Y, et al. Panic symptoms in schizophrenia: comorbidity and clinical correlates. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(6):678-80. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2007.01724.x
33. Voges M, Addington J. The association between social anxiety and social functioning in first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2005;76(2-3):287-92. DOI: 10.1016/j.schres.2005.01.001
34. Seedat S, Fritelli V, Oosthuizen P, Emsley RA, Stein DJ. Measuring anxiety in patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195(4):320-4. DOI: 10.1097/01.nmd.0000253782.47140.ac
35. Niehaus DJ, Koen L, Muller J, Laurent C, Stein DJ, et al. Obsessive compulsive disorder--prevalence in Xhosa-speaking schizophrenia patients. *S Afr Med J*. 2005;95(2):120-2. PMID: 15751207
36. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Mérette C, Roy MA. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull*. 2011;37(4):811-21. DOI: 10.1093/schbul/sbp148
37. Tsygankov B.D., Ovsyannikov S.A. *Psychiatry: a guide for doctors*. M.: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ)
38. Bobrov A.S., Pavlova O.N. Phobic disorders in the clinic of schizophrenia with a paroxysmal type of course. *Siberian Medical Journal*. 2011;(6):99-102. (In Russ). eLIBRARY ID: 17053529
39. Schneider U, Altmann A, Baumann M, Bernzen J, Bertz B, et al. Comorbid anxiety and affective disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: the first Multicentre Study in Germany. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(3):219-23. DOI: 10.1093/alcalc/36.3.219
40. Tómasson K, Vaglum P. Psychopathology and alcohol consumption among treatment-seeking alcoholics: a prospective study. *Addiction*. 1996;91(7):1019-30. DOI: 10.1046/j.1360-0443.1996.91710198.x

Информация об авторе

Ковалев Александр Иванович, ассистент кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6412-020X>, aik_psych@list.ru

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the author

Alexander I. Kovalev, Assistant of the Department of Psychiatry, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6412-020X>, aik_psych@list.ru

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 16.12.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 13.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 13.01.2022

Обзор
УДК: 616.453
DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-1-154-161

Текущий статус лекарственной терапии аденокортикального рака

С.Н. Фогт, В.В. Калугина, Н.В. Ворохобина, А.В. Кузнецова, И.П. Серебрякова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
Автор, ответственный за переписку: Валентина Викторовна Калугина, KaluginaVaV@gmail.com

Аннотация. Аденокортикальный рак — редкое заболевание надпочечников с неблагоприятным прогнозом. Существующие способы лекарственного лечения аденокарциномы характеризуются недостаточной эффективностью. В статье освещены традиционные подходы к терапии заболевания, такие как применение митотана в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией. Представлен обзор перспективных направлений разработки новых групп препаратов для лечения больных. Приведены сведения о препаратах, влияющих на сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста, мультикиназных ингибиторах, блокаторах белка запрограммированной клеточной смерти 1 (анти-PD1) и его лиганда (анти-PD-L1). Рассмотрены результаты применения таргетной терапии.

Ключевые слова: обзор, рак, надпочечники, лечение, митотан.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Фогт С.Н., Калугина В.В., Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В., Серебрякова И.П. Текущий статус лекарственной терапии аденокортикального рака. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):154-161. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-154-161.

Current status of adrenocortical cancer therapy

S.N. Fogt, V.V. Kalugina, N.V. Vorokhobina, A.V. Kuznetsova, I.P. Serebryakova

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia
Corresponding author: Valentina V. Kalugina, KaluginaVaV@gmail.com

Abstract. Adenocarcinoma is a rare adrenal disease with an unfavorable prognosis. Adrenocortical cancer therapy is characterized by insufficient effectiveness. This review covers the generally accepted adrenocortical carcinoma therapy methods - mitotane alone or in combination with chemotherapeutic agents. It also provides perspectives from the novel agents' studies in adenocarcinoma patients. Information about the use of insulin-like growth factor inhibitors, multikinase inhibitors, anti-PD-1/PD-L1 is given.

Keywords: review, cancer, adrenal gland, treatment, mitotane.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Fogt S.N., Kalugina V.V., Vorokhobina N.V., Kuznetsova A.V., Serebryakova I.P. Current status of adrenocortical cancer. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):154-161. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-154-161.

Введение

Аденокортикальный рак — редкая опухоль надпочечников с заболеваемостью порядка 0,5–2,0 случая на миллион населения в год [1,2]. Возникает заболевание несколько чаще у женщин (55%), возрастные пики заболеваемости приходятся на детский возраст и 40–60 лет [3]. Важной особенностью опухоли являются возможная гормональная активность (примерно у 55% пациентов обнаруживается секреция какого-либо гормона — кортизола, андрогенов, реже эстрогенов и минералокортикоидов) [4].

В настоящее время прогноз у пациентов с аденокортикальным раком часто остается неблагоприятным. При местно-распространённых опухолях пятилетняя выживаемость достаточно высока (около 80%), тогда при распространённой нерезектабельной или метастатической форме показатель составляет менее 15% [4]. Связано подобное различие в показателях, по-видимому, с тем, что хирургическая операция является надежным методом лечения, тогда как лекарственная терапия обладает подчас сомнительным эффектом. Интересно, что в мире

существуют описания случаев аденокортикального рака со множественными метастазами, однако очень длительной выживаемостью (более 10 лет) [5,6].

Эпидемиологические данные обескураживают, указывая на отсутствие значимого прогресса в лечении аденокортикального рака при сравнении результатов лечения пациентов в периоды 1993–1998 гг. и 2005–2010 гг. [3]. Лишь немногие из попыток создания высокоэффективного препарата для лечения этого заболевания увенчались успехом. Существует несколько возможных причин сложившейся ситуации, в том числе значительная гетерогенность аденокортикального рака по чувствительности к лекарственной терапии [7], возможное взаимодействие препаратов с митотаном и другие. Низкая распространенность опухоли не позволяет проводить крупные клинические исследования, большинство из немногочисленных рекомендаций по лечению основаны на ретроспективных данных или экспертном мнении.

Тем не менее, в онкологии в целом за последние годы совершён огромный скачок вперёд, который стал

возможным за счёт появления огромного количества новых лекарственных средств, в том числе так называемых «таргетных препаратов», прицельно воздействующих на определенную мишень. Учитывая сходство этиологии и патогенеза различных злокачественных новообразований, а также высокую неудовлетворенную медицинскую потребность у пациентов с адренокортикальным раком, появление новых опций терапии для лечения последнего заболевания представляется весьма вероятным. Настоящая статья ставит целью освещение статуса существующих способов лекарственного лечения адренокортикального рака, а также обзор перспективных направлений в разработке препаратов в этой области.

Методы поиска литературы

Поиск литературы произведён в библиографической базе Российского индекса научного цитирования по словам «рак», «надпочечники», «аденокортикальный», «лечение» на сайте <https://www.elibrary.ru>, а также в базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации США по словам «cancer», «adrenals», «adrenocortical», «treatment» на сайте «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>», дополнительно проведен поиск по указанным словам в поисковой системе Академия Google на сайте «<https://scholar.google.com>». Учитывая редкость публикаций по рассматриваемой проблеме, был проведён анализ источников за последние 10 лет.

Дополнительно проведён поиск в базе данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки Национальных институтов здравоохранения США на сайте <https://clinicaltrials.gov> по заболеванию «adrenocortical cancer».

Митотан

Митотан является единственным в мире препаратом, зарегистрированным для лечения аденокортикального рака. Препарат появился в 1960-х гг., после того как было отмечено его селективное цитотоксическое действие на пучковую и сетчатую зоны коры надпочечников, он стал использоваться для лечения пациентов с распространёнными нерезектабельными либо метастатическими опухолями [8].

Цитотоксический механизм действия митотана не вполне ясен. Наиболее распространенная точка зрения в настоящее время состоит в том, что препарат блокирует стерол-О-ацилтрансферазу 1 (SOAT1), широко экспрессированную в клетках надпочечников. Этот эффект приводит к внутриклеточному накоплению свободных холестерина, оксистеролов, жирных кислот, которые индуцируют стресс эндоплазматического ретикулума и таким образом вызывают апоптоз клеток [9]. Возможно, играет роль взаимодействие препарата с другими белками, так как ряд исследований указывает на отсутствие связи противоопухолевой активности митотана и экспрессии SOAT1 [10].

Важным аспектом использования митотана является выраженная индукция фермента CYP3A4, которая сохраняется на протяжении даже нескольких месяцев после отмены препарата [11]. Данный эффект значительно ухудшает фармакокинетические свойства множества препаратов у пациентов, в том числе глюкокортикоидов, статинов,

противоопухолевых препаратов. Этот эффект может быть компенсирован увеличением дозы препарата, а в ряде случаев делает использование препарата нецелесообразным.

Зависимость эффективности митотана от используемой дозы достаточно слаба. Причиной является то, что препарат характеризуется высокой вариабельностью фармакокинетики вследствие частых генетических aberrаций P450-зависимых ферментов, метаболизирующих митотан [12]. Было обнаружено, что существует достаточно узкий коридор концентраций препарата (14–20 мг/л), при которых эффективность выше, а токсичность приемлема [2,12]. Puglisi и соавт. (2020) подтвердили важность контроля содержания в крови митотана, обнаружив влияние продолжительности времени, когда концентрации были в заданном диапазоне, на прогноз для пациента [13]. Секреция кортизола, которая часто наблюдается при аденокортикальном раке, эффективно угнетается митотаном и при меньших концентрациях [10].

Учитывая, что митотан является производным инсектицида дихлородифенилтрихлорэтана (ДДТ), неудивительно, что у людей он вызывает множество нежелательных реакций [8]. В публикациях прежних лет отмечалась значительная нейротоксичность препарата у 40–60% пациентов, она включала вялость, головокружение, сомноленцию. После того, как было рекомендовано контролировать концентрации препарата в крови в ходе лечения, оказалось, что данный вид побочных эффектов дозозависим и наблюдается в более выраженной степени у пациентов при превышении необходимой дозы [8]. Наиболее частыми реакциями на митотан являются тошнота, рвота, анорексия, диарея, сыпь, артралгия, гиперхолестеринемия, гинекомастия [2]. На фоне терапии могут появиться и нарушения стороны эндокринных желез (щитовидной железы — в 36% случаях, гипогонадизм — у 34% мужчин, кисты яичников — у 50% женщин). Митотан может оказывать некоторое влияние и на клубочковую зону коры надпочечников, вызывая дефицит минералокортикоидов [8].

Рекомендации по лечению аденокортикального рака предлагают использовать митотан в адьювантном режиме у пациентов с высоким риском рецидива (стадия ENSAT III–IV, Ki67 > 10% или рецидив при резекции R0, либо резекция Rx/R1) [1,2], однако указывают на спорность данного утверждения. Причиной является то, что данные по эффективности собраны ретроспективно, весьма разнородны от пациента к пациенту и противоречивы. Единственное проспективное рандомизированное исследование (ADIUVO), продолжавшееся с 2008 по 2021 гг., включило 91 из запланированных 200 пациентов, данных о статистически значимых различиях между группами митотана и наблюдения в отношении выживаемости не получено. Тем не менее, проведённые метаанализы последних лет в целом указывают на некоторое улучшение безрецидивной и общей выживаемости при адьювантном использовании митотана [14–16]. В настоящее время инициировано исследование ADIUVO-2, призванное сравнить эффективность митотана в группе пациентов высокого риска при использовании в монотерапии и в комбинации с цисплатином/этопозидом [17].

При распространённом нерезектабельном или метастатическом заболевании часто используют либо

монотерапию митотаном, либо митотан в комбинации с химиотерапией (этопозид, доксорубин и цисплатин) [EDP-M] [1]. Данная рекомендация базируется на результатах исследования FIRM-ACT, включившего 304 пациентов с распространенной стадией заболевания. В группе пациентов, получавших лечение по схеме EDP-M, беспрогрессивная выживаемость была существенно лучше, чем в группе находившихся на терапии по схеме митотан + стрептозоцин (5,0 мес. против 2,1 мес.). Общая выживаемость статистически значимо не различалась (14,8 мес. против 12,0 мес.), вероятно, это обусловлено тем, что пациентам, у которых заболевание прогрессировало на фоне лечения митотаном и стрептозоцином, было разрешено переходить в группу EDP-M [18].

При плохой переносимости схемы EDP-M возможно отказаться от доксорубина, заменить цисплатин на карбоплатин.

Существуют разные позиции по отношению ко времени отмены митотана. Одни исследователи рекомендуют отменять его после второй прогрессии [5], другие — у пациентов с прогрессией через год после начала терапии [19]. Авторы соглашаются с тем, что необходимо учитывать клинические особенности, такие как переносимость препарата, и принимать решение об отмене митотана в индивидуальном порядке.

Вероятно, монотерапию митотаном у пациентов с метастатическим заболеванием целесообразно использовать при непереносимости химиотерапии для контроля симптомов, обусловленных гиперпродукцией кортизола. Вместе с тем, необходимо отметить, что существуют и другие ингибиторы стероидогенеза, такие как метирапон или кетоканазол, имеющие лучший профиль безопасности, поэтому уместность монотерапии митотаном у пациента с распространенным заболеванием остается под сомнением.

Химиотерапия

Химиотерапевтические препараты традиционно используются при аденокортикальном раке, учитывая их универсальный механизм действия, заключающийся в блокировании основных систем обеспечения жизнедеятельности клеток. Адъювантное применение химиотерапии недостаточно изучено при этом заболевании, однако некоторые центры используют такое лечение (например, цисплатин + этопозид) у пациентов с очень высоким риском рецидива, в настоящее время проходит соответствующее клиническое исследование (NCT03583710).

Потенциальный эффект химиотерапии в первой линии терапии распространенных опухолей наглядно демонстрируется приведенными выше результатами исследования FIRM-ACT. Непродолжительная беспрогрессивная выживаемость пациентов при использовании митотана в комбинации со стрептозоцином (2,1 мес.) указывает на ограниченную эффективность первого компонента терапии. В связи с этим химиотерапия по схеме EDP (без митотана) может также использоваться в первой линии терапии.

Практически нет достоверных сведений об эффективности каких-либо терапевтических опций во второй линии терапии аденокортикального рака, при подобных обстоятельствах используется, как правило, именно

химиотерапия. В небольшом исследовании показана умеренная противоопухолевая активность комбинации гемцитабина и капецитабина / 5-фторурацила у предлеченных пациентов. По истечении 4 месяцев терапии у 46,3% пациентов наблюдался контроль заболевания [20].

При определённых обстоятельствах возможно во второй/третьей линии терапии использовать монотерапию стрептозоцином или этот препарат в комбинации с митотаном [1,18].

Несмотря на то, что было показано экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) клетками аденокортикального рака, комбинирование капецитабина с бевацизумабом (антитело к VEGF) не привело к ответу ни у одного из десяти пациентов [21].

Еще один химиотерапевтический агент, трофосфамид, был испытан при аденокортикальном раке в рамках клинического исследования. Из 21 предлеченного пациента восемь имели прогрессирование заболевания на основании клинических признаков, из 13 участников с оцененным ответом по критериям RECIST 1.1 трое имели стабилизацию заболевания. Одна из стабилизаций была длительной — 479 дней [22].

Препараты, влияющие на сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста

Поскольку примерно в 80% аденокортикальных раков инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF2) гиперэкспрессирован [23], совершено множество попыток применения соответствующих лекарственных средств для лечения заболевания.

Существует достаточно много препаратов, зарегистрированных или на этапе клинической разработки, которые влияют на сигнальный путь IGF. Среди них блокаторы IGF1R (фигитумумаб, циксутумумаб, линситиниб), ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиrolimus и др.)

Циксутумумаб представляет собой блокирующее антитело к IGF1R, которое также обладает антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью. Препарат в комбинации с митотаном вызвал ответ только у одного пациента из пятнадцати, данный результат сочтен неудовлетворительным и исследование было досрочно завершено [24]. Негативные результаты продемонстрировал и фигитумумаб, являющийся блокирующим антителом к IGF1R без значимой антитело-зависимой клеточной цитотоксичности [25].

Линситиниб в достаточно крупном исследовании также продемонстрировал неэффективность в отношении улучшения беспрогрессивной и общей выживаемости [26]. Однако необходимо отметить, что у 4 из 90 пациентов, принимавших линситиниб, отмечен длительный контроль заболевания (от 23 до 45 месяцев), а у одного пациента был полный ответ, он прекратил лечение через 75 месяцев после его начала, а спустя 111 месяцев после начала терапии у него все еще не было признаков заболевания [27].

Ингибиторы mTOR (блокируют сигнальный путь IGF1R) показали свою противоопухолевую активность в отношении аденокортикального рака в ряде доклинических экспериментов, существуют описания ответов при использовании препаратов у людей, однако в настоящее время представляется маловероятным, что данный класс

препаратов может быть использован у пациентов в монотерапии [28,29].

Интересно, что метформин, который ингибирует mTOR, обладал противоопухолевой активностью в эксперименте с клетками аденокортикального рака [30]. Учитывая низкую токсичность и доступность препарата, не исключена целесообразность его использования в комбинации с другой терапией.

Мультикиназные ингибиторы

Опыт применения мультикиназных ингибиторов, таких как сунитиниб, акситиниб, сорафениб, блокирующих сразу несколько клеточных рецепторов, также оказался unsuccessful. В рамках клинического исследования сунитиниба из 29 предлеченных пациентов, у которых возможно было оценить ответ на терапию, у пяти наблюдалась стабилизация заболевания [31]. Необходимо отметить, что к негативным результатам в данном случае могла привести индукция митотаном CYP3A4, которая значительно ухудшала фармакокинетический профиль сунитиниба [31].

Акситиниб у 13 пациентов не вызывал ответов, однако у 4 пациентов отмечено уменьшение темпов прогрессирования [32]. При комбинировании сорафениба с паклитаксолом ответов не наблюдалось [33].

Иммунотерапевтические препараты

Иммунотерапевтические препараты — группа различных лекарственных средств, воздействующих на различные мишени, которые обеспечивают противоопухолевые иммунные реакции. Несомненными лидерами этой группы в настоящее время являются антитела к рецептору запрограммированной клеточной смерти (PD-1) либо его лиганду (PD-L1). Эти препараты предотвращают связывание PD-1 на Т-лимфоцитах и PD-L1 на опухолевых клетках, что активирует противоопухолевые цитотоксические реакции Т-лимфоцитов.

В настоящее время иммунотерапия рассматривается как достаточно универсальный метод лечения злокачественных новообразований, при этом она радикально изменила подходы к терапии некоторых «трудных» заболеваний, таких как меланома. При этом данный класс препаратов характеризуется хорошей переносимостью. Эффективность иммунотерапевтических препаратов может существенно различаться в зависимости от статуса экспрессии PD-L1 опухолью, наличия микросателлитной нестабильности. Аденокортикальный рак может быть резистентным к иммунотерапии по причине относительно низкой экспрессии PD-L1, частого увеличения активности глюкокортикоидов, которые секретируются опухолью и могут угнетать иммунные реакции, активации Wnt, возможных инактивирующих мутаций TP53 [23,34].

На сегодня опубликованы результаты нескольких исследований препаратов класса анти-PD-1/PD-L1. В относительно крупное исследование авелумаба было включено 50 пациентов, которые не ответили на лечение платиносодержащим препаратом. Общая частота ответов составила лишь 6%, а медиана беспрогрессивной выживаемости — 2,6 месяца. Вместе с тем нельзя не отметить, что в подгруппе пациентов с положительным статусом PD-L1

(≥5%) частота ответов достигла 16,7% (два из двенадцати участников) [35].

Интересны результаты применения монотерапии пембролизумабом в рамках клинического исследования второй фазы. Из 14 пациентов, у которых было возможно оценить ответ на терапию, у двоих был зарегистрирован частичный ответ. У семи участников отмечена стабилизация заболевания, притом у шестерых из них она длилась более 4 месяцев [36]. В другом исследовании пембролизумаба из 39 пациентов (включались и предлеченные, и неслеченные) ответ отмечен у девяти (23%), медиана длительности ответов не достигнута. Частота контроля заболевания составила 52%. Среди шестерых пациентов с микросателлитной нестабильностью ответили на терапию двое [37].

В исследовании ниволумаба из десяти пациентов у двоих отмечена стабилизация, ещё у одного — неподтверждённый ответ [38].

Приведенные сведения позволяют с осторожным оптимизмом относиться к возможности использования препаратов анти-PD-1/PD-L1, особенно у пациентов с микросателлитной нестабильностью опухоли. Необходимы подтверждающие клинические исследования. Интересны возможности комбинирования этого класса препаратов с другими опциями терапии, такими как химиотерапия, которая может увеличивать экспрессию PD-L1, или митотан, способный угнетать секрецию глюкокортикоидов опухолью. Данные эффекты могут увеличить чувствительность аденокортикального рака к иммунотерапии.

В настоящее время продолжают несколько проспективных клинических исследований иммунотерапии у пациентов с аденокортикальным раком, среди них исследования пембролизумаба (NCT02673333, NCT02721732), пембролизумаба в комбинации с релабориантом (антагонистом глюкокортикоидных рецепторов) (NCT04373265), комбинации ниволумаба и ипилиумаба (иммунотерапевтического препарата, антитела против рецептора CTLA-4) (NCT02834013, NCT03333616).

Обсуждение

Несмотря на затраченные множеством исследователей усилия по поиску эффективного препарата для лечения аденокортикального рака, а также высокую неудовлетворенную медицинскую потребность, современные международные стандарты терапии базируются на использовании митотана и химиотерапии по схеме EDP. Множество попыток использования других противоопухолевых препаратов не привели к успеху. Этому есть несколько причин.

Во-первых, редкость аденокортикального рака не позволяет проводить крупные проспективные исследования, что является значительным ограничением для разработки новых препаратов. Это обстоятельство может быть решено путем маршрутизации пациентов с аденокортикальным раком в крупные специализированные центры, научным сотрудничеством таких учреждений.

Во-вторых, как наглядно показывает пример сунитиниба, широкое использование в клинической практике митотана накладывает дополнительное требование для препаратов на основе малых молекул — они не должны метаболизироваться CYP3A4.

В-третьих, аденокортикальный рак, по всей видимости, является крайне гетерогенным заболеванием, что иллюстрируется высокой межиндивидуальной вариабельностью выживаемости и чувствительности пациентов к терапии. Любопытны работы Zheng и соавт. (2016) и Assie и соавт. (2014), которые на основании секвенирования генома и исследования отдельных полиморфизмов в образцах опухолей показали возможность выделения отдельных групп пациентов с кардинально различающимся прогнозом [39,40]. В связи с этим, представляется целесообразным поиск новых маркеров, которые определяли бы прогноз для пациента и/или его чувствительность к тому или иному виду терапии. В настоящее время все более широко используются генетические методы тестирования, что определенно будет способствовать решению поставленной задачи. Мутации в таких генах, как BRAF, BRCA1, BRCA2, а также микросателлитная нестабильность и

статус PD-L1, которые нередко встречаются и при аденокортикальном раке, могут определять результаты терапии тем или иным препаратом.

Выводы

Несмотря на то, что прогресс в области лечения аденокортикального рака идет медленно, и получено большое количество негативных результатов клинических исследований, появляются все новые препараты, которые потенциально можно испытать для лечения пациентов с аденокортикальным раком, среди них ингибиторы сигнального Wnt, ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK), ингибиторы серин-треонин-киназы BRAF, ингибиторы поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) и многие другие [27].

ЛИТЕРАТУРА

1. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099
2. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы Эндокринологии.* 2014;60(2):51–67. DOI: 10.14341/probl201460251-67
3. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* 2013;49(11):2579–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.02.034
4. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucskey P, Willenberg HS, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009;115(2):243–50. DOI: 10.1002/cncr.24030
5. Megerle F, Kroiss M, Hahner S, Fassnacht M. Advanced Adrenocortical Carcinoma - What to do when First-Line Therapy Fails? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2–03):109–16. DOI: 10.1055/a-0715-1946
6. El Ghorayeb N, Rondeau G, Latour M, Cohade C, Olney H, et al. Rapid and Complete Remission of Metastatic Adrenocortical Carcinoma Persisting 10 Years After Treatment With Mitotane Monotherapy: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3180. DOI: 10.1097/MD.00000000000003180
7. Селиванова Л.С., Рослякова А.А., Боголюбова А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., и др. Молекулярно-генетические маркеры и критерии прогноза аденокортикального рака. *Архив патологии.* 2019;81(5):92–96. DOI: 10.17116/ptol20198105192
8. Basile V, Puglisi S, Calabrese A, Pia A, Perotti P, et al. Unwanted Hormonal and Metabolic Effects of Postoperative Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2615. DOI: 10.3390/cancers12092615

REFERENCES

1. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099
2. Melnichenko G.A., Stilidi I.S., Alekseev B.Y., Gorbunova V.A., Beltsevich D.G., et al. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(2):51–67. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201460251-67
3. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* 2013;49(11):2579–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.02.034
4. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucskey P, Willenberg HS, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009;115(2):243–50. DOI: 10.1002/cncr.24030
5. Megerle F, Kroiss M, Hahner S, Fassnacht M. Advanced Adrenocortical Carcinoma - What to do when First-Line Therapy Fails? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2–03):109–16. DOI: 10.1055/a-0715-1946
6. El Ghorayeb N, Rondeau G, Latour M, Cohade C, Olney H, et al. Rapid and Complete Remission of Metastatic Adrenocortical Carcinoma Persisting 10 Years After Treatment With Mitotane Monotherapy: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3180. DOI: 10.1097/MD.00000000000003180
7. Selivanova LS, Roslyakova AA, Bogolyubova AV, Tertychnyi AS, Beltsevich DG, et al. Molecular genetic markers and criteria for the prediction of adrenocortical carcinoma. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii.* 2019;81(5):92–96. (In Russ.) DOI: 10.17116/ptol20198105192
8. Basile V, Puglisi S, Calabrese A, Pia A, Perotti P, et al. Unwanted Hormonal and Metabolic Effects of Postoperative Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2615. DOI: 10.3390/cancers12092615

9. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, et al. Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895–908. DOI: 10.1210/en.2015-1367
10. van Koetsveld PM, Creemers SG, Dogan F, Franssen GJH, de Herder WW, et al. The Efficacy of Mitotane in Human Primary Adrenocortical Carcinoma Cultures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(2):dgz001. DOI: 10.1210/clinem/dgz001
11. van Erp NP, Guchelaar H-J, Ploeger BA, Romijn JA, Hartigh J den, Gelderblom H. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):621–6. DOI: 10.1530/EJE-10-0956
12. Terzolo M, Zaggia B, Allasino B, De Francia S. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):159–65. DOI: 10.1097/MED.0000000000000056
13. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, Ceccato F, Scaroni C, et al. Mitotane Concentrations Influence Outcome in Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):740. DOI: 10.3390/cancers12030740
14. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):G1–46. DOI: 10.1530/EJE-18-0608
15. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1358–65. DOI: 10.1210/jc.2016-2894
16. Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9362108. DOI: 10.1155/2018/9362108
17. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, Libe R, Lacroix A, et al. Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A166–7. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.336
18. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966
19. Vezzosi D, Do Cao C, Hescot S, Bertherat J, Haissaguerre M, et al. Time Until Partial Response in Metastatic Adrenocortical Carcinoma Long-Term Survivors. *Horm Cancer*. 2018;9(1):62–9. DOI: 10.1007/s12672-017-0313-6
20. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(2):445–53. DOI: 10.1677/ERC-09-0281
21. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, Kroiss M, Johanssen S, et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(2):349–56. DOI: 10.1530/EJE-09-0804
22. Kroiss M, Deutschbein T, Schlötelburg W, Ronchi CL, Neu B, et al. Salvage Treatment of Adrenocortical Carcinoma with Trofosfamide. *Horm Cancer*. 2016;7(3):211–8. DOI: 10.1007/s12672-016-0260-7
9. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, et al. Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895–908. DOI: 10.1210/en.2015-1367
10. van Koetsveld PM, Creemers SG, Dogan F, Franssen GJH, de Herder WW, et al. The Efficacy of Mitotane in Human Primary Adrenocortical Carcinoma Cultures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(2):dgz001. DOI: 10.1210/clinem/dgz001
11. van Erp NP, Guchelaar H-J, Ploeger BA, Romijn JA, Hartigh J den, Gelderblom H. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):621–6. DOI: 10.1530/EJE-10-0956
12. Terzolo M, Zaggia B, Allasino B, De Francia S. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):159–65. DOI: 10.1097/MED.0000000000000056
13. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, Ceccato F, Scaroni C, et al. Mitotane Concentrations Influence Outcome in Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):740. DOI: 10.3390/cancers12030740
14. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):G1–46. DOI: 10.1530/EJE-18-0608
15. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1358–65. DOI: 10.1210/jc.2016-2894
16. Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9362108. DOI: 10.1155/2018/9362108
17. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, Libe R, Lacroix A, et al. Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A166–7. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.336
18. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966
19. Vezzosi D, Do Cao C, Hescot S, Bertherat J, Haissaguerre M, et al. Time Until Partial Response in Metastatic Adrenocortical Carcinoma Long-Term Survivors. *Horm Cancer*. 2018;9(1):62–9. DOI: 10.1007/s12672-017-0313-6
20. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(2):445–53. DOI: 10.1677/ERC-09-0281
21. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, Kroiss M, Johanssen S, et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(2):349–56. DOI: 10.1530/EJE-09-0804
22. Kroiss M, Deutschbein T, Schlötelburg W, Ronchi CL, Neu B, et al. Salvage Treatment of Adrenocortical Carcinoma with Trofosfamide. *Horm Cancer*. 2016;7(3):211–8. DOI: 10.1007/s12672-016-0260-7

23. Бяхова М.М., Воронкова И.А., Кривошеев А.В. Молекулярно-генетические характеристики аденокортикального рака. *РМЖ*. 2017;25(22):1651–3. eLIBRARY ID: 32244018
23. Byakhova M.M., Voronkova I.A., Krivosheev A.B. Molecular and genetic characteristics of adrenocortical cancer. *RMJ*. 2017;25(22):1651–3. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32244018
24. Lerario AM, Worden FP, Ramm CA, Hesselstine EA, Hasseltine EA, et al. The combination of insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) antibody cixutumumab and mitotane as a first-line therapy for patients with recurrent/metastatic adrenocortical carcinoma: a multi-institutional NCI-sponsored trial. *Horm Cancer*. 2014;5(4):232–9. DOI: 10.1007/s12672-014-0182-1
24. Lerario AM, Worden FP, Ramm CA, Hesselstine EA, Hasseltine EA, et al. The combination of insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) antibody cixutumumab and mitotane as a first-line therapy for patients with recurrent/metastatic adrenocortical carcinoma: a multi-institutional NCI-sponsored trial. *Horm Cancer*. 2014;5(4):232–9. DOI: 10.1007/s12672-014-0182-1
25. Haluska P, Worden F, Olmos D, Yin D, Schteingart D, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;65(4):765–73. DOI: 10.1007/s00280-009-1083-9
25. Haluska P, Worden F, Olmos D, Yin D, Schteingart D, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;65(4):765–73. DOI: 10.1007/s00280-009-1083-9
26. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):426–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70081-1
26. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):426–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70081-1
27. Altieri B, Ronchi CL, Kroiss M, Fassnacht M. Next-generation therapies for adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(3):101434. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101434
27. Altieri B, Ronchi CL, Kroiss M, Fassnacht M. Next-generation therapies for adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(3):101434. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101434
28. De Martino MC, Feelders RA, Pivonello C, Simeoli C, Papa F, et al. The role of mTOR pathway as target for treatment in adrenocortical cancer. *Endocr Connect*. 2019;8(9):R144–56. DOI: 10.1530/EC-19-0224
28. De Martino MC, Feelders RA, Pivonello C, Simeoli C, Papa F, et al. The role of mTOR pathway as target for treatment in adrenocortical cancer. *Endocr Connect*. 2019;8(9):R144–56. DOI: 10.1530/EC-19-0224
29. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, Hodis E, Jacobus S, et al. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. *Cancer Discov*. 2014;4(5):546–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0353
29. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, Hodis E, Jacobus S, et al. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. *Cancer Discov*. 2014;4(5):546–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0353
30. Poli G, Cantini G, Armignacco R, Fucci R, Santi R, et al. Metformin as a new anti-cancer drug in adrenocortical carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(31):49636–48. DOI: 10.18632/oncotarget.10421
30. Poli G, Cantini G, Armignacco R, Fucci R, Santi R, et al. Metformin as a new anti-cancer drug in adrenocortical carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(31):49636–48. DOI: 10.18632/oncotarget.10421
31. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp NP, Lankheet N, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3495–503. DOI: 10.1210/jc.2012-1419
31. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp NP, Lankheet N, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3495–503. DOI: 10.1210/jc.2012-1419
32. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, Wilkerson J, Venkatesan AM, et al. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1291–7. DOI: 10.1210/jc.2013-2298
32. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, Wilkerson J, Venkatesan AM, et al. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1291–7. DOI: 10.1210/jc.2013-2298
33. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, Germano A, Ardito A, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):451–8. DOI: 10.1530/EJE-11-0918
33. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, Germano A, Ardito A, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):451–8. DOI: 10.1530/EJE-11-0918
34. Cosentini D, Grisanti S, Dalla Volta A, Laganà M, Fiorentini C, et al. Immunotherapy failure in adrenocortical cancer: where next? *Endocr Connect*. 2018;7(12):E5–8. DOI: 10.1530/EC-18-0398
34. Cosentini D, Grisanti S, Dalla Volta A, Laganà M, Fiorentini C, et al. Immunotherapy failure in adrenocortical cancer: where next? *Endocr Connect*. 2018;7(12):E5–8. DOI: 10.1530/EC-18-0398
35. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, Wong DJ, Bauer S, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6:111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9
35. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, Wong DJ, Bauer S, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6:111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9
36. Habra MA, Stephen B, Campbell M, Hess K, Tapia C, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):253. DOI: 10.1186/s40425-019-0722-x
36. Habra MA, Stephen B, Campbell M, Hess K, Tapia C, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):253. DOI: 10.1186/s40425-019-0722-x

37. Raj N, Zheng Y, Kelly V, Katz SS, Chou J, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):71–80. DOI: 10.1200/JCO.19.01586
38. Carneiro BA, Konda B, Costa RB, Costa RLB, Sagar V, et al. Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):6193–200. DOI: 10.1210/jc.2019-00600
39. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell.* 2016;29(5):723–36. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.002
40. Assié G, Letouze E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46(6):607–12. DOI: 10.1038/ng.2953
37. Raj N, Zheng Y, Kelly V, Katz SS, Chou J, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):71–80. DOI: 10.1200/JCO.19.01586
38. Carneiro BA, Konda B, Costa RB, Costa RLB, Sagar V, et al. Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):6193–200. DOI: 10.1210/jc.2019-00600
39. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell.* 2016;29(5):723–36. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.002
40. Assié G, Letouze E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46(6):607–12. DOI: 10.1038/ng.2953

Информация об авторах

Фогт Сергей Николаевич, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, s_fogt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>.

Калугина Валентина Викторовна, аспирант кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, KaluginaVaV@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>.

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, natvorokh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>

Кузнецова Алла Васильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, all-kuznetsova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>

Серебрякова Инна Павловна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, serebryakova1972@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8534-6948>

Вклад авторов

С.Н. Фогт — анализ и обобщение данных литературы, написание статьи;

В.В. Калугина — оформление рукописи, анализ и обобщение данных литературы;

Н.В. Ворохобина — окончательное утверждение версии для публикации;

А.В. Кузнецова, И.П. Серебрякова — анализ и обобщение данных литературы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Sergei N. Fogt, Cand. Sci. (Med.), assistant of V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, s_fogt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>.

Valentina V. Kalugina, PhD student, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, KaluginaVaV@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>.

Natalia V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, natvorokh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>

Alla V. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, all-kuznetsova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>.

Inna P. Serebryakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, serebryakova1972@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8534-6948>

Authors contribution

S.N. Fogt — review and systematization of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

V.V. Kalugina — the design of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

N.V. Vorokhobina — final approval of the article for publication;

A.V. Kuznetsova, I.P. Serebryakova — review of publications on the topic of the article;

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 15.12.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 13.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 13.01.2022

Клинический случай

УДК 616.4

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-162-167>

Современные подходы к ведению гендерной дисфории с позиции эндокринолога: клиническое наблюдение

Волкова Н. И., Давиденко И. Ю., Дегтярева Ю. С.

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

Автор, ответственный за переписку: Давиденко Илья Юрьевич, Davidenko.iu@gmail.com

Аннотация. Оказание медицинской помощи по коррекции пола людям с гендерной дисфорией — сложная мультидисциплинарная задача, успех в решении которой определяется тесным сотрудничеством специалистов, квалифицированных в вопросах помощи таким пациентам, таких как психиатр, эндокринолог и хирург. Помимо диагностического обследования пациентам с гендерной дисфорией требуется психотерапия или психологическое консультирование, заместительная гормональная терапия и, при необходимости, хирургическая коррекция пола. Перед назначением гормональной терапии необходимо убедиться, что пациент соответствует критериям диагноза гендерной дисфории, быть уверенным, что желание пациента изменить пол оправдано, все последствия терапии, включая возможные физические изменения и сроки их возникновения, разъяснены. Хирургические вмешательства на гениталиях возможны только после как минимум одного года гормонотерапии и жизни в роли выбранного гендера. Разработанные на сегодняшний день алгоритмы медицинской помощи для лиц с гендерной дисфорией детально описывают механизм коррекции пола, вклад различных специалистов в данный процесс, а также возможные риски и методы их предотвращения. Только тщательное соблюдение этапов диагностики и лечения без нарушения их последовательности может привести к успешному достижению конечного результата. В то время как любые отступления от алгоритмов ввиду объективных и субъективных причин влекут за собой серьезные жизнеугрожающие последствия, что наглядно продемонстрировано в клинических случаях, представленных в данной статье.

Ключевые слова: гендерная дисфория, гормональная терапия, клинический случай

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ковалев А. И. Клинические особенности сочетания агорафобии и психических расстройств непереносимости уровня (литературный обзор). *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):162-167. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-162-167.

Modern approaches to the management of gender dysphoria from endocrinologist's viewpoint: clinical case

N. I. Volkova, I. Yu. Davidenko, Yu. S. Degtyareva

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

Corresponding author: Ilya Yu. Davidenko, Davidenko.iu@gmail.com

Abstract. Providing medical care to people with gender dysphoria is a complex multidisciplinary task, the success of which is determined by the close cooperation of specialists qualified in helping such patients, such as a psychiatrist, endocrinologist, and surgeon. In addition to diagnostic testing, patients with gender dysphoria require psychotherapy or psychological counseling, hormone replacement therapy, and, if necessary, gender confirmation surgery. Before prescribing hormone therapy, it is necessary to make sure that the patient meets the criteria for the diagnosis of gender dysphoria, to be sure that the patient's desire to change gender is justified, all the consequences of therapy, including possible physical changes and the timing of their occurrence, are explained. Genital reconstruction procedures are possible only after at least one year of hormone therapy and life in the role of the chosen gender. The algorithms of medical care for persons with gender dysphoria developed to date describe in detail the mechanism of gender reassignment, the contribution of various specialists to this process, as well as possible risks and methods for their prevention. Only careful observance of the stages of diagnosis and treatment without violating their sequence can lead to the successful achievement of the result. While any deviations from the algorithms, due to objective and subjective reasons, entail serious life-threatening consequences, which is clearly demonstrated in the clinical cases presented in this article.

Keywords: gender dysphoria, transgender, hormone therapy, case report

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Volkova N. I., Davidenko I. Yu., Degtyareva Yu. S. Modern approaches to the management of gender dysphoria from endocrinologist's viewpoint: clinical case. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):162-167. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-162-167.

Введение

В настоящее время мировое сообщество всё больше внимания уделяет проблеме дискомфорта и страданий мужчин и женщин в связи с принудительным соответствием половому диморфизму. Еще в 1979 г., когда была основана Всемирная профессиональная ассоциация трансгендерного здравоохранения (WPATH), опубликованы первые Стандарты медицинской помощи для лиц с гендерной дисфорией/гендерным несоответствием [1]. В последующие годы терминология и её применение регулярно менялись, и на сегодняшний день система классификации Американской психиатрической ассоциации закрепила термин «гендерная дисфория» в диагнозе лиц, неудовлетворённых назначенным им полом. Более того, в МКБ-11, которая вступила в силу в 2022 г., Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила использовать термин «гендерное несоответствие» [2]. Таким образом, в современном медицинском сообществе при описании проблемы гендерной дисфории используются следующие термины:

- «трансгендер» – обобщающий термин для лиц, чьё поведение или самовыражение не соответствует их полу при рождении;
- «гендерная дисфория» (ГД) – дискомфорт, обусловленный расхождением между полом при рождении и половой идентичностью индивидуума;
- «трансгендерный мужчина» (FtM) – биологически человек женского пола, который идентифицирует себя с мужским полом и хочет быть мужчиной;
- «трансгендерная женщина» (MtF) – биологически человек мужского пола, который идентифицирует себя с женским полом и хочет быть женщиной;
- «коррекция пола» – медикаментозное и/или хирургическое лечение для адаптации своего тела к гендерной идентичности;
- «переход» – период времени, требуемый для изменения физического облика, социальной роли и документов на противоположные относительно биологического пола [3].

В Российской Федерации с 2018 г. действует регламент, согласно которому человек, желающий пройти процедуру коррекции пола, должен получить заключение комиссии, состоящей из психиатра, медицинского психолога и сексолога, подтверждающее диагноз «гендерная дисфория», в результате чего предоставляется возможность поменять документы и провести медицинскую коррекцию пола (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.10.2017 № 850н «Об утверждении формы и порядка выдачи медицинской организацией документа об изменении пола», зарегистрирован 19.01.2018 № 49695). Следует отметить, что все процедуры медицинской коррекции пола оплачиваются исключительно из собственных средств пациентов, что, на наш взгляд, не совсем справедливо.

К наиболее сложным задачам при помощи людям с гендерной дисфорией относится коррекция пола, которая, безусловно, является мультидисциплинарной, и успех её решения зависит от эффективного сотрудничества специалистов, квалифицированных в вопросах помощи данным пациентам, таких как врач-психиатр, врач-эндокринолог и врач-хирург. Так, помимо непосредственно диагностического обследования, пациентам потребуется психотерапия или психологическое консультирование, заместительная

гормональная терапия и в ряде случаев – хирургическая смена пола. Учитывая то, что под маской гендерной дисфории могут скрываться иные состояния, схожие с ней по симптоматике, большинство клинических рекомендаций профессиональных сообществ, включая WPATH и Эндокринологическое общество (ES), указывают на необходимость выставления диагноза только специалистом по психическому здоровью, обладающим высоким уровнем компетенции в использовании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5 и МКБ), и настаивают в проведении дифференциальной диагностики гендерной дисфории/гендерной неконформности с другими состояниями, имеющими схожие клинические проявления [1,3].

Если говорить об этапах коррекции пола, то первым и наиболее значимым является подтверждение диагноза гендерной дисфории врачом-психиатром. От корректности данного этапа во многом зависит успешность всего процесса коррекции пола. И только на втором этапе пациент может быть направлен к врачу-эндокринологу для проведения гормональной терапии, целью которой является снижение уровня эндогенных гормонов для ослабления клинических проявлений вторичных половых признаков текущего биологического пола, а также замещение экзогенными гормонами желаемого пола [3].

Схемы терапии FtM-трансгендеров для стимуляции маскулинизации основаны на принципах гормонального лечения мужчин с гипогонадизмом и могут включать в себя применение парентеральных и трансдермальных препаратов тестостерона [4]. При этом ожидаемые клинические изменения появляются спустя некоторое время. Так, в первые 6 месяцев терапии может отмечаться прекращение менструаций, усиление роста волос в андрогензависимых областях, увеличение либидо, появление акне и увеличение мышечной массы. В то время как изменение тембра голоса, клиторомегалия, а в некоторых случаях и облысение волосистой части головы могут появляться ближе к концу первого года терапии [4].

Режим лечения MtF-трансгендеров более сложен, поскольку для подавления уровня тестостерона наряду с физиологическими дозами эстрогенов, которые принимаются орально или трансдермально, может потребоваться применение прогестинов, агонистов GnRH и спиронолактона ввиду их выраженной антиандрогенной активности [5]. Клинические изменения, возникающие в первый год терапии, включают в себя уменьшение роста волос на теле и лице, снижение либидо, уменьшение числа спонтанных эрекций и перераспределение жировой массы [5]. В течение второго года после начала гормонотерапии начинается рост и развитие молочных желез, однако следует учитывать, что данные изменения носят индивидуальные характер [6,7].

Важно помнить, что в процессе гормональной терапии трансгендеры зачастую имеют завышенные ожидания относительно клинических изменений и скорости их развития, в результате чего стремятся усилить их посредством нарушения режима приёма гормональных препаратов. Такой подход может приводить к развитию серьёзных неблагоприятных последствий, предотвращение которых также является важной задачей врача-эндокринолога. Среди возможных рисков гормональной терапии следует выделить

тромбоэмболическую болезнь, макропролактинему, рак груди, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и желчекаменную болезнь при терапии эстрогенами. В то же время при лечении тестостероном могут возникать эритроцитоз, тяжелая дисфункция печени, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, артериальная гипертензия, рак груди или матки.

С целью предотвращения неблагоприятных последствий необходимо проводить регулярный контроль веса и артериального давления, клинических изменений и потенциальных неблагоприятных последствий в ответ на лечение, а также лабораторный мониторинг уровня половых стероидных гормонов каждые 3 месяца в течение первого года терапии, а затем один или два раза в год [3].

Стандартный план мониторинга FtM-трансгендеров включает в себя наблюдение пациента каждые 3 месяца в первый год терапии и затем 1–2 раза в год для оценки вирилизации и предотвращения нежелательных явлений. К основным лабораторным показателям, подлежащим контролю, относятся общий тестостерон, который следует оценивать каждые 3 месяца до достижения мужской нормы (400–700 нг/дл), гематокрит и гемоглобин, которые определяют до начала терапии, а далее каждые 3 месяца в течение года. Также при каждом визите необходимо оценивать артериальное давление, вес и липидный профиль. Другими словами, основными вопросами мониторинга являются поддержание уровня общего тестостерона в физиологическом диапазоне для мужчин и предотвращение нежелательных явлений, таких как эритроцитоз, синдром апноэ во сне, чрезмерный набор веса, артериальная гипертензия, а также нарушения липидного обмена [3].

Наблюдение MtF-трансгендеров проводится каждые 3 месяца в течение первого года гормонотерапии, а затем 1–2 раза в год для оценки феминизации и предотвращения нежелательных явлений. Поскольку передозировка эстрогенами ввиду значительного их повышения в плазме крови может привести к резкому увеличению риска тромбоэмболии, дисфункции печени и развитию артериальной гипертензии, уровень эстрадиола не должен превышать значения, характерные для молодых женщин (100–200 пг/мл). Среди прочих показателей отдельное внимание следует уделить общему тестостерону, значения которого не должны превышать 50 нг/дл, и электролитам сыворотки крови, в частности калия при приеме спиронолактона, которые необходимо оценивать 1 раз в 3 месяца на протяжении первого года терапии [3]. Для своевременного выявления возможных осложнений проводится исследование минеральной плотности костей при высоком риске остеопоротических переломов, скрининг на онкологические заболевания и на тромбофилию у пациентов с отягощенным анамнезом или наследственностью [8].

Следует отметить, что до 20% случаев MtF-трансгендеров могут повышаться уровни пролактина, что, вероятно, связано с ростом лактотрофных клеток гипофиза и, как результат, увеличением передней доли [9]. В то же время часть пациентов может принимать психотропные препараты, которые в свою очередь также могут влиять на уровень пролактина [10].

Последним и наиболее важным этапом в лечении является хирургическое вмешательство. Следует сказать, что трансгендеры не всегда выбирают это лечение, и в ряде

случаев могут успешно жить в предпочитаемой им гендерной роли без хирургического вмешательства на половых органах. На сегодняшний день существует три категории операций по подтверждению пола для трансгендеров MtF: феминизация лица для придания более женственных черт, увеличение груди и реконструкция гениталий, которые включают двустороннюю орхиэктомию, пенэктомию и вагинопластику. Для FtM пациентов варианты хирургического лечения включают операцию по уменьшению груди, овариэктомию, гистерэктомию и/или вагинэктомию, фаллопластику и метоидиопластику. В связи с высокой инвазивностью и необратимостью генитальные операции должны проводиться только после гормонотерапии и жизни в предпочитаемой пациентом гендерной роли в течение как минимум одного года. Важно также убедиться, что гендерная дисфория имеет стойкий характер, что пациент способен принимать взвешенные решения и все сопутствующие медицинские и психические проблемы компенсированы [1]. Согласно данным литературы, случаи послеоперационного разочарования у пациентов наиболее часто спровоцированы наличием сопутствующей психиатрической патологии, а также отсутствием поддержки окружающих. Поэтому очень важно постараться избежать завышенных ожиданий у пациента и своевременно оценить потенциальные психологические и социальные риски от неудачного медицинского вмешательства путём предоставления полной информации о возможностях и ограничениях различных вариантов лечения [3].

Таким образом, разработанные на сегодняшний день алгоритмы медицинской помощи для лиц с гендерной дисфорией детально описывают механизм коррекции пола, вклад различных специалистов в данный процесс, а также возможные риски и методы их предотвращения. Только тщательное их соблюдение без нарушения этапности может привести к успешному достижению конечного результата. В то время как любые отступления от данных алгоритмов ввиду объективных и субъективных причин влекут за собой серьёзные жизнеугрожающие последствия.

Описание клинических случаев

Клинический случай 1. Пациент MtF П., 25 лет, обратился с целью проведения гормональной терапии для коррекции пола. Следует отметить, что на консультации присутствовала мама больного, которая активно его поддерживала и участвовала в обсуждении анамнеза, а также плана лечения.

Анамнез пациента. Психические заболевания в роду отрицает. Пациент MtF – единственный ребенок в семье, по характеру был необщительным, спокойным, послушным. После полового созревания либидо было снижено, к девушкам особого интереса не проявлял. В возрасте 15 лет появился дискомфорт от ношения мужской одежды. Половая жизнь появилась с 19 лет. Дискомфорт от неприятия своего пола стал нарастать. В 21 год начал искать информацию об этой теме в сети «Интернет». Появилось стойкое желание сменить свой пол на женский. В 23 года обратился к психиатру, который в течение года проводил дифференциальную диагностику гендерной дисфории с другими состояниями, имеющими схожие клинические проявления. В результате решением врачебной комиссии было вынесено заключение: «На основании анамнеза, динамического

наблюдения, объективного психического статуса выявляется нарушение половой идентификации в виде Транссексуализма (F64.0), данных за эндогенный процесс не обнаружено. Противопоказаний по психическому статусу к хирургической коррекции пола и паспортной смене пола нет». Также пациент MtF был направлен к эндокринологу для проведения гормональной терапии. В 24 года был назначен Андрикур 25 мг в сутки и Эстрожель 0,6 мг/г в сутки, которые пациент получал в течение 6 месяцев. На фоне проводимой терапии желаемого эффекта получено не было, а также сохранялись уровни общего тестостерона (33 нмоль/л) и эстрадиола (16,8 пг/мл), характерные для мужского пола, в связи с чем пациент начал искать в сети «Интернет» альтернативные методы коррекции пола. Ввиду отсутствия ожидаемых результатов больной вновь обратился к эндокринологу.

При объективном осмотре отмечались телосложение по мужскому типу, избыточная масса тела (рост – 172 см, вес – 84 кг, индекс массы тела – 28 кг/м²). В лёгких дыхании везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 120/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 74 уд./мин. Объём яичек составлял менее 10 мл. Также пациент сообщил о снижении либидо и уменьшении спонтанных эрекции. С учётом отсутствия выраженных специфических эффектов коррекции пола проводимая гормональная терапия была скорректирована. Так, доза Андрикура была увеличена до 50 мг в сутки, а Эстрожель заменён на Прогинову 4 мг в сутки. Следует отметить, что перед коррекцией гормональной терапии пациентки MtF впервые были оценены риски развития осложнений данного лечения. Были определены факторы риска тромбоэмболической болезни, среди которых выявлен только повышенный ИМТ. Кроме того, выявлен целевой уровень пролактина, а также нормальные показатели АЛТ и АСТ. Согласно алгоритмам медицинской помощи для лиц с гендерной дисфорией был разработан план наблюдения пациента MtF, который включал визиты каждые 3 месяца в течение 1 года для оценки эффективности и безопасности гормональной терапии.

Спустя 3 месяца на плановом осмотре отмечалось незначительное перераспределение жировой массы и рост груди. Остальные объективные данные оставались без изменений. Со слов пациента MtF, сохранялось снижение либидо и уменьшение спонтанных эрекции. По данным лабораторного обследования, было выявлено снижение уровня общего тестостерона (0,73 нмоль/л). Также отмечалось повышение уровня эстрадиола (87,4 пг/мл), однако значения не входили в целевой диапазон для трансгендерных женщин (100–200 пг/мл), в связи с чем доза Прогиновы была увеличена до 6 мг в сутки.

При следующем осмотре спустя ещё 3 месяца обращало на себя внимание выраженное перераспределение жировой массы, продолжился незначительный рост груди. Также отмечалось некоторое снижение мышечной массы и маслянистости кожи. Пациент MtF сообщил об отсутствии либидо и спонтанных эрекции. По данным лабораторного обследования, был выявлен такой же сниженный уровень общего тестостерона (0,86 нмоль/л). Также отмечалось достижение целевых значений эстрадиола (103,2 пг/мл). Однако пациент был недоволен имеющимся результатом, хотел более быстрого развития эффектов гормональной

терапии и настаивал на увеличении дозировки препаратов. Следует отметить, что больной уже получал Андрикур и Прогинову в максимально допустимых дозах. Пациенту MtF крайне подробно была описана данная информация, а также возможные риски увеличения дозировок гормональных препаратов.

На следующий осмотр спустя 3 месяца пациент не явился. Через полгода на приём обратилась мама пациента MtF с медицинской документацией сына. Выяснилось, что ввиду недовольства имеющимся результатом пациент MtF самостоятельно начал корректировать гормональную терапию, основываясь на данных, полученных в сети «Интернет». Так, был начат приём препаратов без контроля уровня гормонов. Спустя 2 месяца у пациента MtF случился тромбоз глубоких вен, в связи с чем он прекратил лечение. Со слов матери от дальнейшей терапии больной отказывается ввиду страха за свое состояние после перенесенного тромбоза глубоких вен, несмотря на сохраняющийся дискомфорт от непринятия своего пола.

Клинический случай 2. Пациентка FtM П., 23 года, обратилась с целью проведения гормональной терапии для коррекции пола.

Анамнез пациента. Психические заболевания в роду отрицает. Пациентка FtM была единственным ребенком в семье, по характеру – спокойная, послушная, умеренно общительная. С детства больше времени проводила в компании мальчиков. В момент полового созревания чувствовала себя крайне дискомфортно, отмечала непринятие начала менструального цикла. С 16 лет стала носить мужскую одежду, надевала корсет, чтобы спрятать грудь. Половой жизнью не живёт. Дискомфорт от непринятия своего пола стал нарастать, появилось стойкое желание сменить свой пол на мужской, и в 21 год она обратилась к психиатру. После проведения дифференциальной диагностики гендерной дисфории была проведена врачебная комиссия, которая вынесла заключение: «На основании анамнеза, динамического наблюдения, объективного психического статуса выявляется нарушение половой идентификации в виде Транссексуализма (F64.0), данных за эндогенный процесс не обнаружено. Противопоказаний по психическому статусу к хирургической коррекции пола и паспортной смене пола нет». Пациентка FtM самостоятельно начала гормональную терапию Небидо 1000 мг 1 раз в 3 месяца. Спустя 3 месяца в возрасте 22 лет без оценки эффективности проводимой терапии эндокринологом и психиатром была выполнена мастэктомия с формированием мужской груди. Ввиду особенностей фармакодинамического действия Небидо, в частности постепенного снижения клинического эффекта тестостерона после инъекции, пациентка FtM обратилась к эндокринологу для коррекции гормональной терапии.

При объективном осмотре отмечались телосложение по мужскому типу, избыточная масса тела (рост – 173 см, вес – 62 кг, индекс массы тела – 20,7 кг/м²). В лёгких дыхании везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 105/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений – 68 уд./мин. На лице отмечаются единичные акне и рост волос. На грудной клетке шрамы от проведённой мастэктомии. Со слов пациентки FtM, менструальный цикл отсутствует в течение 2-х лет. Для оценки рисков проводимой терапии были определены АЛТ,

АСТ и гематокрит, которые оказались в пределах нормы. Пациентке FtM назначен Андрогель 1% 5г в сутки. Кроме того, был разработан план наблюдения пациента, который включал визиты каждые 3 месяца в течение 1 года для оценки эффективности и безопасности гормональной терапии.

Спустя 3 месяца на плановом осмотре объективные данные оставались без изменений. По данным лабораторного обследования, был выявлен низкий для трансгендерных мужчин уровень общего тестостерона (0,73 нг/мл) и повышенный уровень эстрадиола (126 пг/мл). Несмотря на это, терапия в прежней дозе была продолжена. В то же время показатели липидного обмена, АЛТ, АСТ и гематокрит находились в пределах целевых значений.

При следующем осмотре спустя еще 3 месяца появилось огрубение голоса. В то же время, согласно результатам лабораторного обследования, отмечалось увеличение уровня общего тестостерона (4,13 нг/мл), тогда как уровень эстрадиола (42 пг/мл) вошёл в целевой диапазон для трансгендерных мужчин. Проводимая гормональная терапия была продолжена без изменений.

На следующем осмотре через 3 месяца пациентка FtM отмечал значительную динамику состояния. В частности, появились рост волос на теле и усиление мышечной массы, несмотря на схожие уровни общего тестостерона (4,43 нг/мл) и эстрадиола (47 пг/мл). Показатели липидного обмена, АЛТ, АСТ и гематокрит сохранялись в пределах целевых значений.

При следующем осмотре спустя 1 год после начала терапии Андрогелем к клиническим эффектам добавилось перераспределение жира. Пациентка FtM отмечала отличное самочувствие и сообщила, что поменяла пол в паспорте. По данным лабораторного обследования, отмечалось увеличение уровня общего тестостерона (6,77 нг/мл) и прежний уровень эстрадиола (43 пг/мл).

С учётом положительного эффекта от проводимой гормональной терапии, комфорта от пребывания в гендерной идентичности была рекомендована хирургическая коррекция пола. На фоне продолжающейся гормональной терапии была выполнена гистерэктомия и овариэктомия, также запланировано проведение реконструкции фиксированной части уретры совместно с фаллопластикой.

Обсуждение

На примере данных клинических случаев мы хотели продемонстрировать, какие различные результаты гормональной терапии могут быть достигнуты в зависимости от соблюдения или несоблюдения разработанных алгоритмов медицинской помощи для лиц с гендерной дисфорией. Так, в клиническом случае №1 пациент получал адекватную гормональную терапию в максимально допустимых дозах, на фоне чего отмечалась положительная динамика. Более того, перед началом лечения были оценены риски развития осложнений, а разработанный план наблюдения позволял контролировать как клинический эффект терапии, так и возможные побочные действия, что обсуждалось на каждом осмотре. Однако ввиду особенностей пациента, его сформированного мнения о возможных результатах лечения, полученных из сети «Интернет», больной принял решение о самостоятельной коррекции гормональной терапии. Как результат, у

пациента развился тромбоз глубоких вен, в связи с чем прием всех препаратов был прекращён, и, как следствие, достигнутые показатели были утрачены, несмотря на сохраняющийся дискомфорт от непринятия своего пола. Таким образом, отступление от алгоритмов медицинской помощи для лиц с гендерной дисфорией ввиду объективных и субъективных причин привело к серьёзным жизнеугрожающим последствиям.

В то же время, в клиническом случае №2, несмотря на несвоевременно выполненную мастэктомию ввиду отсутствия оценки эффективности проводимого лечения и короткий срок от начала введения препарата, в целом пациентке была назначена адекватная гормональная терапия и разработан план наблюдения, который полностью соблюдался. В результате чего были достигнуты клинические и лабораторные изменения пола на желаемый, комфорт от пребывания в своей гендерной идентичности, и, как следствие, была успешно выполнена гистерэктомия и овариэктомия, запланирована дальнейшая хирургическая коррекция пола. Таким образом, соблюдение алгоритмов медицинской помощи для лиц с гендерной дисфорией позволило пациентке получить желаемый результат лечения без значительных осложнений. Однако таким пациентам требуется обязательное динамическое наблюдение.

Заключение

Коррекция пола, безусловно, является сложной задачей, успех решения которой во многом зависит от мультидисциплинарной команды, состоящей исключительно из квалифицированных специалистов, компетентных в вопросах гендерной дисфории. Перед назначением гормональной терапии эндокринологу необходимо убедиться, что пациент соответствует критериям диагноза гендерной дисфории, быть уверенным, что желание пациента изменить пол оправдано, все последствия терапии, включая возможные физические изменения и сроки их возникновения, разъяснены.

Гормональная терапия FtM-трансгендеров основывается на принципах лечения мужчин с гипогонадизмом. В то время как эндокринная терапия MtF-трансгендеров включает в себя помимо эстрогенов ещё и препараты с антиандрогенным действием, такие как прогестины, агонисты GnRH, спиронолактон и ципротерона ацетат. Кроме того, необходимо проводить регулярный клинический контроль физических изменений и потенциальных неблагоприятных последствий в ответ на гормональную терапию. И только после достижения клинического и лабораторного эффекта, а также комфорта от пребывания в своей гендерной идентичности можно переходить к этапу хирургической коррекции пола.

Таким образом, разработанные на сегодняшний день алгоритмы медицинской помощи для лиц с гендерной дисфорией детально описывают механизм коррекции пола, вклад различных специалистов в данный процесс, а также возможные риски и методы их предотвращения. Только тщательное их соблюдение без нарушения последовательности этапов может привести к успешному достижению конечного результата. В то время как любые отступления от данных алгоритмов ввиду объективных и субъективных причин влекут за собой серьёзные жизнеугрожающие последствия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The World Professional Association for Transgender Health (WPATH). Standards of Care [Internet]. WPATH; 2017. Available from: <https://www.wpath.org/publications/soc/>. Accessed on 29 Apr 2022
2. World Health Organization (WHO). *New International Classification of Diseases* [Internet]. Available from: <https://icd.who.int/>. Accessed on 29 Apr 2022
3. Hembree W, Cohen-Kettenis P, Gooren L, Hannema S, Meyer W, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *Endocrine Practice*. 2017;23(12):1437-1437. DOI: 10.4158/1934-2403-23.12.1437
4. Bhasin S, Cunningham G, Hayes F, Matsumoto A., Snyder P., et al. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(6):1995-2010. DOI: 10.1210/jc.2005-2847.
5. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink D, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocr Rev*. 2018;40(1):97-117. DOI:10.1210/er.2018-00011
6. Gooren L, Giltay E, Bunck M. Long-Term Treatment of Transsexuals with Cross-Sex Hormones: Extensive Personal Experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(1):19-25. DOI: 10.1210/jc.2007-1809
7. Lapauw B, Taes Y, Simoens S., Van Caenegem E., Weyers S., et al. Body composition, volumetric and areal bone parameters in male-to-female transsexual persons. *Bone*. 2008;43(6):1016-1021. DOI: 10.1016/j.bone.2008.09.001
8. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(7):1059-1071. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02981.x
9. Cunha F, Domenice S, Câmara V, Sircili M., Gooren L., et al. Diagnosis of prolactinoma in two male-to-female transsexual subjects following high-dose cross-sex hormone therapy. *Andrologia*. 2014;47(6):680-684. doi: 10.1111/and.12317
10. Gooren L, Giltay E, Bunck M. Long-Term Treatment of Transsexuals with Cross-Sex Hormones: Extensive Personal Experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(1):19-25. DOI: 10.1210/jc.2007-1809

Информация об авторах

Наталья Ивановна Волкова, д. м. н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>.

Илья Юрьевич Давиденко, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>.

Юлия Сергеевна Дегтярева, аспирант кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>

Вклад авторов

И. Ю. Давиденко — концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;

Ю. С. Дегтярева — поиск и анализ литературы, написание текста;

Н. И. Волкова — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID:0000-0003-4874-7835.

Ilya Y. Davidenko, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of internal medicine, №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-8690-681X.

Yuliya S. Degtyareva, postgraduate student of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0001-5838-4383.

Authors contribution:

Ilya Y. Davidenko — article concept and design, text writing, editing;

Yuliya S. Degtyareva — literature search and analysis, text writing;

Natalya I. Volkova — conception, editing and final approval of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 04.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 15.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 19.05.2022

Клинический случай
УДК: 616.43-008.64
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-168-171>

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1 типа

Т.А. Киселева¹, Ф.В. Валеева¹, Д.Л. Екимовская¹, М.А. Макаров¹, Р.Т. Хабибуллина²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Городская больница №11, Казань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Александровна Киселева, tattiana@mail.ru

Аннотация. Аутоиммунный полиглангулярный синдром (АПС) 1 типа является редким заболеванием, его распространённость в популяции достоверно неизвестна. В связи с отсутствием хорошей осведомленности врачей о данном заболевании значительно задерживается время постановки диагноза, а также своевременное и должное оказание медицинской помощи. В статье описаны основные клинические проявления АПС 1 типа (АПС-1), в качестве примера приведен клинический случай пациента, у которого отсутствовало одно из самых распространённых и ранних проявлений заболевания (хронический кожно-слизистый кандидоз); имело место позднее выявление синдрома гипокальциемии. Заболеванию сопутствовала полная потеря зрения пациентом вследствие наследственного заболевания сетчатки глаз, что затрудняло взаимодействие врача и пациента на пути к достижению компенсации отдельных компонентов синдрома.

Ключевые слова: аутоиммунный полиглангулярный синдром, первичная надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, сахарный диабет 1 типа, тапеторетинальная абнотрофия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Киселева Т.А., Валеева Ф.В., Екимовская Д.Л., Макаров М.А., Хабибуллина Р.Т. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1 типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):168-171. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-168-171.

Autoimmune polyglandular syndrome type 1

T.A. Kiseleva¹, F.V. Valeeva¹, D.L. Ekimovskaya¹, M.A. Makarov¹, R.T. Habibullina²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² City Hospital №11, Kazan, Russia

Corresponding author: Tatiana A. Kiseleva, tattiana@mail.ru

Abstract. Type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS1) is a rare disease, with an unknown prevalence in the Russian population. Due to the low awareness of doctors, it takes more time to make the accurate diagnosis and provide correct medical care. This article describes classical features of APS1 and a clinical case of a patient, who did not have one of the most common first manifestation of the disease - mucocutaneous candidiasis. Hypocalcemia was detected much later than the first clinical manifestations in the form of generalized seizures occurred. Patient also suffers from tapetoretinal abiotrophy, he completely lost vision in childhood which made it difficult for the doctor and patient to interact in the treatment of the disease.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome, primary adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, type 1 diabetes mellitus, tapetoretinal abiotrophy

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Ekimovskaya D.L., Makarov M.A., Habibullina R.T. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):168-171. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-168-171.

Введение

Аутоиммунный полиглангулярный синдром (АПС) — группа заболеваний, связанных с недостаточностью одновременно двух и более эндокринных желёз вследствие их аутоиммунного поражения. В классификации АПС выделяют три типа с характерными для каждого клиническими компонентами. Для АПС-1 характерна классическая триада: кандидоз кожи и слизистых оболочек (в 80–100% случаев), гипопаратиреоз (в 70–80% случаев), первичная надпочечниковая недостаточность (65–85% случаев). Присутствие двух из трёх вышеперечисленных компонентов является критерием диагноза АПС-1, а в случае наличия родственника первого порядка с установленным диагнозом АПС-1 достаточно одного из

перечисленных признаков. АПС 2 типа характеризуется сочетанием первичной надпочечниковой недостаточности с аутоиммунным поражением щитовидной железы и/или сахарным диабетом (СД) 1 типа. К АПС 3 типа относятся сочетание аутоиммунного поражения щитовидной железы или аутоиммунного СД с другими аутоиммунными заболеваниями кроме первичного поражения надпочечников [1].

АПС-1 является редким моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием вследствие мутации гена AIRE, кодирующего белок «аутоиммунный регулятор». AIRE играет ключевую роль в отрицательной селекции эффекторных Т-лимфоцитов в тимусе, а также в синтезе пула регуляторных Т-лимфоцитов на периферии

[2]. Описано более 100 мутаций данного гена, для российской популяции наиболее характерна так называемая «финская» мутация R257X [3]. Распространённость данного заболевания в популяции достоверно неизвестна. Часто в сочетании с поражением эндокринных желез выявляется также сопутствующая патология неэндокринных органов. К ним относятся: аутоиммунная алопеция, мальабсорбция, пернициозная анемия, аутоиммунный гепатит, витилиго, кератоконъюнктивит, сухой кератит, дисплазия зубной эмали, гипоплазия ногтей, гипо- или аспления. Среди эндокринной патологии кроме основных компонентов может присутствовать СД 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, первичный гипогонадизм [3–6].

Для заболевания в большинстве случаев характерна типичная последовательность проявления основных компонентов: хронический кандидоз (чаще до 2 лет), затем гипопаратиреоз (до 7–9 лет) и надпочечниковая недостаточность (НН, чаще до 12 лет). Неэндокринные проявления предшествуют эндокринным примерно в 75% случаев, кандидоз кожи и слизистых оболочек проявляется в качестве первого симптома примерно у 60% пациентов, мальабсорбция у 10%, а витилиго, алопеция, гепатит и кератопатия примерно у 5%. Слизисто-кожный кандидоз, наиболее распространённое неэндокринное проявление, возникает из-за генетического дефекта, связанного с нарушением функции интерлейкинов 17 типа, оказывающих защитное действие от грибов рода *Candida* на поверхности кожи и слизистых оболочек. Однако в некоторых случаях манифестация кандидоза приходится на более взрослый возраст (диапазон возникновения от 0,1 до 33 лет) [3,7].

Зачастую диагноз АПС-1 выставляется гораздо позже первых клинических проявлений, что требует более тщательной диагностики и настороженности среди врачей различных специальностей. Лечение АПС-1 направлено на компенсацию отдельных компонентов заболевания.

Клинический случай

Пациент Е., 25 лет, был доставлен в стационар бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на общую слабость, тошноту, сухость во рту. При поступлении артериальное давление (АД) 110/60 мм рт. ст., пульс — 108 уд./мин., гликемия — 16 ммоль/л.

Из анамнеза: с 2,5 лет отмечалось нарушение зрения (снижение остроты зрения, нистагм). В 6 лет у пациента впервые возникли генерализованные судороги, установлен диагноз «Эпилепсия», назначена терапия антиконвульсантами. В этом же возрасте пациент полностью потерял зрение после перенесенной травмы, связанной с падением, был установлен диагноз «Катаракта, расходящееся косоглазие, тапеторетинальная абитрофия сетчатки». В возрасте 10 лет при обследовании в ЭНЦ РАМН диагностирован гипопаратиреоз, назначена терапия активными метаболитами витамина Д и препаратами кальция, отменены антиконвульсанты. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация гена AIRE R25X в гомозиготном состоянии. Установлен диагноз «Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа». В возрасте 14 лет в ходе пробы с синактеном-депо выявлена субклиническая надпочечниковая недостаточность,

назначена заместительная гормональная терапия препаратами глюко- и минералокортикоидов. В возрасте 15 лет у пациента манифестировал сахарный диабет 1 типа.

Настоящее ухудшение состояния пациент стал отмечать в течение нескольких дней. Амбулаторно пациенту за один день до госпитализации проводилось лабораторное исследование: калий 5,33 ммоль/л (3,5–5,1), натрий 118,5 ммоль/л (136–145), ренин 491,9 мКМЕ/мл (4,4–46,1).

Сопутствующие заболевания: витилиго, аутоиммунная алопеция, гипоплазия зубной эмали, частичная атрофия зрительного нерва, артифакция, хронический калькулезный холецистит, мочекаменная болезнь, микролиты левой почки, кисты правой почки, водянка левого яичка, варикоцеле левого семенного канатика.

Ранее амбулаторно пациент получал гидрокортизон 5 мг 1 раз в день, флудрокортизон 50 мкг/сут., кальция карбонат + колекальциферол, альфакальцидол 4 мкг/сут., инсулинотерапию, в течение трёх месяцев принимал антидепрессанты. Из предшествующей медицинской документации установлено, что пациент самостоятельно необоснованно изменял дозировки, принимал препараты по своему усмотрению, нерегулярно контролировал уровень гликемии, выборочно следовал рекомендациям врачей.

Объективный осмотр показал общее состояние средней степени тяжести. Больной контактен. Кожные покровы бледной бронзовой окраски. В лёгких дыхание проводится по всем полям. Хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны чистые, ритм правильный. АД 110/60 мм рт.ст., пульс 108 уд./мин. Пациенту назначена инфузионная терапия, инсулин короткого действия подкожно. Через 30 минут гликемия 10,2 ммоль/л, ацетон в моче положительный (++) . Назначено внутривенное введение раствора глюкозы 5% внутривенно (в/в) медленно.

Вскоре отмечалось ухудшение состояния, и пациент был переведён в отделение реанимации. Объективно: состояние тяжёлое. Пациент заторможен. Кожные покровы бледные. Сердечные тоны глухие. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий. Уровень гликемии — 18,4 ммоль/л. В течение ночи состояние сохранялось стабильно тяжёлым, сознание угнетено. Проводилась инфузионная терапия (физиологический раствор, раствор глюкозы 5%), введение инсулина через дозатор (уровень гликемии 11–12,7 ммоль/л). На утро состояние оставалось тяжёлым, сознание угнетено до сопора. В выдыхаемом воздухе умеренно выраженный запах ацетона. Уровень гликемии 8,5 ммоль/л. Проведённое лечение: инсулинотерапия (0,5–3 Ед./час), инфузионная терапия с целью регидратации, восстановление электролитного баланса; антибактериальная терапия, коррекция заместительной гормональной терапии (гидрокортизон 10 мг утром, 5 мг в обед; флудрокортизон 50 мкг утром).

На фоне увеличения дозы глюкокортикоидных препаратов, инфузионной терапии состояние пациента улучшилось, и он был переведён в эндокринологическое отделение для дальнейшего обследования и коррекции терапии.

Окончательный диагноз — «АПС 1 типа: Гипопаратиреоз в стадии медикаментозной компенсации». Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность в стадии субкомпенсации. Сахарный диабет 1 типа. Целевой

уровень HbA1c <8,0%. Диабетический кетоацидоз. Витилиго. Алопеция. Гипоплазия зубной эмали. Тапеторетинальная абитрофия сетчатки обоих глаз. Сопутствующий — «OU (частичная атрофия зрительного нерва). Артифакция. OD (состояние после передней витрэктомии). OS (дислокация ИОЛ). Железодефицитная анемия средней степени. Хронический калькулезный холецистит, вне обострения. Мочекаменная болезнь. Микролиты левой почки. Кисты правой почки. Водянка левого яичка. Варикоцеле левого семенного канатика».

Обсуждение

У пациента в описанном клиническом случае на настоящий момент (25 лет) не выявлен хронический кандидоз, что является наиболее типичным и ранним проявлением АПС-1. Кроме того, при возникновении впервые эпизодов генерализованных судорог, пациенту был выставлен диагноз эпилепсии, в дальнейшем при случайном определении гипокальциемии не был заподозрен гипопаратиреоз. Временной промежуток от момента возникновения первых симптомов до постановки верного клинического диагноза у данного пациента составил 4 года. Лечение проявлений АПС подразумевает пожизненный приём медикаментозных препаратов, требующих коррекции самостоятельно и под контролем

врача. Безусловно, это требует большой ответственности со стороны пациента и — в детском возрасте — его семьи. Немалой сложностью в адаптации к такому режиму у пациента являлась полная потеря зрения в детстве. Вероятнее всего, настоящее ухудшение состояния пациента связано с отсутствием самостоятельной коррекции дозировок глюкокортикоидных препаратов при потребности, отсутствием самоконтроля гликемии и адекватной инсулинотерапии.

Заключение

АПС все чаще встречаются в клинической практике, в связи с чем необходима широкая осведомленность врачей разного профиля о проявлениях данного синдрома, что позволит раньше диагностировать заболевание, подбирать адекватную терапию и улучшать качество жизни пациента. Необходимо неоднократно обучение пациентов распознаванию признаков неадекватной заместительной терапии, самостоятельной коррекции лечения в стрессовых ситуациях, при сопутствующих заболеваниях. Ввиду неспецифических проявлений крайне важно заподозрить декомпенсацию надпочечниковой недостаточности при отсутствии иных причин для ухудшения состояния и незамедлительно начать проводить должную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-1141. DOI: 10.1056/NEJMra1713301.
2. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2016;43:8-15. DOI: 10.1016/j.coi.2016.07.003.
3. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3546-3556. DOI: 10.1210/jc.2017-00139.
4. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2843-50. DOI: 10.1210/jc.2005-2611.
5. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1049-55. DOI: 10.1210/jcem.83.4.4682.
6. Breunig A, Lee MS, Miller BS, Binstadt BA, Anderson MS, Montezuma S. Autoimmune retinopathy in a patient with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(2):153-7. DOI: 10.3109/09273948.2012.754906.
7. Brännström J, Hässler S, Peltonen L, Herrmann B, Winqvist O. Defect internalization and tyrosine kinase activation in Aire deficient antigen presenting cells exposed to *Candida albicans* antigens. *Clin Immunol*. 2006;121(3):265-73. DOI: 10.1016/j.clim.2006.08.005.

REFERENCES

1. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-1141. DOI: 10.1056/NEJMra1713301.
2. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2016;43:8-15. DOI: 10.1016/j.coi.2016.07.003.
3. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3546-3556. DOI: 10.1210/jc.2017-00139.
4. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2843-50. DOI: 10.1210/jc.2005-2611.
5. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1049-55. DOI: 10.1210/jcem.83.4.4682.
6. Breunig A, Lee MS, Miller BS, Binstadt BA, Anderson MS, Montezuma S. Autoimmune retinopathy in a patient with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(2):153-7. DOI: 10.3109/09273948.2012.754906.
7. Brännström J, Hässler S, Peltonen L, Herrmann B, Winqvist O. Defect internalization and tyrosine kinase activation in Aire deficient antigen presenting cells exposed to *Candida albicans* antigens. *Clin Immunol*. 2006;121(3):265-73. DOI: 10.1016/j.clim.2006.08.005.

Информация об авторах

Киселева Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, tattiana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Валеева Фарида Вадутовна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, val_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Екимовская Дина Леонидовна, ординатор кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, dina-ekimovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3649-356X>

Макаров Максим Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени проф. С.С.Зимницкого, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, maks.vfrhjd2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4014-4098>

Хабибуллина Рамзия Талгатовна, зам.главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская больница № 11», Казань, Россия, gb11Kazan@mail.ru

Вклад авторов

Т.А. Киселева — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

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

Д.Л. Екимовская — обзор публикаций по теме статьи;

М.А. Макаров, Р.Т. Хабибуллина — получение и анализ данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Tatiana A. Kiseleva, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, tattiana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), professor, the Head of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, val_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Dina L. Ekimovskaya, clinical resident of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, dina-ekimovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3649-356X>

Maksim A. Makarov, PhD, associate professor of the Department of propaedeutics of internal diseases of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, maks.vfrhjd2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4014-4098>

Ramziya T. Khabibullina, deputy medical director of City Hospital №11, Kazan, Russia, gb11Kazan@mail.ru

Authors contribution:

T.A. Kiseleva — obtaining and analyzing data, writing the text of the manuscript;

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

D.L. Ekimovskaya — review of publications on the topic of the article;

M.A. Makarov, R.T. Khabibullina — data acquisition and analysis.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 21.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 21.01.2022

Оригинальная статья

УДК 612.017.11:616-097:355

https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-172-178

Клиническая значимость изменений экспрессии Toll-подобных рецепторов 2, 4 и 9 типа в формировании синдрома вторичной иммунной дисфункции у военнослужащих

Н. С. Зайцева, Л. П. Сизякина

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

Автор, ответственный за переписку: Зайцева Наталья Сергеевна, n.zaitseva@list.ru

Аннотация. Цель: изучить динамические изменения содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2, 4 и 9 типа у военнослужащих в условиях профессионального стресса. **Материалы и методы:** обследованы 37 военнослужащих (средний возраст — $37,3 \pm 4,8$ лет), участвовавших в спецоперациях (служба в зонах с неблагоприятной оперативной обстановкой продолжительностью 3 мес.), которые были разделены на две группы: в I группу вошли военнослужащие ($n=27$), у которых во время участия в спецоперациях и в течение 6 мес. наблюдения после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой отмечены клинические проявления инфекционного процесса любой этиологии; критерием включения во II группу наблюдения было отсутствие манифестации инфекционного процесса. Фенотипирование моноцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). **Результаты:** у всех обследуемых военнослужащих в течение 6 мес. наблюдения отмечено стойкое значительное снижение содержания моноцитов экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 4 типа и отсутствие изменения содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 9 типа. В группе с манифестацией инфекционного синдрома отмечено достоверное уменьшение числа моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2 типа, максимально выраженное к 6-му месяцу наблюдения. **Выводы:** нарушение процессов антигенного распознавания на уровне структур врожденного иммунитета у военнослужащих в течение полугода после участия в спецоперациях позволяет отнести этих лиц в группу риска развития стойкой иммунной дисфункции.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, стресс, военнослужащие, иммунная дисфункция

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зайцева Н.С., Сизякина Л.П. Клиническая значимость изменений экспрессии Toll-подобных рецепторов 2, 4 и 9 типа в формировании синдрома вторичной иммунной дисфункции у военнослужащих. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):172-178. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-172-178.

Clinical significance of changes in the expression of Toll-like receptors of type 2, 4 and 9 in the formation of secondary immune dysfunction syndrome in military personnel

N. S. Zaitseva, L. P. Sizyakina

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

Corresponding author: Natalya S. Zaitseva, n.zaitseva@list.ru

Abstract. Objective: to study the dynamic changes in the content of monocytes expressing Toll-like receptors of type 2, 4 and 9 in military personnel under occupational stress. **Materials and methods:** 37 servicemen (average age 37.3 ± 4.8 years), who participated in special operations (service in areas with an unfavorable operational situation lasting 3 months) have been examined and divided into two groups: group I included military personnel ($n=27$) who had clinical manifestations of an infectious process of any etiology during participation in special operations and during 6 months of observation after returning from an area with an unfavorable operational situation; the criterion for inclusion in group II of observation was the absence of manifestation of the infectious process. Phenotyping of peripheral blood monocytes was performed by flow cytometry. Statistical data processing was carried out using the STATISTICA 12 software package (StatSoft Inc., USA). **Results:** during 6 months of follow-up, all the examined servicemen had a persistent significant decrease in the content of monocytes expressing Toll-like receptors of type 4 and no change in the content of monocytes expressing Toll-like receptors of type 9. In the group with the manifestation of the infectious syndrome, there was a significant decrease in the number of monocytes expressing Toll-like type 2 receptors, most pronounced by the 6th month of follow-up. **Conclusions:** violation of antigenic recognition processes at the level of innate immunity structures in military personnel within six months after participating in special operations, allows these individuals to be classified as at risk of developing persistent immune dysfunction.

Keywords: innate immunity, stress, military personnel, immune dysfunction

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Zaitseva N. S., Sizyakina L. P. Clinical significance of changes in the expression of Toll-like receptors of type 2, 4 and 9 in the formation of secondary immune dysfunction syndrome in military personnel. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):172-178. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-172-178.

Введение

Взаимодействие между нервной, эндокринной и иммунной системами играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма, и к настоящему времени описаны клеточные и молекулярные основы таких межсистемных связей [1]. Воздействие стрессорных факторов вызывает изменение параметров функциональной активности физиологических систем организма, в том числе различные адаптивные изменения в системе иммунитета. Независимо от природы стресса реакции иммунной системы носят дозозависимый характер: острый стресс оказывает стимулирующее влияние, в то время как хронический стресс приводит к снижению иммунного реагирования и развитию клинически значимых нарушений иммунной защиты [2, 3]. Эти реакции также определяются не только характером стрессорных факторов, но и индивидуальными особенностями организма, в частности, динамической трансформацией активности иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих систему врождённого и адаптивного иммунитета [4, 5].

Изучение структурно-функционального потенциала системы Toll-подобных рецепторов в условиях различных адаптационных реакций представляет значительный интерес и имеет большое клиническое значение как потенциальная мишень для лечебного и профилактического воздействия как при иммуноопосредованной, так и при различной соматической патологии [6]. В настоящее время известно, что именно от состояния сигнальных молекул, в частности Toll-подобных рецепторов, зависит продукция основных цитокинов, регулирование иммунных клеток, выживание и пролиферация в очаге воспаления [7]. Многие экспериментальные и клинические исследования подтверждают центральную роль Toll-подобных рецепторов в развитии тяжёлых инфекционных заболеваний, а Toll-подобные рецепторы 2, 4 и 9 типов рассматривают как потенциально перспективную мишень с точки зрения терапии тяжёлых инфекционных осложнений [8-10]. Снижение экспрессии на моноцитах Toll-подобных рецепторов 2 типа отражает гипореактивность, снижение иммунного ответа на бактериальное повреждение и свидетельствует о неблагоприятном течении генерализованного воспаления, а также негативно сказывается на исходе заболевания [11]. Доказано, что изменения экспрессии Toll-подобных рецепторов 4 типа при инфекционной патологии даже в первые сутки после заражения является прогностическим маркером течения патологического процесса: мощная их активация в ранние сроки после заражения и сохраняющийся повышенный уровень в течение нескольких суток способствуют сдерживанию возбудителя во «входных воротах» инфекции и его эффективной элиминации в кратчайшие сроки [12]. В настоящее время изучена роль Toll-подобных рецепторов 9 типа не только в формировании противoinфекционного ответа на различные вирусные агенты, в частности представителей герпетической группы, но и на

эффективность проводимого терапевтического воздействия при данной патологии [13]. Формирование иммунного ответа на вирус гриппа и введение протогогриппозной вакцины идет также через участие Toll-подобных рецепторов 9 типа [14].

Однако, в настоящее время остаются не до конца изученными трансформации экспрессии Toll-подобных рецепторов при стрессовых реакциях, а имеющиеся данные противоречивы и получены в основном в экспериментах на животных [15, 16].

Цель исследования — изучить динамические изменения содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2, 4 и 9 типа у военнослужащих в условиях профессионального стресса.

Материал и методы

Обследованы 37 военнослужащих (средний возраст — $37,3 \pm 4,8$ лет), участвовавших в спецоперациях (служба в зонах с неблагоприятной оперативной обстановкой продолжительностью 3 мес.). Сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, исследование параметров иммунного статуса осуществляли до участия в спецоперациях, сразу после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой, а также спустя 3 и 6 мес. наблюдения. Обследуемые были разделены на две группы: в I группу вошли военнослужащие ($n=27$), у которых во время участия в спецоперациях и в течение 6 мес. наблюдения после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой отмечены клинические проявления инфекционного процесса любой этиологии; критерием включения во II группу наблюдения было отсутствие манифестации инфекционного процесса.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Забор крови из вены выполнялся строго натощак в отсутствие обострения инфекционных и соматических заболеваний. Фенотипирование моноцитов CD14+CD282+ (TLR2), CD14+CD284+ (TLR4), CD14+CD289+ (TLR9) периферической крови, проводили методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, Beckman Coulter, США) с использованием наборов моноклональных антител с двух и трехцветной меткой производства Beckman Coulter (США). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). Количественные значения параметров представлены в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25 и 75 процентиля) и обозначены как Me [LQ; UQ]. Анализ изменений медиан в группах осуществляли

с помощью теста Манна-Уитни. Средние уровни в группах сравнивались с применением критерия Вилкоксона для связанных выборок. Изменения признавались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Динамическое наблюдение за военнослужащими, анализ жалоб, анамнеза, изучение медицинской документации выявили, что во время участия в спецоперациях и в течение 6 мес. после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой у 73% наблюдаемых диагностирована клиническая манифестация инфекционной патологии различной этиологии и степени тяжести. В течение вышеуказанного периода наблюдения у 11 военнослужащих зарегистрированы клинические проявления острых респираторных заболеваний, при этом у 1 пациента течение осложнилось развитием внегоспитальной пневмонии, что потребовало курса стационарного лечения с применением антибиотиков; 9 человек предъявляли жалобы на рецидивирующие герпетические высыпания различной локализации; у 5 диагностировано обострение очагов хронической инфекции; 2 пациента отмечали учащение стула с повышением температуры тела до субфебрильных значений, не потребовавшее назначения медикаментозной терапии. Вышеописанные изменения в состоянии здоровья военнослужащих явились критерием для выделения их в отдельную группу наблюдения (I). У 10 военнослужащих в течение 6 мес. после участия в спецоперациях отсутствовала клиническая манифестация инфекционной патологии различного генеза, что стало критерием включения их в группу сравнения (II).

Сопоставительный анализ содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2, 4 и 9 типов у военнослужащих с клинической манифестацией инфекционного синдрома, документировал статистически достоверные изменения в динамике наблюдения по сравнению с исходными данными: в течение первого месяца после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой выявлено снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов 4 типа на моноцитах (CD14+CD284+), что сохранялось в течение всего периода наблюдения (6 мес.) с наименьшей величиной показателя на третьем месяце контрольного обследования. Статистически значимые различия в значении показателей касались как относительно, так и абсолютного количества моноцитов периферического кровотока, экспрессирующих на своей поверхности Toll-подобные рецепторы 4 типа. Тенденция к снижению содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2 типа на моноцитах (CD14+CD282+), отмечена в течение всего времени наблюдения у военнослужащих с клинической манифестацией инфекционного синдрома после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой. На 6-м месяце наблюдения эти различия достигли достоверных значений в сравнении с исходным уровнем для абсолютных значений параметра. Количество моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 9 типа на моноцитах (CD14+CD289+), в течение всего времени наблюдения оставалось неизменным. Результаты проведенного динамического наблюдения представлены в табл. 1.

В группе военнослужащих-участников спецопераций без манифестации инфекционного синдрома (II) в течение

Таблица / Table 1

Экспрессия Toll-подобных рецепторов на моноцитах у военнослужащих-участников спецопераций с манифестацией инфекционного синдрома
Expression of Toll-like receptors on monocytes in military personnel participating in special operations with the manifestation of infectious syndrome

Показатель / Parameter	Время относительно участия военнослужащих в спецоперациях / Time, regarding the participation of military personnel in special operations			
	До / Before	1 месяц спустя / 1 month later	3 месяца спустя / 3 months later	6 месяцев спустя / 6 months later
CD14+CD282+, % / CD14+CD282+, %	74[61,9;81,2]	69[60;82,2]	62[55;79]	61[51;72,5]
CD14+CD282+, $\times 10^9/\text{л}$ / CD14+CD282+, $\times 10^9/\text{л}$	1,58[1,1;1,8]	1,3[1,05;1,7]	1,3[0,85;1,5]	0,9[0,7;1,2]*
CD14+CD284+, % / CD14+CD284+, %	30[20;33,5]	12[8,2;21]*	7,4[6,1;13]*	13,5[6;19]*
CD14+CD284+, $\times 10^9/\text{л}$ / CD14+CD284+, $\times 10^9/\text{л}$	0,5[0,3;0,7]	0,06[0,01;0,1]*	0,1[0,08;0,2]*	0,2[0,14;0,3]*
CD14+CD289+, % / CD14+CD289+, %	7,5 [4;9,5]	8[7,5;10]	7[4,8;10]	6,6[5;10,5]
CD14+CD289+, $\times 10^9/\text{л}$ / CD14+CD289+, $\times 10^9/\text{л}$	0,14 [0,1;0,2]	0,18[0,13;0,2]	0,15[0,09;0,2]	0,13[0,1;0,19]

Примечание. * — статистическая значимость различий показателей между группами ($p < 0,05$) рассчитанная с учетом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде Медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

Note. * — the statistical significance of the differences in indicators between the groups ($p < 0.05$) calculated taking into account the Wilkinsons U-test; in the table, the average values are presented as: Median [Lower quartile; Upper quartile].

Таблица / Table 2

Экспрессия Toll-подобных рецепторов на моноцитах у военнослужащих-участников спецопераций без манифестации инфекционного синдрома
Expression of Toll-like receptors on monocytes in military personnel participating in special operations without the manifestation of infectious syndrome

Показатель / Parameter	Время относительно участия военнослужащих в спецоперациях / Time, regarding the participation of military personnel in special operations			
	До / Before	1 месяц спустя / 1 month later	3 месяца спустя / 3 months later	6 месяцев спустя / 6 months later
CD14+CD282+, % / CD14+CD282+, %	73[63;80]	62[58;76]	63[55;77]	63[52;71]
CD14+CD282+, $\times 10^9$ /л / CD14+CD282+, $\times 10^9$ /л	1,4[1,1;1,9]	1,3[1;1,7]	1,3[0,9;1,5]	1,3[0,9;1,6]
CD14+CD284+, % / CD14+CD284+, %	30[19;33]	19,2[10;28]	14[9,6;20]*	13[8;20]*
CD14+CD284+, $\times 10^9$ /л / CD14+CD284+, $\times 10^9$ /л	0,5[0,3;0,8]	0,3[0,1;0,7]	0,2[0,09;0,3]*	0,2[0,1;0,3]*
CD14+CD289+, % / CD14+CD289+, %	7 [4;10]	8[6;10]	6[4;9]	6,5[4;9,2]
CD14+CD289+, $\times 10^9$ /л / CD14+CD289+, $\times 10^9$ /л	0,14 [0,1;0,2]	0,15[0,1;0,21]	0,15[0,09;0,2]	0,13[0,1;0,19]

Примечание. * — статистическая значимость различий показателей между группами ($p < 0,05$) рассчитанная с учетом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде Медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

Note. * — the statistical significance of the differences in indicators between the groups ($p < 0.05$) calculated taking into account the Wilcoxon U-test; in the table, the average values are presented as: Median [Lower quartile; Upper quartile].

6 мес. после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой содержание моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2 и 9 типа периферической крови не отличались. При этом статистически значимое снижение содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 4 типа как в абсолютных, так и в относительных значениях отмечено с 3-го месяца наблюдения ($p < 0,05$). Результаты проведенного динамического наблюдения представлены в табл. 2.

Обсуждение

Интерес к изучению системы врожденного иммунитета при различных клинических ситуациях обусловлен описанным свойством формирования памяти для этих структур, которая получила название «тренированная память врожденного иммунитета» [17]. Механизм формирования памяти, вероятно, обусловлен изменениями в эпигеноме клеток врожденного иммунитета и трансформацией их функционального потенциала [18]. Нарушение регуляции противомикробного потенциала организма проявляется в хронизации воспалительных процессов, переходе воспаления из нормергического в гипо- или гиперергическую форму и формированию стойкой иммунной дисфункции [19]. Поэтому процессы регуляции воспаления, причины, механизмы и последствия дисрегуляции продолжают быть предметом изучения.

В представленном исследовании впервые изучена экспрессия Toll-подобных рецепторов на моноцитах периферической крови у практически здоровых военнослужащих, находившихся в условиях экстремального стрессового воздействия. Известно, что центральным механизмом воспалительной реакции и реакции на стресс является деятельность

моноцитарно-макрофагального звена, причем стойкость воспалительных стимулов с течением времени представляет собой биологический фон, благоприятствующий развитию хронического воспаления, более высокой частотой возникновения инфекций и хронических заболеваний [20].

Эффективность иммунного ответа зависит от TLR-опосредованного распознавания патогена и дальнейшей TLR опосредованной активации внутриклеточных сигнальных путей. Показано, что нарушение функционирования TLRs и их сигнальных путей может повышать риск развития не только инфекционных, но и аутоиммунных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Также установлено, что гиперактивация TLRs при действии эндогенных лигандов может приводить к развитию чрезмерного воспалительного ответа [22].

В ходе динамического наблюдения снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов 4 типа выявлено у всех военнослужащих-участников спецопераций даже без клинической манифестации инфекционной патологии. Среди военнослужащих основной группы наблюдения, перенёсших за время наблюдения инфекционные заболевания различной этиологии, регистрировалось нарушение начальных этапов распознавания неспецифических патоген-ассоциированных молекулярных паттернов за счёт снижения экспрессии Toll-подобных рецепторов не только 4, но и 2 типа. Известно, что эти типы рецепторов распознают наибольшее количество РАРМ грам-положительных и грам-отрицательных бактерий и соответственно играют ключевую роль в системном реагировании на бактериальное повреждение [9]. Также имеются исследования, констатирующие снижение экспрессии

Toll-подобных рецепторов 4 типа на моноцитах периферического кровотока у первокурсников военных студентов-медиков при адаптации к обучению в военном учебном центре, что авторами расценено как настораживающий фактор возможного срыва адаптационных резервов системы иммунного реагирования [23]. Острые и хронические стрессы влияют на иммунную систему за счёт секреции гормонов, что в свою очередь влияет на способность формировать эффективный иммунный ответ [24]. Возможно, именно функциональное состояние системы врожденного иммунитета в условиях адаптации становится основой для инициации формирования в дальнейшем иммуноопосредованной патологии.

Заключение

Комплексное влияние факторов профессионального стресса у военнослужащих даже в отсутствие

клинической манифестации приводит к нарушению функциональной активности клеточных структур врожденного иммунитета в виде угнетения антигенного распознавания через систему Toll-подобных рецепторов. Наиболее чувствительными к стресс-индуцированным адаптационным преобразованиям оказались Toll-подобные рецепторы 4 типа, нарушение экспрессии которых на моноцитах регистрируется у всех обследуемых. Дополнительное снижение содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2 типа, возможно, значительно усугубляет нарушения иммунного надзора и приводит к развитию клинической картины различной инфекционной патологии. Вышеописанные изменения регистрируются у военнослужащих в течение полугода после участия в спецоперациях, что позволяет отнести этих лиц в группу риска развития стойкой иммунной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2020;22(3):405-418. DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974
2. Лавров О.В., Пятин В.Ф., Широлапов И.В. Стресс-индуцированные особенности иммунологических показателей у людей дифференцированных вегетативно-гормональных кластеров. *Медицинская иммунология*. 2013;15(3):283-288. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-3-283-288
3. Нагорнова А.Ю., Азарных Т.Д., Каяшева О.И., Александрова Н.В., Доница И.А. и др. *Стресс и эмоциональное выгорание: методы профилактики*. Ульяновск: издательство «Зебра», 2019. eLIBRARY ID: 41716647.
4. Зайцева Н.С., Сизякина Л.П. Возможности адаптивных ресурсов иммунной системы у военнослужащих, участвующих в спецоперациях. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(S1):57-59. eLIBRARY ID: 41514181.
5. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:783-812. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158.
6. Kalyuzhin O. The mechanisms of action of non-specific immunostimulants through the prism of the «trained immunity» concept. In: Sepiashvili R, eds. *Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies*. Bologna: Filodiritto Proceedings; 2016.
7. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):123-129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129
8. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Врожденные дисфункции паттерн-распознающих рецепторов в патогенезе инвазивной и рецидивирующей пневмококковой инфекции у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(2):229-238. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238
9. Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Смирнов Г.А., Смолина Т.П. Клиническая значимость экспрессии Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2015;17(3):221-228. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-3-221-228

REFERENCES

1. Korneva E.A. Pathways of neuro-immune communication: past and present time, clinical application. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(3):405-418. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974
2. Lavrov O.V., Pyatin V.F., Shirolapov I.V. Stress-induced characteristics of immune parameters in humans differentiated for their autonomic nervous responses and hormonal clusters. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(3):283-288. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-2013-3-283-288
3. Nagornova A.Yu., Azarnykh T.D., Kayasheva O.I., Aleksandrova N.V., Donina I.A. et al. *Stress i emotsional'noe vygoranie: metody profilaktiki*. Ul'yanovsk : izdatel'stvo «Zebra»; 2019. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41716647.
4. Zaitseva N.S., Siziakina L.P. Capabilities of adaptive resources of the immune system in military personnel involved in special operations. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(S1):57-59. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41514181.
5. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:783-812. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158.
6. Kalyuzhin O. The mechanisms of action of non-specific immunostimulants through the prism of the «trained immunity» concept. In: Sepiashvili R, eds. *Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies*. Bologna: Filodiritto Proceedings; 2016.
7. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-129. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129
8. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V. Congenitally impaired pattern-recognition receptors in pathogenesis of pediatric invasive and recurrent pneumococcal infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(2):229-238. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238
9. Lazanovich V.A., Markelova E.V., Smirnov G.A., Smolina T.P. Clinical significance of Toll2, Toll4, CD14, and HLA-DR expression on the monocytes in patients with sepsis. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(3):221-228. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-2015-3-221-228

10. Chatzi M, Papanikolaou J, Makris D, Papathanasiou I, Tsezou A, et al. Toll-like receptor 2, 4 and 9 polymorphisms and their association with ICU-acquired infections in Central Greece. *J Crit Care*. 2018;47:1-8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.05.012.
11. Zheng W, Xu Q, Zhang Y, E X, Gao W, et al. Toll-like receptor-mediated innate immunity against herpesviridae infection: a current perspective on viral infection signaling pathways. *Virology*. 2020;17(1):192. DOI: 10.1186/s12985-020-01463-2.
12. Буданова Е.В., Свитич О.А., Шуленкина Е.А., Зверев В.В. Ассоциация экспрессии генов врожденного иммунитета TLR2, TLR4, TLR9 с течением острой респираторной инфекции, вызванной *Klebsiella Pneumoniae* in vivo. *Медицинская иммунология*. 2018;20(3):425-430. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-425-430
13. Лядова Т.И., Огнивенко О.В., Волобуева О.В., Гололобова О.В., Маланчук С.Г. Распространенность полиморфизма гена типа TLR-9 у пациентов с хронической инфекцией вируса Эпштейна-Барра. *Вестник Харьковско-го национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина*. 2018;(35):37-45.
14. Маркушин С.Г. Особенности врожденного иммунитета при вирусных инфекциях. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;62(1):72-81. eLIBRARY ID: 17333313
15. Orsatti CL, Sforzin JM. Propolis immunomodulatory activity on TLR-2 and TLR-4 expression by chronically stressed mice. *Nat Prod Res*. 2012;26(5):446-53. DOI: 10.1080/14786419.2010.482049.
16. Aguirre A, Maturana CJ, Harcha PA, Sáez JC. Possible involvement of TLRs and hemichannels in stress-induced CNS dysfunction via mastocytes, and glia activation. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:893521. DOI: 10.1155/2013/893521.
17. Netea MG, van der Meer JW. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host Microbe*. 2017;21(3):297-300. DOI: 10.1016/j.chom.2017.02.003.
18. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61. DOI: 10.3389/fmed.2018.00061.
19. Балабекова М. К., Тухватшин Р. Р., Нурмухамбетов А. Н., Рыспекова Н. Н., Токушева А. Н. и др. Роль врожденного иммунитета в регуляции воспаления. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017;(1):252-255. eLIBRARY ID: 35016373
20. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
21. Понасенко А.В., Кутихин А. Г., Хуторная М. В., Южалин А.Е., Рутковская Н. В. и др. Связь полиморфизмов генов системы TLR с риском развития инфекционного эндокардита. *Медицина в Кузбассе*. 2015;14(4):4-10. eLIBRARY ID: 26604588
22. Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., Мирошниченкова А.М., Ганковский В.А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. 2012;(2):147-153. eLIBRARY ID: 18098640
23. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Уразмамбетов Р.Т., Чеботов С.А. Характеристика параметров врожденного и приобретенного иммунного ответа в период адаптации к обучению в медицинском вузе. *Медицинская иммунология*. 2021;23(5):1191-1196. DOI: 10.15789/1563-0625-COT-2393.
10. Chatzi M, Papanikolaou J, Makris D, Papathanasiou I, Tsezou A, et al. Toll-like receptor 2, 4 and 9 polymorphisms and their association with ICU-acquired infections in Central Greece. *J Crit Care*. 2018;47:1-8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.05.012.
11. Zheng W, Xu Q, Zhang Y, E X, Gao W, et al. Toll-like receptor-mediated innate immunity against herpesviridae infection: a current perspective on viral infection signaling pathways. *Virology*. 2020;17(1):192. DOI: 10.1186/s12985-020-01463-2.
12. Budanova E.V., Svitich O.A., Shulenina E.A., Zverev V.V. Association of TLR2, TLR4, TLR9 gene expression related to innate immunity with in vivo acute respiratory infections caused by *Klebsiella Pneumoniae*. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(3):425-430. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-425-430
13. Lyadova T.I., Ognivenko O.V., Volobueva O.V., Gololobova O.V., Malanchuk S.G. Prevalence of polymorphism of the TLR-9 type gene in patients with chronic Epstein-Barr virus infection. *Vestnik KhNU im. V.N. Karazina. Seriya Meditsina*. 2018;(35):37-45. (In Russ.)
14. Markushin S.G. Features of innate immunity in virus infections. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2012;62(1):72-81. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17333313
15. Orsatti CL, Sforzin JM. Propolis immunomodulatory activity on TLR-2 and TLR-4 expression by chronically stressed mice. *Nat Prod Res*. 2012;26(5):446-53. DOI: 10.1080/14786419.2010.482049.
16. Aguirre A, Maturana CJ, Harcha PA, Sáez JC. Possible involvement of TLRs and hemichannels in stress-induced CNS dysfunction via mastocytes, and glia activation. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:893521. DOI: 10.1155/2013/893521.
17. Netea MG, van der Meer JW. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host Microbe*. 2017;21(3):297-300. DOI: 10.1016/j.chom.2017.02.003.
18. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61. DOI: 10.3389/fmed.2018.00061.
19. Balabekova M. K., Tukhvatshin R. R., Nurmukhambetov A. N., Ryspekova N. N., Tokusheva A. N. et al. The role of innate immunity in the regulation of inflammation. *Vestnik KazNMU*. 2017;(1):252-255. (In Russ.) eLIBRARY ID: 35016373
20. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
21. Ponasenko A.V., Kutikhin A. G., Khutoraya M. V., Yuzhalin A.E., Rutkovskaya N. V. et al. Polymorphisms within the genes encoding toll-like receptors and risk of infective endocarditis. *Medicine in Kuzbass*. 2015;14(4):4-10. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26604588
22. Kovalchuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Miroshnichenkova A.M., Gankovskii V.A. The role of TOLL-like receptors in pathogenesis of human infection. *Kursk scientific and practical bulletin man and his health*. 2012(2):147-153. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18098640
23. Sizyakina L.P., Andreeva I.A., Urazmambetov R.T., Chebotov S.A. Characteristics of the parameters of the innate and acquired immune response during the period of adaptation to training at a Medical University. *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*. 2021;23(5):1191-1196. DOI: 10.15789/1563-0625-COT-2393.

24. Vallet H, Fali T, Sauce D. Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique [Aging of the immune system: From fundamental to clinical data]. *Rev Med Interne*. 2019;40(2):105-111. (In French). DOI: 10.1016/j.revmed.2018.07.005.
24. Vallet H, Fali T, Sauce D. Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique [Aging of the immune system: From fundamental to clinical data]. *Rev Med Interne*. 2019;40(2):105-111. (In French). DOI: 10.1016/j.revmed.2018.07.005.

Информация об авторах

Зайцева Наталия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, n.zaitseva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4170-1180>

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Вклад авторов

Н. С. Зайцева, Л. П. Сизякина — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Н. С. Зайцева — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Natalya S. Zaitseva, PhD, assistant professor in Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, n.zaitseva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4170-1180>

Ludmila P. Siziakina, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Authors contribution

N. S. Zaitseva, L. P. Siziakina — research design development, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

N. S. Zaitseva — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 09.12.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 30.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.04.2022

Обзор
УДК 616.4
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-179-190>

Миелодиспластический синдром: эпидемиология и эпигенетические нарушения

П. В. Липилкин^{1,2}, Е. Д. Кулаева³, А. Н. Зельцер¹, С. В. Морданов¹, Ю. В. Шатохин¹

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

² Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону, Россия

³ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Липилкин Павел Викторович, leeletter@ro.ru

Аннотация. Миелодиспластический синдром – группа миелоидных новообразований, возникающих от воздействия повреждающих факторов на плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки, в основе которых лежат соматические мутации, что приводит к формированию клонального кроветворения. Из эпидемиологических данных известно, что пожилой возраст, мужской пол и курение сами по себе являются независимыми факторами риска возникновения миелодиспластического синдрома. Эти факторы могут потенцировать возникновение мутаций в геноме. При этом у молодых людей и детей миелодиспластический синдром является прямым следствием генетических нарушений. Существует предположение, что гены эпигенетических регуляторов подвержены частым мутациям. Хроматин злокачественных клеток приобретает эпигенетические аномалии, влияющие на резистентность опухолей, что объясняет их ответ на лечение препаратами с эпигенетической направленностью действия в сочетании с другими видами терапии. Эпигенетические исследования оказали влияние на понимание молекулярных основ этиологии, патогенеза и закономерностей трансформации миелодиспластического синдрома в острый миелоидный лейкоз, но неизвестно, какие гены эпигенетической регуляции являются наиболее клинически значимыми для их использования в лабораторной диагностике. Несмотря на множество регистрируемых при миелодиспластическом синдроме мутаций в эпигенетических регуляторах, создание на их основе прогностических моделей требует детального исследования, включающего в себя не только анализ частоты встречаемости таких мутаций, но и установление взаимосвязи с клинически значимыми исходами. Целью данного обзора литературы является анализ эпидемиологии миелодиспластического синдрома и основных молекулярно-эпигенетических нарушений при нём.

Ключевые слова: обзор, миелодиспластический синдром, эпидемиология, эпигенетика

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Липилкин П. В., Кулаева Е. Д., Зельцер А. Н., Морданов С. В., Шатохин Ю. В. Миелодиспластический синдром: эпидемиология и эпигенетические нарушения. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):179-190. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-179-190.

Myelodysplastic syndrome: epidemiology, diagnostics and epigenetic disorders

P. V. Lipilkin^{1,2}, E. D. Kulaeva³, A. N. Zeltser¹, S. V. Mordanov¹, Yu. V. Shatokhin¹

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

² Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia

³ Southern Federal University, Research Institute of Biology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Pavel V. Lipilkin, leeletter@ro.ru

Abstract. Myelodysplastic syndrome is a group of myeloid neoplasms that arise from the action of damaging factors on hematopoietic stem cells, which are based on somatic mutations, which leads to the formation of clonal hematopoiesis. We know from epidemiological data that old age, male gender, and smoking are in themselves independent risk factors for myelodysplastic syndrome. These factors can potentiate the occurrence of mutations in the genome. In young people and children, myelodysplastic syndrome is a direct consequence of genetic abnormalities. There is an assumption that epigenetic regulatory genes are subject to frequent mutations. The chromatin of malignant cells acquires epigenetic abnormalities affecting tumor resistance, which explains their response to treatment with epigenetic drugs in combination with other therapies. The appearance of new mutations potentiates hematopoiesis, which is accompanied by the shutdown of apoptosis and the transformation of myelodysplastic syndrome into acute myeloid leukemia. It is suggested that mutations in the genes of epigenetic regulators have functional effects on pluripotent hemopoietic stem cells. Epigenetic profiling of patients had a significant impact on understanding the molecular basis of etiology, pathogenesis, and patterns of transformation of myelodysplastic syndrome into acute myeloid leukemia, but it is not known which genes are the most clinically significant for their final use in laboratory diagnostics and targeted hypomethylating therapy. Despite

the multitude of mutations in epigenetic regulators in myelodysplastic syndrome, the creation of prognostic models based on them requires a detailed study that includes not only analysis of the frequency of such mutations, but also the establishment of a relationship with clinically significant outcomes. The aim of this review is to study the prevalence of the mutational status of epigenetic regulation in patients with myelodysplastic syndrome.

Keywords: review, myelodysplastic syndrome, epidemiology, epigenetics

Financing: The study did not have sponsorship

For citation: Lipilkin P. V., Kulaeva E. D., Zeltser A. N., Mordanov S. V., Shatokhin Yu. V. Myelodysplastic syndrome: epidemiology, diagnostics and epigenetic disorders. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):179-190. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-179-190.

Эпидемиология МДС, факторы риска

На сегодняшний день в Российской Федерации наблюдается недостаток эпидемиологических данных о миелодиспластическом синдроме (МДС). В зарубежных данных, на основании которых можно охарактеризовать это заболевание, имеются как сопоставимые, так и противоречивые данные.

В исследованиях, несмотря на случаи «омоложения» МДС, основная часть пациентов с медианой возраста в 65 лет (32–88) [1,2]. Мужчины болеют чаще женщин в 1,7 раз [3]. Данные регистра SEER Национального института онкологии (NCI, США) показывают, что расчётная заболеваемость МДС увеличивается от 0,7 на 100 000 населения в возрасте 60 лет до 20,8–36,3/100,000 после возраста 70 лет [4]. Существует пятикратная разница в риске возникновения МДС между возрастом 60 и 80 лет, но в любом возрасте МДС чаще возникает у мужчин, чем у женщин (4,5 против 2,7 на 100 000 населения) [5].

Исследование Aul C. и соавт. утвердило, что точное количество людей с МДС неизвестно из-за отсутствия государственных реестров [6]. По оценкам ежегодно в США регистрировалось от 10 000 до 20 000 новых случаев заболевания. Спустя некоторое время был проведён анализ заболеваемости в Дюссельдорфе с разделением пациентов согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 года [7]. Средний возраст пациентов с МДС составлял 72 года, и только 5,8% пациентов были моложе 50 лет. При этом самый низкий зарегистрированный возраст — 30 лет (0,4/100 000), а самый высокий принадлежал группе от 80 до 90 лет (31,3 / 100 000) [8]. В исследовании Strom S. и соавт. были представлены данные по детской заболеваемости до уровня 0,01 на 100 000 населения, что составляло 4% от всех гематологических раковых заболеваний у детей [9].

Обзор данных Великобритании до 2013 г. выявил колебания заболеваемости МДС в зависимости от численности населения и используемых для расчета показателей регистра [10]. Например, при использовании стандарта регистра заболеваемости для населения 1996 г. показатель заболеваемости составлял 1,67 на 100 000 населения; при использовании европейского стандарта 2013 г. с включением МДС в группу онкологических заболеваний, показатель составлял уже 4,4 на 100 000 населения [11]. Это говорит о том, что некоторые случаи МДС регулярно не выявляются и реальная заболеваемость выше.

Регистрировалась корреляция между случаями МДС и профессиональным воздействием бензола, пестицидов и гербицидов [12,13,14,15], причём связь с воздействием данных веществ возрастала с увеличением

интенсивности и количества лет профессионального воздействия.

Установлена ассоциация между курением сигарет и МДС, так как табачный дым представляет собой источник непрофессионального воздействия бензола [16, 17]. Было продемонстрировано, что курение связано с хромосомными абберациями, такими как делеции 5q и 7q [18]. Однако результаты метаанализов были противоречивы [19,20], поэтому на данный момент нельзя говорить о причинно-следственных связях между курением и случаями МДС.

МДС не считается семейным или врожденным. Редкие семейные случаи были зарегистрированы в связи с делецией 5q или 7q, а также со случаями семейных тромбоцитарных расстройств [21, 22].

Не установлено различий в заболеваемости МДС в зависимости от расовой и географической принадлежности. Хотя в странах Азии по сравнению с европейской популяцией МДС заболевают в более раннем возрасте, но реже встречается делеция 5q и чаще трисомия 8 хромосомы [23,24,25,26,27].

Таким образом, развитию МДС предшествует воздействие определённых факторов на плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки (ПГСК). Из эпидемиологических данных можно сделать вывод о том, что пожилой возраст, мужской пол и курение сами по себе являются независимыми факторами риска возникновения МДС. При этом у молодых людей и детей МДС является прямым следствием генетических аббераций.

Клиническая и лабораторная диагностика МДС

Диагностика проводится с исключением таких гематологических нарушений, как идиопатическая цитопения (ICUS), идиопатическая дисплазия костного мозга (IDUS), клонального гемопоэза неопределённого потенциала (CHIP) и клональной цитопении (CCUS) (табл. 1) [28,29,30].

Цитогенетические аномалии являются важными маркерами МДС и в 1997 г. были включены как прогностические баллы в шкалу IPSS [31]. В дальнейшем цитогенетические нарушения появились в обновлённом варианте шкалы IPSS-IPSS-R и были подразделены на пять групп риска (табл. 2) [32].

Исследования показывают неблагоприятный исход у пациентов, связанный с анеуплоидиями [33] в сравнении с абберациями [34]. Также цитогенетическая оценка в IPSS-R служит дополнительным оценочным фактором для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [35, 36]. Но цитогенетические нарушения и их эволюция не являются клиническим инструментом оценки динамики развития МДС [37].

Таблица / Table 1

Диагностические критерии миелодиспластического синдрома
Diagnostic criteria for myelodysplastic syndrome

Критерий / Criterion	Характеристика / Characteristic
Обязательный / Obligatory	1) регистрируемые более 6 месяцев цитопении (снижение показателя гемоглобина ниже 100г/л, абсолютное число нейтрофилов менее $1,8 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$), при условии отсутствия другой патологии как гематологической, так и не гематологической; 2) дисплазия не менее 10% во всех или в отдельном эритроидном, гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростках костного мозга, или 15% кольцевых форм сидеробластов, или 5–19% бластных клеток. <i>1) recorded more than 6 months of cytopenia (decrease in hemoglobin below 100 g/l, the absolute number of neutrophils less than $1,8 \times 10^9/\text{l}$ and/or thrombocytopenia below $100 \times 10^9/\text{l}$), provided there is no other pathology, both hematological and not hematologic; 2) dysplasia accounts for at least 10% of all cells of erythroid, granulocytic, megakaryocytic germs or 15% of the ring forms of sideroblasts, or 5–19% of blast cells.</i>
Дополнительные / Other	3) обнаружение цитогенетических нарушений (–7 или del(7q); t(11;16)(q23;p13.3); –5 или del(5q); t(3;21)(q26.2;q22.1); i(17q) или t(17p) t(1;3)(p36.3;q21.1); –13 или del(13q); t(2;11)(p21;q23); del(11q); inv(3)(q21q26.2); del(12p) или t(12p); t(6;9)(p23;q34); del(9q); idic(X)(q13)); 4) генетические маркеры. <i>3) detection of cytogenetic disorders (–7 or del(7q); t(11;16)(q23;p13.3); –5 or del(5q); t(3;21)(q26.2;q22.1); i(17q) or t(17p); t(1;3)(p36.3;q21.1); –13 or del(13q); t(2;11)(p21;q23); del(11q); inv(3)(q21q26.2); del(12p) or t(12p); t(6;9)(p23;q34); del(9q); idic(X)(q13)); 4) genetic markers.</i>

Таблица / Table 2

Цитогенетические аномалии при миелодиспластическом синдроме
Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome

Риск IPSS-R / IPSS-R risk categories	Аномалии кариотипа / Karyotype abnormalities
Очень низкий / Very good	Одиночные del 11q, -Y Single del 11q, -Y
Низкий / Good	Одиночные del 5q, 12p, 20q или двойные, включая del 5q / Single del 5q, 12p, 20q or double, including del 5q
Промежуточный / Intermediate	Одиночные del 7q, +8, изохромосома 17q, +19 или любые другие двойные / Single del 7q, +8, isochromosome 17q, +19, or any other double
Высокий / Poor	Одиночные инверсии в 3 хромосоме, транслокации и делеции 3q, -7, а также двойные, включая -7/делецию 7q и комплексные / Single inversions in chromosome 3, translocations and deletions 3q, -7, also double, including -7/deletion 7q and complex deletions
Очень высокий / Very poor	Более трёх комплексных аномалий / More than 3 complex abnormalities

Прогностическая шкала WPSS отличается от IPSS-R, принимая во внимание наличие потребности в переливании компонентов крови [38, 39]. Именно WPSS включает в себя динамический подход в контроле МДС. Хотя IPSS-R и WPSS неразличны в точности прогноза выживаемости и трансформации МДС в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [40,41].

Специфическая шкала для пациентов МДС низкого риска (LR-PSS) опирается на анализ тромбоцитопении и возраста [42]. В этой шкале все цитогенетические нарушения противопоставляются нормальному кариотипу и del (5q) как неблагоприятные [34]. Степень изменения моносомного кариотипа связана с уменьшением общей выживаемости [43]. Но другое исследование показало [44], что комплексный кариотип, хотя и

обнаруживается при МДС, но не характеризует риск трансформации в ОМЛ.

Равнозначным недостатком всех прогностических шкал является отсутствие учёта и интерпретации соматических мутаций, наличие которых может быть дополнительным фактором, влияющим на клиническое течение и прогноз МДС [45].

Эпигенетическая характеристика МДС

Хроматин злокачественных клеток приобретает эпигенетические аномалии (например, aberrantное метилирование ДНК [46]), влияющие на устойчивость опухолей [47], что объясняет их ответ на лечение препаратами с эпигенетической направленностью действия в сочетании с другими видами терапии [48]. Обратимость эпигенетических нарушений и результаты

терапии ингибиторами метилирования ДНК стали аргументами в пользу разработки препаратов, направленных на эпигенетические регуляторы [49,50].

В настоящее время гены, в которых при МДС возникают мутации, могут быть сгруппированы в категории в зависимости от их функциональной роли: нарушения сплайсинга РНК, метилирования ДНК, модификации гистонов, регуляции транскрипции и нарушения регуляции пути Ras (Rat sarcoma) [51]. Из вышеизложенного к эпигенетической регуляции имеют отношение гены, ответственные за метилирование ДНК и модификацию хроматина.

DNMT3A

DNMT3A (ДНК-метилтрансфераза 3A) — ген, кодирующий белок, который осуществляет *de novo* метилирование как в уникальных последовательностях, так и в повторяющихся элементах, а также метилирует линкерную ДНК между нуклеосомами и восстанавливает паттерн метильных меток в гемиметилированной ДНК после репликации [52]. Соматические мутации в DNMT3A наблюдаются при МДС (регистрируются в 20–30% случаев [53]). Также известно, что мутации в DNMT3A могут быть фактором трансформации МДС в ОМЛ [54]. Одной из распространённых соматических мутаций в данном гене является замена 2645G>A (R882H) в 23 экзоне [55], приводящая к нарушению функции деметилазы. Мутация R882H потенциально влияет на «предпочтение» DNMT3A различных CpG-фланкирующих последовательностей для связывания: по сравнению с DNMT3A дикого типа мутантный фермент демонстрирует «предпочтение» метилированию мотива CG (G/A) по сравнению с мотивом CG (T/C) в качестве субстрата, что коррелирует с aberrантным метилированием ДНК и изменённой экспрессией генов [56]. Драйверная мутация R882H в гене DNMT3A может быть выбрана для оценки прогноза течения заболевания и клональной эволюции МДС [57]. Однако данных, где продемонстрировано использование мутации R882H в гене DNMT3A как клинического инструмента, ещё не представлено и исследования носят транслационный характер.

TET2 и IDH1/2

TET2 (Метилцитозиндиоксигеназа 2 семейства TET) опосредует превращение 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин, вызывающее функциональное деметилирование. Потеря функции белка TET2 вызывает локальное гиперметилирование, а при появлении мутаций в генах IDH1/2 увеличивается продукция D-2-гидроксиглутарата [58]. Это повышает экспрессию HIF-1α (фактор, индуцируемый гипоксией), способствующего ангиогенезу за счёт взаимодействия с проангиогенным фактором VEGF (фактор роста эндотелия сосудов).

Мутации в IDH2 при МДС могут сочетаться с мутациями в генах DNMT3A, ASXL1 и SRSF2 и ассоциированы с низкой общей выживаемостью, особенно при нахождении в кодоне 172 [59]. Однако эти данные требуют поправки на низкую частоту детекции мутации в IDH2 при МДС (<5%).

Влияние мутаций TET2 на выживаемость пациентов неоднозначно. Моноаллельные мутации TET2 с нормальным кариотипом связаны с плохим прогнозом, однако когортные исследования демонстрируют, что мутации в данном гене скорее не влияют на выживаемость [60], а являются

сопутствующим признаком благоприятного ответа на гипометилирующую терапию [61,62].

ASXL1

ASXL1 (белок, аналогичный белку дополнительных половых гребней *Drosophila*) — белок группы Polycomb, который осуществляет рекрутирование комплекса PRC2 (белка-регулятора хроматина) в гистоны и удаляет моноубиквитиновую метку гистона H2A в лизине 119 [63]. Мутации в гене ASXL1 являются драйверными для развития МДС, поскольку они способствуют миелоидной трансформации путем потери PRC2 [64].

Мутации ASXL1 [65] связаны со снижением общей выживаемости даже при применении гипометилирующей терапии [66]. При МДС мутации в ASXL1 часто сосуществуют с мутацией SETBP1. Мутации ASXL1 и SETBP1 ассоциированы с клональной эволюцией МДС [67, 68]. Ингибирование функции ASXL1 приводит к потере гистоновых меток H3K27me3, приводя к увеличению экспрессии протоонкогенов [69]. Роль ASXL1 также заключается в рекрутировании комплекса Polycomb в локусы генов HOXA (определяют рост и дифференцировку клеток). Нарушение этого процесса приводит к плюрипотентные клетки костного мозга в состояние злокачественной трансформации [70].

UTX

Ген UTX или ген лизин (K)-специфической деметилазы 6A (KDM6A) является диоксигеназой семейства JumonjiC (JmjC) и кодирует H3K27-деметилазу [71]. UTX регулирует метилирование гистонов, и мутация в гене данного белка наблюдается у 1% пациентов с МДС, но прогностическое влияние мутаций в UTX неясно. Известно, что белок UTX (KDM6A) может быть мишенью для селективных ингибиторов гистондеметилаз GSKJ1 и GSKJ4 в исследованиях *in vitro* [72].

Соматические мутации эпигенетических регуляторов при МДС и их использование для диагностических и прогностических тестов

Прогноз выживаемости пациента с МДС на основе определения эпигенетических aberrаций, например, соматических мутаций TET2 и DNMT3A идентифицирует пациентов с низкой общей выживаемостью после ТКМ [73]. То есть эпигенетические маркеры могут быть инструментом прогноза продолжительности ремиссии.

Число соматических мутаций при МДС в различных эпигенетических регуляторах (табл. 3) довольно значительно, при этом создание диагностических и прогностических тестов на основе анализа мутаций в эпигенетических регуляторах является сложным процессом. Это связано с комплексом следующих причин:

- 1) Невозможность выявить преобладающую мутацию (мутации). Это справедливо для генов EZH2 и UTX, при анализе соматических мутаций, в которых наблюдается их большое число без выделения наиболее часто встречающихся одной или нескольких мутаций;

- 2) Низкая частота встречаемости преобладающей мутации. Это играет роль при исследовании таких генов-кандидатов, как IDH1/2: даже часто регистрируемая мутация R140Q в IDH2 имеет низкую вероятность встречаемости на небольших выборках [74];

3) Противоречивые данные касательно влияния мутации на прогноз. Этот пункт применим к мутациям в TET2, которые часто встречаются при МДС, но прогностическое значение даже распространенных мутаций остается неоднозначным и трактуется от исследования к исследованию по-разному [72,75,76,77,78].

Поэтому создание эпигенетических тестов для диагностики и оценки прогноза у пациентов с МДС является нетривиальной задачей, требующей анализа большого числа генов, так или иначе влияющих на генетические и метаболические особенности злокачественных клеток.

Заключение

Таким образом наиболее вероятными факторами риска МДС являются пожилой возраст (старше 60 лет),

мужской пол и табакокурение. Эти факторы риска являются неспецифичными для любых генетических мутаций. При этом МДС без выявленных цитогенетических изменений может характеризоваться рядом генных мутаций в эпигенетических регуляторах, ответственных за модификацию хроматина и метилирование ДНК. Часто мутируют такие гены, как DNMT3A, TET2, IDH1/2, ASXL1 и UTX, и эти мутации связаны с трансформацией МДС в ОМЛ.

Несмотря на широкий спектр регистрируемых при МДС мутаций в эпигенетических регуляторах, создание прогностических моделей требует детального исследования, включающего в себя не только анализ частоты встречаемости мутаций в указанных выше генах

Таблица / Table 3

Наиболее изученные соматические мутации и их частота у пациентов с миелодиспластическим синдромом
Best studied somatic mutations and their frequency in patients with myelodysplastic syndrome

Функция гена / Gene function	Ген / Gene	Локализация в хромосоме / Chromosome location	Мутация; эффект / Mutation; effect	Частота встречае- мости при МДС, % / Frequency in MDS, %	Встречается в здоровой популяции / Occurrence in a healthy population	Снижение общей выжи- ваемости / Reducing overall survival rate
ДНК метили- рование / DNA methylation	DNMT3A	2p23	Миссенс; доминирую- щий отрицательный / Missense; Predominant negative	<30	+	+-
	TET 2	4q24	Нонсенс/ делеции и инсерции; нефункци- ональный домен / Nonsense/ deletions and insertions; dysfunctional domain	20-30	+	-
	IDH1	2q33.3	Миссенс; измененная функция / Missense; changed function	<5	-	+
	IDH 2	15q26.1	Миссенс; измененная функция / Missense; changed function		-	-
Модификация гистонов / Histone modification	ASXL1	20q11	Нонсенс/ делеции и инсерции; доминиру- ющий отрицательный / Nonsense/ deletions and insertions; Predominant negative	20	-	+
	EZH2	7q35-36	Миссенс в SET- домене; нарушение функции / Missense in SET- domain; Loss of function	10	-	+-
	UTX	Xp11.3	Миссенс-мутации; измененная функция / Missense; changed function	1	-	-

у пациентов, но и установление взаимосвязи с клинически значимыми исходами и имеющимися на сегодня прогностическими шкалами. Но данные исследований в таком направлении остаются ограниченными.

Нет достоверных сведений о том, на каких этапах МДС возможно производить эпигенетический анализ и как это влияет на выбор тактики терапии и результаты терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sweeney MR, Applebaum KM, Arem H, Braffett BH, Poynter JN, Robien K. Medical Conditions and Modifiable Risk Factors for Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(9):1502-1517. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0106.
2. Rydén J, Edgren G, Karimi M, Walldin G, Tobinsson M, et al. Male sex and the pattern of recurrent myeloid mutations are strong independent predictors of blood transfusion intensity in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2019;33(2):522-527. DOI: 10.1038/s41375-018-0256-0.
3. van Spronsen MF, Westers TM, Lissenberg-Witte BI, Wondergem M, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA. The non-erythroid myeloblast count rule in myelodysplastic syndromes: fruitful or futile? *Haematologica.* 2019;104(12):e547-e550. DOI: 10.3324/haematol.2018.212563.
4. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012;125(7 Suppl):S2-5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
5. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007;109(8):1536-42. DOI: 10.1002/cncr.22570.
6. Aul C, Giagounidis A, Germing U. Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital-based statistics. *Int J Hematol.* 2001;73(4):405-410. DOI: 10.1007/BF02994001.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* IARC Press, Lyon. 2008
8. Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2004;89(8):905-10. PMID: 15339672.
9. Strom SS, Vélez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol.* 2008;45(1):8-13. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.10.003.
10. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2014;124(18):2793-803. DOI: 10.1182/blood-2014-04-522136.
11. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood.* 2008;112(1):45-52. DOI: 10.1182/blood-2008-01-134858.
12. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005;105(7):2664-70. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3426.
13. Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wacholder S, et al. Mortality among benzene-exposed workers in China. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 6(Suppl 6):1349-52. DOI: 10.1289/ehp.961041349.

REFERENCES

1. Sweeney MR, Applebaum KM, Arem H, Braffett BH, Poynter JN, Robien K. Medical Conditions and Modifiable Risk Factors for Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(9):1502-1517. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0106.
2. Rydén J, Edgren G, Karimi M, Walldin G, Tobinsson M, et al. Male sex and the pattern of recurrent myeloid mutations are strong independent predictors of blood transfusion intensity in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2019;33(2):522-527. DOI: 10.1038/s41375-018-0256-0.
3. van Spronsen MF, Westers TM, Lissenberg-Witte BI, Wondergem M, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA. The non-erythroid myeloblast count rule in myelodysplastic syndromes: fruitful or futile? *Haematologica.* 2019;104(12):e547-e550. DOI: 10.3324/haematol.2018.212563.
4. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012;125(7 Suppl):S2-5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
5. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007;109(8):1536-42. DOI: 10.1002/cncr.22570.
6. Aul C, Giagounidis A, Germing U. Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital-based statistics. *Int J Hematol.* 2001;73(4):405-410. DOI: 10.1007/BF02994001.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* IARC Press, Lyon. 2008
8. Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2004;89(8):905-10. PMID: 15339672.
9. Strom SS, Vélez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol.* 2008;45(1):8-13. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.10.003.
10. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2014;124(18):2793-803. DOI: 10.1182/blood-2014-04-522136.
11. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood.* 2008;112(1):45-52. DOI: 10.1182/blood-2008-01-134858.
12. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005;105(7):2664-70. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3426.
13. Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wacholder S, et al. Mortality among benzene-exposed workers in China. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 6(Suppl 6):1349-52. DOI: 10.1289/ehp.961041349.

14. Nisse C, Lorthois C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer JM, Fenaux P. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia*. 1995;9(4):693-9. PMID: 7723405.
15. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*. 2005;19(11):1912-8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403945.
16. Goldberg H, Lusk E, Moore J, Nowell PC, Besa EC. Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome: correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease. *Cancer Res*. 1990;50(21):6876-81. PMID: 2208156.
17. Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1993;153(4):469-75. PMID: 8435026.
18. Björk J, Albin M, Mauritzson N, Strömberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and myelodysplastic syndromes. *Epidemiology*. 2000;11(3):285-91. DOI: 10.1097/00001648-200005000-00010.
19. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, Fontaine B, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol*. 2001;112(4):927-35. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02645.x.
20. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*. 2010;34(1):1-5. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.08.006.
21. Gao Q, Horwitz M, Roulston D, Hagos F, Zhao N, et al. Susceptibility gene for familial acute myeloid leukemia associated with loss of 5q and/or 7q is not localized on the commonly deleted portion of 5q. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;28(2):164-72. PMID: 10825001.
22. Buijs A, Poddighe P, van Wijk R, van Solinge W, Borst E, et al. A novel CBFA2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies. *Blood*. 2001;98(9):2856-8. DOI: 10.1182/blood.v98.9.2856.
23. Lv L, Lin G, Gao X, Wu C, Dai J, et al. Case-control study of risk factors of myelodysplastic syndromes according to World Health Organization classification in a Chinese population. *Am J Hematol*. 2011;86(2):163-9. DOI: 10.1002/ajh.21941.
24. Kumar B, Chandran B. KSHV Entry and Trafficking in Target Cells-Hijacking of Cell Signal Pathways, Actin and Membrane Dynamics. *Viruses*. 2016;8(11):305. DOI: 10.3390/v8110305.
25. Copley GB, Schnatter AR, Armstrong TW, Irons RD, Chen M, et al. Hospital-Based Case-Control Study of MDS Subtypes and Benzene Exposure in Shanghai. *J Occup Environ Med*. 2017;59(4):349-355. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000952.
26. Qu S, Xu Z, Zhang Y, Qin T, Zhang T, et al. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes: results of a single-center study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):940-6. DOI: 10.3109/10428194.2011.634049.
27. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Misumi M, Kuendgen A, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2005;106(8):2633-40. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0040.
14. Nisse C, Lorthois C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer JM, Fenaux P. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia*. 1995;9(4):693-9. PMID: 7723405.
15. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*. 2005;19(11):1912-8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403945.
16. Goldberg H, Lusk E, Moore J, Nowell PC, Besa EC. Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome: correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease. *Cancer Res*. 1990;50(21):6876-81. PMID: 2208156.
17. Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1993;153(4):469-75. PMID: 8435026.
18. Björk J, Albin M, Mauritzson N, Strömberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and myelodysplastic syndromes. *Epidemiology*. 2000;11(3):285-91. DOI: 10.1097/00001648-200005000-00010.
19. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, Fontaine B, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol*. 2001;112(4):927-35. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02645.x.
20. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*. 2010;34(1):1-5. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.08.006.
21. Gao Q, Horwitz M, Roulston D, Hagos F, Zhao N, et al. Susceptibility gene for familial acute myeloid leukemia associated with loss of 5q and/or 7q is not localized on the commonly deleted portion of 5q. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;28(2):164-72. PMID: 10825001.
22. Buijs A, Poddighe P, van Wijk R, van Solinge W, Borst E, et al. A novel CBFA2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies. *Blood*. 2001;98(9):2856-8. DOI: 10.1182/blood.v98.9.2856.
23. Lv L, Lin G, Gao X, Wu C, Dai J, et al. Case-control study of risk factors of myelodysplastic syndromes according to World Health Organization classification in a Chinese population. *Am J Hematol*. 2011;86(2):163-9. DOI: 10.1002/ajh.21941.
24. Kumar B, Chandran B. KSHV Entry and Trafficking in Target Cells-Hijacking of Cell Signal Pathways, Actin and Membrane Dynamics. *Viruses*. 2016;8(11):305. DOI: 10.3390/v8110305.
25. Copley GB, Schnatter AR, Armstrong TW, Irons RD, Chen M, et al. Hospital-Based Case-Control Study of MDS Subtypes and Benzene Exposure in Shanghai. *J Occup Environ Med*. 2017;59(4):349-355. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000952.
26. Qu S, Xu Z, Zhang Y, Qin T, Zhang T, et al. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes: results of a single-center study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):940-6. DOI: 10.3109/10428194.2011.634049.
27. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Misumi M, Kuendgen A, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2005;106(8):2633-40. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0040.

28. Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, Hodnefield JM, Knudson RA, et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood*. 2012;119(24):5674-7. DOI: 10.1182/blood-2012-03-415356.
29. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2016;128(16):2096-2097. DOI: 10.1182/blood-2016-07-728766.
30. Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):548-53. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02151.x.
31. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88. Erratum in: *Blood* 1998;91(3):1100. PMID: 9058730.
32. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
33. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791-7. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.0259.
34. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, et al. Monosomal karyotype in MDS: explaining the poor prognosis? *Leukemia*. 2013;27(10):1988-95. DOI: 10.1038/leu.2013.187.
35. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, Gyurkocza B, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120(7):1398-408. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423046.
36. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(13):1753-1762. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724500.
37. Lamarque M, Raynaud S, Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. The revised IPSS is a powerful tool to evaluate the outcome of MDS patients treated with azacitidine: the GFM experience. *Blood*. 2012;120(25):5084-5. DOI: 10.1182/blood-2012-09-453555. Erratum in: *Blood*. 2014;123(26):4152. PMID: 23243156.
38. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016;91(1):76-89. DOI: 10.1002/ajh.24253.
39. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40. DOI: 10.3324/haematol.2011.044602.
40. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015;29(7):1502-13. DOI: 10.1038/leu.2015.55.
28. Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, Hodnefield JM, Knudson RA, et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood*. 2012;119(24):5674-7. DOI: 10.1182/blood-2012-03-415356.
29. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2016;128(16):2096-2097. DOI: 10.1182/blood-2016-07-728766.
30. Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):548-53. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02151.x.
31. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88. Erratum in: *Blood* 1998;91(3):1100. PMID: 9058730.
32. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
33. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791-7. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.0259.
34. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, et al. Monosomal karyotype in MDS: explaining the poor prognosis? *Leukemia*. 2013;27(10):1988-95. DOI: 10.1038/leu.2013.187.
35. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, Gyurkocza B, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120(7):1398-408. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423046.
36. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(13):1753-1762. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724500.
37. Lamarque M, Raynaud S, Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. The revised IPSS is a powerful tool to evaluate the outcome of MDS patients treated with azacitidine: the GFM experience. *Blood*. 2012;120(25):5084-5. DOI: 10.1182/blood-2012-09-453555. Erratum in: *Blood*. 2014;123(26):4152. PMID: 23243156.
38. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016;91(1):76-89. DOI: 10.1002/ajh.24253.
39. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40. DOI: 10.3324/haematol.2011.044602.
40. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015;29(7):1502-13. DOI: 10.1038/leu.2015.55.

41. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22(3):538-43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
42. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113(6):1351-61. DOI: 10.1002/cncr.23697.
43. Valcárcel D, Ademà V, Solé F, Ortega M, Nomdedeu B, et al. Complex, not monosomal, karyotype is the cytogenetic marker of poorest prognosis in patients with primary myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):916-22. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6073.
44. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128(7):902-10. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700054.
45. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jädersten M, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood*. 2015;126(2):233-41. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633537.
46. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*. 2012;150(1):12-27. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.013.
47. Тигунцев В.В., Иванова С.А., Серебров В.Ю., Бухарева М.Б. Малые некодирующие РНК как перспективные биомаркеры: биогенез и терапевтические стратегии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(2):112-126. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-2-112-126>
48. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Семочкин С.В., Афанасьев Б.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых (2015 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1-54):1-32. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.4)
49. Audia JE, Campbell RM. Histone Modifications and Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(4):a019521. DOI: 10.1101/cshperspect.a019521.
50. Pujadas E, Feinberg AP. Regulated noise in the epigenetic landscape of development and disease. *Cell*. 2012;148(6):1123-31. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.045.
51. Jhanwar SC. Genetic and epigenetic pathways in myelodysplastic syndromes: A brief overview. *Adv Biol Regul*. 2015;58:28-37. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.11.002.
52. Berenstein R, Blau IW, Kar A, Cay R, Sindram A, et al. Comparative examination of various PCR-based methods for DNMT3A and IDH1/2 mutations identification in acute myeloid leukemia. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):44. DOI: 10.1186/1756-9966-33-44.
53. Ewalt M, Galili NG, Mumtaz M, Churchill M, Rivera S, et al. DNMT3a mutations in high-risk myelodysplastic syndrome parallel those found in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2011;1(3):e9. DOI: 10.1038/bcj.2011.7.
54. Lin ME, Hou HA, Tsai CH, Wu SJ, Kuo YY, et al. Dynamics of DNMT3A mutation and prognostic relevance in patients with primary myelodysplastic syndrome. *Clin Epigenetics*. 2018;10:42. DOI: 10.1186/s13148-018-0476-1.
55. Liang S, Zhou X, Pan H, Yang Y, Shi L, Wang L. Prognostic value of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Hematology*. 2019;24(1):613-622. DOI: 10.1080/16078454.2019.1657613.
41. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22(3):538-43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
42. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113(6):1351-61. DOI: 10.1002/cncr.23697.
43. Valcárcel D, Ademà V, Solé F, Ortega M, Nomdedeu B, et al. Complex, not monosomal, karyotype is the cytogenetic marker of poorest prognosis in patients with primary myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):916-22. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6073.
44. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128(7):902-10. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700054.
45. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jädersten M, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood*. 2015;126(2):233-41. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633537.
46. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*. 2012;150(1):12-27. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.013.
47. Tiguntsev V.V., Ivanova S.A., Serebrov V.Yu., Buhareva M.B. Small noncoding RNA as perspective biomarkers: biogenesis and therapeutic strategies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(2):112-126. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2016-2-112-126
48. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kohno A.V., Semochkin S.V., Afanas'ev B.V., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes in adults. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(1-54):1-32. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.4)
49. Audia JE, Campbell RM. Histone Modifications and Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(4):a019521. DOI: 10.1101/cshperspect.a019521.
50. Pujadas E, Feinberg AP. Regulated noise in the epigenetic landscape of development and disease. *Cell*. 2012;148(6):1123-31. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.045.
51. Jhanwar SC. Genetic and epigenetic pathways in myelodysplastic syndromes: A brief overview. *Adv Biol Regul*. 2015;58:28-37. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.11.002.
52. Berenstein R, Blau IW, Kar A, Cay R, Sindram A, et al. Comparative examination of various PCR-based methods for DNMT3A and IDH1/2 mutations identification in acute myeloid leukemia. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):44. DOI: 10.1186/1756-9966-33-44.
53. Ewalt M, Galili NG, Mumtaz M, Churchill M, Rivera S, et al. DNMT3a mutations in high-risk myelodysplastic syndrome parallel those found in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2011;1(3):e9. DOI: 10.1038/bcj.2011.7.
54. Lin ME, Hou HA, Tsai CH, Wu SJ, Kuo YY, et al. Dynamics of DNMT3A mutation and prognostic relevance in patients with primary myelodysplastic syndrome. *Clin Epigenetics*. 2018;10:42. DOI: 10.1186/s13148-018-0476-1.
55. Liang S, Zhou X, Pan H, Yang Y, Shi L, Wang L. Prognostic value of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Hematology*. 2019;24(1):613-622. DOI: 10.1080/16078454.2019.1657613.

56. Emperle M, Adam S, Kunert S, Dukatz M, Baude A, et al. Mutations of R882 change flanking sequence preferences of the DNA methyltransferase DNMT3A and cellular methylation patterns. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(21):11355-11367. DOI: 10.1093/nar/gkz911.
57. Ward PS, Patel J, Wise DR, Abdel-Wahab O, Bennett BD, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell.* 2010;17(3):225-34. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.01.020.
58. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130(6):722-731. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779405.
59. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, Vasanthakumar A, Provost S, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2012;44(11):1179-81. DOI: 10.1038/ng.2413.
60. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Pérez-Ladaga A, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 2014;124(17):2705-12. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582809.
61. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3376-82. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.7379.
62. Sinclair DA, Milne TA, Hodgson JW, Shellard J, Salinas CA, et al. The Additional sex combs gene of Drosophila encodes a chromatin protein that binds to shared and unique Polycomb group sites on polytene chromosomes. *Development.* 1998;125(7):1207-16. DOI: 10.1242/dev.125.7.1207.
63. Fisher CL, Randazzo F, Humphries RK, Brock HW. Characterization of Asxl1, a murine homolog of Additional sex combs, and analysis of the Asx-like gene family. *Gene.* 2006;369:109-18. DOI: 10.1016/j.gene.2005.10.033.
64. Asada S, Fujino T, Goyama S, Kitamura T. The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(13):2511-2523. DOI: 10.1007/s00018-019-03084-7.
65. Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarroki A, Jankowska AM, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia.* 2014;28(1):78-87. DOI: 10.1038/leu.2013.269.
66. Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, Haferlach C, Kern W, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. *Leukemia.* 2013;27(9):1852-60. DOI: 10.1038/leu.2013.133.
67. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 2013;45(8):942-6. DOI: 10.1038/ng.2696.
68. Lee EJ, Podoltsev N, Gore SD, Zeidan AM. The evolving field of prognostication and risk stratification in MDS: Recent developments and future directions. *Blood Rev.* 2016;30(1):1-10. DOI: 10.1016/j.blre.2015.06.004.
69. Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, Devillier R, Murati A, Mozziconacci MJ, Birnbaum D. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. *J Hematol Oncol.* 2012;5:12. DOI: 10.1186/1756-8722-5-12.
56. Emperle M, Adam S, Kunert S, Dukatz M, Baude A, et al. Mutations of R882 change flanking sequence preferences of the DNA methyltransferase DNMT3A and cellular methylation patterns. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(21):11355-11367. DOI: 10.1093/nar/gkz911.
57. Ward PS, Patel J, Wise DR, Abdel-Wahab O, Bennett BD, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell.* 2010;17(3):225-34. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.01.020.
58. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130(6):722-731. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779405.
59. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, Vasanthakumar A, Provost S, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2012;44(11):1179-81. DOI: 10.1038/ng.2413.
60. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Pérez-Ladaga A, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 2014;124(17):2705-12. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582809.
61. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3376-82. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.7379.
62. Sinclair DA, Milne TA, Hodgson JW, Shellard J, Salinas CA, et al. The Additional sex combs gene of Drosophila encodes a chromatin protein that binds to shared and unique Polycomb group sites on polytene chromosomes. *Development.* 1998;125(7):1207-16. DOI: 10.1242/dev.125.7.1207.
63. Fisher CL, Randazzo F, Humphries RK, Brock HW. Characterization of Asxl1, a murine homolog of Additional sex combs, and analysis of the Asx-like gene family. *Gene.* 2006;369:109-18. DOI: 10.1016/j.gene.2005.10.033.
64. Asada S, Fujino T, Goyama S, Kitamura T. The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(13):2511-2523. DOI: 10.1007/s00018-019-03084-7.
65. Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarroki A, Jankowska AM, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia.* 2014;28(1):78-87. DOI: 10.1038/leu.2013.269.
66. Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, Haferlach C, Kern W, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. *Leukemia.* 2013;27(9):1852-60. DOI: 10.1038/leu.2013.133.
67. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 2013;45(8):942-6. DOI: 10.1038/ng.2696.
68. Lee EJ, Podoltsev N, Gore SD, Zeidan AM. The evolving field of prognostication and risk stratification in MDS: Recent developments and future directions. *Blood Rev.* 2016;30(1):1-10. DOI: 10.1016/j.blre.2015.06.004.
69. Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, Devillier R, Murati A, Mozziconacci MJ, Birnbaum D. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. *J Hematol Oncol.* 2012;5:12. DOI: 10.1186/1756-8722-5-12.

70. Abdel-Wahab O, Pardananani A, Patel J, Wadleigh M, Lasho T, et al. Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2011;25(7):1200-2. DOI: 10.1038/leu.2011.58.
71. Thieme S, Gyárfás T, Richter C, Özhan G, Fu J, et al. The histone demethylase UTX regulates stem cell migration and hematopoiesis. *Blood*. 2013;121(13):2462-73. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452003.
72. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
73. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617.
74. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015;373(1):35-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1414799.
75. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017;355(6327):842-847. DOI: 10.1126/science.aag1381.
76. Carbuca N, Murati A, Trouplin V, Brecqueville M, Adélaïde J, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2009;23(11):2183-6. DOI: 10.1038/leu.2009.141.
77. Kwok B, Hall JM, Witte JS, Xu Y, Reddy P, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood*. 2015;126(21):2355-61. DOI: 10.1182/blood-2015-08-667063.
78. Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, Szpurka H, Huang Y, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood*. 2011;118(14):3932-41. DOI: 10.1182/blood-2010-10-311019.
70. Abdel-Wahab O, Pardananani A, Patel J, Wadleigh M, Lasho T, et al. Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2011;25(7):1200-2. DOI: 10.1038/leu.2011.58.
71. Thieme S, Gyárfás T, Richter C, Özhan G, Fu J, et al. The histone demethylase UTX regulates stem cell migration and hematopoiesis. *Blood*. 2013;121(13):2462-73. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452003.
72. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
73. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617.
74. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015;373(1):35-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1414799.
75. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017;355(6327):842-847. DOI: 10.1126/science.aag1381.
76. Carbuca N, Murati A, Trouplin V, Brecqueville M, Adélaïde J, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2009;23(11):2183-6. DOI: 10.1038/leu.2009.141.
77. Kwok B, Hall JM, Witte JS, Xu Y, Reddy P, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood*. 2015;126(21):2355-61. DOI: 10.1182/blood-2015-08-667063.
78. Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, Szpurka H, Huang Y, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood*. 2011;118(14):3932-41. DOI: 10.1182/blood-2010-10-311019.

Информация об авторах

Липилкин Павел Викторович, ассистент кафедры «Биология и общая патология» Донского государственного технического университета. ORCID: 0000-0002-3220-2753, e-mail: leeletter@ro.ru

Кулаева Елизавета Дмитриевна, лаборант-исследователь, Южный федеральный университет, НИИ биологии Южного федерального университета, научно-исследовательская лаборатория кафедры генетики «Биология развития и организации генома». ORCID: 0000-0001-5886-7975, e-mail: ekulaeva@sfned.ru

Зельцер Анастасия Николаевна, к.м.н., врач лабораторный генетик Лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0002-2680-6518, e-mail: azelcer@yandex.ru

Морданов Сергей Викторович, к.м.н., ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-7924-4945, e-mail: labmed@mail.ru

Information about the authors

Pavel V. Lipilkin, assistant of the Department of Biology and general pathology, Don State Technical University, Rostov-on-Don, 344000, Russia. ORCID 0000-0002-3220-2753. E-mail: leeletter@ro.ru.

Elizaveta D. Kulaeva, research assistant, Southern Federal University, Research Institute of Biology, Department of Genetics, Biology of development and genome organisation laboratory, 344090, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5886-7975. E-mail: ekulaeva@sfned.ru.

Anastasia N. Zeltser, M.D., laboratory geneticist of the Laboratory of medical genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2680-6518. E-mail: azelcer@yandex.ru.

Sergey V. Mordanov, M.D., assistant of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7924-4945 e-mail: labmed@mail.ru.

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0003-2246-2858, e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru

Yuri V. Shatokhin, MD, professor of the Department of Hematology and Transfusiology with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics of faculty of professional development and training of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2246-2858. E-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Вклад авторов

П.В. Липилкин, Е.Д. Кулаева — написание текста рукописи и обзор публикаций по теме статьи;

А.Н. Зельцер, С.В. Морданов, Ю.В. Шатохин — редакция и обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

P.V. Lipilkin, E.D. Kulaeva — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

A.N. Zeltser, S.V. Mordanov, Yu.V. Shatokhin — review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 09.01.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 27.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.05.2022

Оригинальная статья

УДК: 616.126.42-089

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-191-198>

Комплаентность пациентов после протезирования митрального клапана двухстворчатыми механическими протезами

М. М. Маркова, О. С. Полунина, Д. Г. Тарасов, Е. А. Полунина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Полунина Екатерина Андреевна, gilti2@yandex.ru

Аннотация. Цель: изучить и сопоставить влияние таких факторов, как пол, возраст, семейный статус, уровень образования и кратность определения международного нормализованного отношения (МНО) на комплаентность пациентов после протезирования митрального клапана (МК) механическими протезами в динамике (через 6 и 12 месяцев). **Материалы и методы:** проанализированы данные 260 пациентов после протезирования МК механическими двухстворчатыми протезами. Для оценки комплаентности использовался тест Мориски-Грина. **Результаты:** наиболее привержёнными к лечению были лица женского пола, среднего возраста, имеющие средне-специальное и высшее образование, а также лица, состоящие в браке. Среди пациентов, которые контролировали МНО ежемесячно, процент комплаентных пациентов был выше по сравнению с пациентами, где данный показатель определялся реже 1 раза в месяц. Установлена динамика уменьшения числа комплаентных пациентов через 12 месяцев наблюдения. **Заключение:** полученные данные свидетельствуют о необходимости проводить более активную работу по формированию комплайенса с «уязвимыми» категориями пациентов: с мужчинами, с пожилыми людьми и пациентами молодого возраста, с лицами, имеющими среднее образование, не состоящими в браке. Выявленная тенденция снижения комплаентности через 12 месяц в независимости от изучаемого фактора указывает на важность поддержания комплаентности в отдаленный послеоперационный период. Также полученные данные указывают на наличие связи между кратностью контроля МНО и комплаентностью.

Ключевые слова: протезирования митрального клапана, механические протезы, комплаентность, кратность контроля международного нормализованного отношения

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Маркова М. М., Полунина О. С., Тарасов Д. Г., Полунина Е. А. COMPLIANCE OF PATIENTS AFTER PROSTHETICS MITRAL DOUBLE VALVE MECHANICAL PROSTHESES. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(2):191-198. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-191-198.

Compliance of patients after prosthetics mitral double valve mechanical prostheses

M. M. Markova, O. S. Polunina, D. G. Tarasov, E. A. Polunina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Ekaterina A. Polunina, gilti2@yandex.ru

Abstract. Objective: to study and compare the influence of such factors as: gender, age, family status, level of education and the frequency of determination of the international normalized ratio (INR) on the compliance of patients after mitral valve replacement (MC) with mechanical prostheses in dynamics - after 6 and 12 months. **Materials and methods:** it were analyzed data of 260 patients after MC prosthetics with mechanical bicuspid prostheses. The Morisky-Green test was used to assess compliance. **Results:** the most committed to treatment were female, middle-aged persons with secondary specialized and higher education, as well as married persons. Among patients who monitored INR on a monthly basis, the percentage of compliant patients was higher compared to patients where this indicator was determined less than once a month. The dynamics of a decrease in the number of compliant patients after 12 months of follow-up was established. **Conclusions:** the data obtained indicate the need to carry out more active work on the formation of compliance with «vulnerable» categories of patients: with men, with elderly and young patients, with persons with secondary education, unmarried. The revealed tendency to decrease compliance after 12 months, regardless of the studied factor, indicates the importance of maintaining compliance in the long-term postoperative period. Also, the data obtained indicate the presence of a relationship between the multiplicity of INR control and compliance.

Keywords: mitral valve prostheses, mechanical prostheses, compliance, multiplicity of control of the international normalized relationship

Financing: The study did not have sponsorship

For citation: Markova M. M., Polunina O. S., Tarasov D. G., Polunina E. A. COMPLIANCE OF PATIENTS AFTER PROSTHETICS MITRAL DOUBLE VALVE MECHANICAL PROSTHESES. *Medical Herald of the South of Russia.* 2022;13(2):191-198. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-191-198.

Введение

Пациентам, перенёвшим замену митрального клапана (МК) механическими протезами, необходимо пожизненное лечение пероральной антикоагуляционной терапией [1,2]. Уже долгие годы препаратом выбора является варфарин. Своевременно начатое антикоагуляционное лечение способствует предотвращению серьёзных послеоперационных осложнений и тем самым повышает выживаемость и качество жизни пациентов. С другой стороны, узкое терапевтическое окно варфарина диктует необходимость регулярно контролировать и корректировать дозы препарата [3,4].

По данным исследований, важным фактором для эффективного проведения антикоагулянтной терапии является комплаентность (от англ. patient compliance — приверженность пациента к лечению). Комплаентность определяется как степень, в которой пациент добровольно интегрируется в сотрудничество с врачом в отношении приёма препаратов (дозировка, сроки и частота приема лекарств) и других врачебных назначениях. Доказано, что в среднем 20% пациентов постоянно плохо контролируют антикоагулянтную терапию [5,6].

Изучение комплаентности многие годы является предметом интереса и дискуссий клиницистов и исследователей, так как степень приверженности пациента к лечению тесно взаимосвязана с эффективностью лечения и прогнозом. При этом важными изучаемыми аспектами комплаентности являются факторы, влияющие на неё как со стороны пациента, так и со стороны врача, и поиск путей улучшения степени комплаентности [7,8,9].

Цель исследования — изучить такие факторы, как пол, возраст, семейный статус, уровень образования и кратность определения международного нормализованного отношения (МНО) и сопоставить их влияние на комплаентность пациентов после протезирования МК механическими протезами в динамике (через 6 и 12 месяцев).

Материалы и методы

В ретроспективное исследование вошли данные 260 пациентов, прооперированных в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (Астрахань). Все пациенты подверглись оперативному вмешательству — изолированному протезированию МК механическими двухстворчатыми протезами. Период сбора данных — 2012–2014 гг.

Проведённое исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом.

Среди обследованных 260 пациентов было 84 (32,3%) мужчины, 176 (67,7%) женщин. Возраст обследованных составил $49,3 \pm 8,7$ лет. Доминирующим этиологическим фактором поражения МК была хроническая ревматическая болезнь сердца. Она явилась причиной формирования митрального порока у 207 пациентов (79,6%). Миксоматозное поражение привело к развитию митрального порока у 36 пациентов (13,9%). Наиболее редкой причиной развития митрального порока выступил инфекционный эндокардит у 17 пациентов (6,5%).

На протяжении исследования часть пациентов была цензурирована, а часть — умерла. Количество и характеристика пациентов в зависимости от периода исследования представлена в табл. 1.

Так как анализируемая выборка пациентов является связанной, то на этапе 6 месяцев мы оценивали комплаентность у 221 пациента, а на этапе 12 месяцев — у 212, исключив пациентов, выбывших за период 6–12 месяцев.

Всем пациентам к моменту выписки была назначена антикоагулянтная терапия непрямым антикоагулянтом варфарином. Пациентам было рекомендовано поддерживать МНО в границах 2,5–3,5 с ежемесячным контролем показателя свёртываемости.

Для оценки комплаентности использовался тест Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence

Таблица / Table 1

Характеристика обследуемых на разных этапах исследования
Characteristics of the subjects at different stages of the study

Срок обследования / Examination period	Количество обследуемых / Number of examined	Мужчины/ женщины / Men/women	Возраст / Age	Выбыло на предыдущем этапе/выбыло всего / Dropped out at the previous stage/dropped out total	Умерло / Died	Цензурировано / Censored
До операции / Before the operation	260	84 (32,3)/176 67,7	$49,3 \pm 8,7$	-	-	-
6 месяцев / 6 months	221	72 (32,6)/149 (67,4)	$49,6 \pm 8,5$	39	10	29
12 месяцев / 12 months	212	69 (32,5)/143 (67,5)	$49,8 \pm 8,6$	9/48	9	0

Таблица / Table 2

Комплаентность обследуемых пациентов в зависимости от пола
Compliance of the examined patients depending on gender

Пол / Gender		Через 6 месяцев / In 6 months		P
		Некомплаентны / Incompliant, n	Комплаентны / Compliant, n	
1	Женский, n=149 / Female, n=149	40 (26,8%)	109 (73,2%)	p ₁₋₂ =0,043*
2	Мужской, n=72 / Male, n=72	23 (31,9%)	49 (68,1%)	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Note. * — differences in indicators are statistically significant (p<0,05).

Таблица / Table 3

Комплаентность обследуемых пациентов в зависимости от пола
Compliance of the examined patients depending on gender

Возраст / Age		Через 6 месяцев / In 6 months		P
		Некомплаентны / Incompliant, n	Комплаентны / Compliant, n	
1	Молодой, n=62 / Young, n=62	24 (38,7%)	38 (61,3%)	0,007* p ₁₋₂ =0,019* p ₂₋₃ =0,019*
2	Средний, n=143 / Middle, n=143	31 (21,7%)	112 (78,3%)	
3	Пожилой, n=16 / Elderly, n=16	8 (50%)	8 (50%)	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Note. * — differences in indicators are statistically significant (p<0,05).

Scale — MMAS-4) [10]. Данный тест содержит следующие вопросы:

- 1) Забывали ли Вы, когда-либо принять препараты?
- 2) Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?
- 3) Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
- 4) Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

На каждый вопрос предлагалось дать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ по тесту Мориски-Грина оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1–2 балла — не приверженными к терапии, 3 балла — недостаточно приверженными с риском перехода в группу не приверженных к лечению. В нашем исследовании пациентов, набравших 3 и более баллов, считали комплаентными/приверженными к терапии, набравших менее 3 баллов — некомплаентными.

Опрос пациентов проводили письменно путем анкетирования, а также по телефону и при осмотре в клинике.

Разделение пациентов на возрастные группы происходило согласно последней возрастной классификации ВОЗ: молодой возраст — 18–44 года, средний возраст — 45–59 лет, пожилой возраст — 60–74 года.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0. (разработчик — ООО

«Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов доверительным интервалом в 95% (ОШ; 95% ДИ). Различия показателей были статистически значимы при p<0,05.

Результаты

В послеоперационном периоде через 6 месяцев комплаентными были 158 пациентов из 221, что составило 71,5% обследованных. Количество комплаентных пациентов было в 2,6 раз больше, чем некомплаентных.

По представленным в литературе данным, комплаентность зависит от множества факторов. Нами была предпринята попытка изучить связь комплаентности с такими факторами, как пол, возраст, семейное положение, уровень образования и кратность определения МНО.

При анализе комплаентности в зависимости от пола нами были выявлены статистически значимые различия — p=0,043 (табл. 2)

Среди лиц женского пола комплаентных пациентов было 73,2% против 68,1% среди лиц мужского пола. При этом принадлежность к женскому полу увеличивает шансы быть комплаентным в 1,28 раза (95% ДИ 0,69–2,38).

Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,43$).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, при анализе комплаентности в зависимости от возраста нами были получены статистически значимые различия ($p=0,007$), апостериорные сравнения также показали статистически значимые различия ($p=0,019$) (табл. 3).

Процент комплаентных пациентов в группе лиц среднего возраста превалировал по сравнению с лицами молодого и пожилого возраста. Так, среди пациентов среднего возраста комплаентными были 78,3%, что было статистически значимо больше по сравнению с молодыми и пожилыми лицами, где процент комплаентных пациентов составил 61,3% и 50% соответственно.

При оценке комплаентности в зависимости от семейного статуса было установлено, что большая приверженность к назначенному лечению имеется в подгруппе лиц, состоящих в браке ($p=0,01$) (табл. 4).

Среди пациентов, состоящих в браке, приверженность к лечению отмечалась в 78,2%, а в подгруппе не состоящих в браке — 62,9%. Шанс быть комплаентным у лиц, состоящих в браке, увеличивался в 2,12 раза (95% ДИ 1,17–3,84). При этом между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ($V=0,17$).

Статистически значимые ($p=0,038$) различия при анализе комплаентности были также выявлены в

зависимости от уровня образования обследуемых пациентов (табл. 5)

Так, среди лиц со средним образованием комплаентными были 46,7%, со средне-специальным — 71%. Среди лиц с высшим образованием комплаентными были 80,4%, что было статистически значимо выше по сравнению с лицами, имеющими среднее образование ($p=0,03$).

Нам представлялось интересным определить связь комплаентности по результатам теста Мориски-Грина с кратностью определения МНО как ещё одной характеристикой точного следования врачебным рекомендациям. Полученные данные представлены в табл. 6.

В соответствии с представленной таблицей при анализе комплаентности через 6 месяцев после операции в зависимости от кратности определения МНО были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Количество комплаентных пациентов среди тех, кто контролировал МНО ежемесячно, было статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами, где данный показатель определялся реже 1 раза в месяц — 75,3% против 21,5%. Среди неконтролировавших МНО было 3,2% комплаентных пациентов. При этом процент пациентов неконтролировавших МНО через 6 месяцев составил 10%.

И на последнем этапе исследования мы проанализировали динамику комплаентности через 12 месяцев после

Таблица / Table 4

Комплаентность обследуемых в зависимости от семейного статуса
Compliance of subjects depending on marital status

Семейный статус / Marital status		Через 6 месяцев / In 6 months		P
		Некомплаентны / Incompliant, n	Комплаентны / Compliant, n	
1	Вне брака, n=94 / Outside of marriage, n=94	36 (37,1%)	61 (62,9%)	$p_{1-2} < 0,01^*$
2	Женат/замужем, n=127 / Married, n=127	27 (21,8%)	97 (78,2%)	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица / Table 5

Комплаентность обследуемых в зависимости от образования
Compliance of subjects depending on education

Образование / Education		Через 6 месяцев / In 6 months		P
		Некомплаентны / Incompliant, n	Комплаентны / Compliant, n	
1	Среднее, n=15 / Secondary, n=15	8 (53,3%)	7 (46,7%)	$0,038^*$ $p_{1-3} = 0,03^*$
2	Средне-специальное, n=155 / Secondary special, n=155	45 (29%)	110 (71%)	
3	Высшее, n=51 / Higher education, n=51	10 (19,6%)	41 (80,4%)	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица / Table 6

Комплаентность обследуемых в зависимости от образования
Compliance of subjects depending on education

Кратность контроля МНО / Multiplicity of the definition of the INR		Через 6 месяцев / In 6 months		P
		Некомплаентны / Incompliant, n	Комплаентны / Compliant, n	
1	1 раз в месяц, n=140 / 1 time per month, n=140	21 (33,3%)	119 (75,3%)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,005*
2	Реже 1 раза в месяц, n=59 / Less than 1 time per month, n=59	25 (39,7%)	34 (21,5%)	
3	Неконтролируемые, n=22 / Not controlled, n=22	17 (27%)	5 (3,2%)	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. * — differences in indicators are statistically significant (p < 0,05).

Таблица / Table 7

Динамика комплаентности в зависимости от пола, возраста, семейного положения, уровня образования через 12 месяцев по сравнению с 6 месяцами наблюдения
The dynamics of compliance depending on gender, age, marital status, level of education after 12 months compared with 6 months of follow-up

Показатели / Indicators		Срок наблюдения / Observation period		P
		6 месяцев, n / 6 months, n	12 месяцев, n / 12 months, n	
1	Пол / Gender: Женский / Female, n=143 Мужской / Male, n=69	104(73%) 46(67%)	79(55%) 32(46%)	<0,001* 0,001*
2	Возраст / Age: Молодой / Young, n=58 Средний / Middle, n=138 Пожил / Elderly, n=16	34 (59%) 109 (79%) 8 (50%)	27 (47%) 79 (57%) 6 (37%)	0,016* <0,001* 0,625
3	Семейный статус / Marital status Женат/замужем / Married, n=122 Вне брака / Outside of marriage, n=90	95 (78%) 56 (62%)	77 (63%) 34 (38%)	<0,001* <0,001*
4	Образование / Education: Среднее / Secondary, n=15 Средне-специальное / Secondary special, n=149 Высшее / Higher education, n=48	7 (47%) 104 (70%) 39 (81%)	6 (40%) 76 (51%) 29 (60%)	1,0 <0,001* 0,002*
5	Кратность контроля МНО / Multiplicity of the definition of the INR: 1 раз в месяц / 1 time per month, n=133 Реже 1 раза в месяц / Less than 1 time per month, n=58 Не контролируемые / Not controlled, n=21	104 (78,2%) 33 (56,9%) 5 (23,8%)	83 (62,4) 24 (41,4%) 4 (19%)	<0,001* 0,004* 1,0

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. * — differences in indicators are statistically significant (p < 0,05).

операции с учётом анализируемых нами факторов. Проведённый анализ показал, что снижение комплаентности на протяжении 12 месяцев после операции было статистически значимым среди лиц как женского, так и мужского пола, состоящих в браке, так и не состоявших в браке (табл. 7).

Было отмечено статистически значимое уменьшение количества комплаентных пациентов в группах лиц молодого и среднего возраста. Среди лиц пожилого возраста комплаентность также снижалась, однако динамика не была статистически значимой. Статистически

значимое снижение количества приверженных к лечению пациентов также отмечалось в подгруппах со средне-специальным и высшим образованием. Анализ динамики комплаентности и кратность контроля МНО через 12 месяцев наблюдения по сравнению с 6 месяцами наблюдения выявил статистически значимое снижение комплаентных пациентов как среди лиц, контролируемых МНО 1 раз в месяц, так и среди лиц, контролируемых МНО реже 1 раза в месяц.

При сохраняющейся тенденции частоты встречаемости комплаентных пациентов через 12 месяцев при

разделении их в зависимости от пола, возраста, семейного положения, уровня образования статистически значимые различия были выявлены только при анализе комплаентности в зависимости от семейного положения: процент комплаентных пациентов выше среди лиц, состоящих в браке ($p < 0,001$) и в зависимости от кратности контроля МНО ($p < 0,001$).

Обсуждение

Исследования, посвящённые изучению комплаентности и факторов, влияющих на неё, безусловно, имеют высокое практическое значение. Предикторы приверженности к лечению варфарином в послеоперационный период у пациентов, перенёсших замену МК механическими протезами, по данным отечественных и зарубежных исследований, разнообразны, но зачастую носят противоречивый характер. Со стороны пациентов факторы, которые могут влиять на эффективность терапии варфарином, включают возраст, питание, пол, образование, увеличение/снижение веса, употребление алкоголя, сопутствующие заболевания и др. Так Ragab S. с соавт. пришли к выводу, что женский пол лучше соблюдает рекомендации по терапии варфарином, чем мужской пол [11]. Ещё одним важным предиктором приверженности к лечению является уровень образования пациента. Ещё в целом ряде исследований, старшие возрастные группы значительно не знали о большинстве аспектов антикоагулянтной терапии [12, 13], что, по мнению Hasan S. S. с соавт., связано со снижением когнитивных способностей [14]. Kaуа İ. с соавт. пришли к выводу, что более низкий уровень образования, по-видимому, связан с плохой антикоагулянтной терапией знания [15]. Thomson Mangnall L. J. с соавт. установили, что пожилые люди обладают низким уровнем образования и недостатком профессиональных знаний, что значительно снижает приверженность к лечению варфарином [16]. Также, по данным авторов, молодой возраст был статистически значимо связан с несоблюдением режима терапии варфарином. При этом Platt A. B. с соавт. в проведённом исследовании не обнаружили наличие ассоциации между приверженностью к лечению варфарином с возрастом и полом [17]. В исследованиях Wang X., Shilbayeh S.A.R. не было установлено значимой связи между образованием и приверженностью к лечению варфарином [18, 4].

Нами было выявлено, что наиболее приверженными к лечению после перенесённой операции протезирования МК были лица женского пола, среднего возраста, имеющие средне-специальное и высшее образование, а также лица, состоящие в браке. При этом принадлежность к женскому полу увеличивало шансы быть комплаентным в 1,28 раза, а шанс быть комплаентным у лиц, состоящих в браке, увеличивался в 2,12 раза. Среди пациентов, которые контролировали МНО ежемесячно, процент комплаентных пациентов был статистически значимо выше по сравнению с пациентами, где данный показатель определялся реже 1 раза в месяц ($p < 0,001$). Это представляется логичным, так как ответственное отношение

к лекарственной терапии и к её контролю являются взаимосвязанными звеньями единого процесса ведения пациента. Наличие среди комплаентных пациентов лиц, не соблюдавших рекомендованный режим контроля МНО, подчеркивает тот факт, что тест Мориски Грина, хоть и является валидизированным и надежным, всё же учитывает не все аспекты комплаентности, а лишь касающиеся приверженности пациентов к приему назначенных лекарственных средств. Понятие «комплаентность» в широком смысле подразумевает также и выполнение немедикаментозных рекомендаций по образу жизни, и лабораторный контроль значимых показателей.

При анализе динамики комплаентности в зависимости от пола, возраста, семейного положения и уровня образования через 12 месяцев наблюдения по сравнению с 6 месяцами наблюдения было установлено статистически значимое уменьшение приверженности к лечению к концу первого года наблюдения за пациентами. Данная закономерность отмечалась как среди лиц женского, так и мужского пола, преимущественно среди лиц молодого и среднего возраста, у пациентов со средним, средне-специальным и высшим образованием образования, а также у лиц, состоявших и не состоявших в браке.

При анализе динамики комплаентности и кратность контроля МНО через 12 месяцев наблюдения по сравнению с 6 месяцами наблюдения обращал на себя внимание тот факт, что статистически значимое снижение комплаентности отмечалось не только среди лиц, которые контролировали МНО реже 1 раза в месяц, но и среди тех, кто делал это в соответствии с рекомендациями 1 раз в месяц.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости проводить более активную работу по формированию комплайенса с «уязвимыми» категориями пациентов: с мужчинами, с пожилыми людьми и пациентами молодого возраста, с лицами, имеющими среднее образование, не состоящими в браке. Выявленная тенденция снижения комплаентности через 12 месяцев среди всех обследуемых пациентов в независимости от изучаемого фактора, указывает на важность «времени, прошедшего после операции» как на один из ведущих факторов, влияющих на степень комплаентности, который способен нивелировать воздействие, таких факторов как пол, возраст, семейное положение и уровень образования. Это в свою очередь указывает на важность поддержания приверженности пациентов к назначенному лечению в отдаленный послеоперационный период. При этом стоит отметить, что среди всех анализируемых факторов через 12 месяцев, несмотря на снижение процента комплаентных пациентов частота встречаемости таковых была статистически значимо больше только у пациентов, состоящих в браке по сравнению с пациентами вне брака. Также полученные нами данные указывают на наличие связи между кратностью контроля МНО и комплаентностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu Z, Li Y, Meng X, Han J, Li Y, et al. New warfarin anticoagulation management model after heart valve surgery: rationale and design of a prospective, multicentre, randomised trial to compare an internet-based warfarin anticoagulation management model with the traditional warfarin management model. *BMJ Open*. 2019;9(12):e032949. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032949.
2. Горбунова Е.В., Одаренко Ю.Н., Мамчур С.Е., Кудрявцева Н.Г., Салахов Р.Р. Повышение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(4):26-33. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-26-33
3. Mueller JA, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):584-8. DOI: 10.1177/1060028013517541.
4. Wang X, Xu B, Liang H, Jiang S, Tan H, et al. Distribution characteristics and factors influencing oral warfarin adherence in patients after heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1641-1648. DOI: 10.2147/PPA.S172223.
5. Кудрявцева Н.Г., Николенко Н.В., Сахарова О.И., Васильченко В.Л., Туманова С.А., и др. Отдаленная эффективность обучающей программы для пациентов с протезами клапанов сердца в повышении приверженности к лечению и качества жизни. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(4):13-18. DOI: 10.17116/kardio201710413-18
6. Huang JS, Xu N, Sun KP, Hong ZN, Chen LW, et al. Comparison of quality of life in patients who underwent mechanical mitral valve replacement: star GK vs SJM. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):2. DOI: 10.1186/s13019-020-1045-1.
7. Сандаков Я.П., Кочубей А.В. Комплаентность больных, находящихся под диспансерным наблюдением. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(2):135-138. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-135-138.
8. Ding H, Jayasena R, Chen SH, Maiorana A, Dowling A, et al. The Effects of Telemonitoring on Patient Compliance With Self-Management Recommendations and Outcomes of the Innovative Telemonitoring Enhanced Care Program for Chronic Heart Failure: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2020;22(7):e17559. DOI: 10.2196/17559.
9. Brasen CL, Madsen JS, Parkner T, Brandslund I. Home Management of Warfarin Treatment Through a Real-Time Supervised Telemedicine Solution: A Randomized Controlled Trial. *Telemed J E Health*. 2019;25(2):109-115. DOI: 10.1089/tmj.2017.0260.
10. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
11. Ragab SS, Ahmed AE, Ayman AG, Ragab D. Compliant to Warfarin Therapy after Mechanical Heart Valve Replacement. *Open Journal of Thoracic Surgery*. 2014;04(02):39-43. DOI: 10.4236/ojts.2014.42009.
12. Yiu A, Bajorek B. Patient-focused interventions to support vulnerable people using oral anticoagulants: a narrative review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619847423. DOI: 10.1177/2042098619847423.
13. Viola R, Fekete H, Csoka I. Patients' knowledge on oral anticoagulant treatment in Hungary. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(6):1265-1272. DOI: 10.1007/s11096-017-0544-1.

REFERENCES

1. Zhu Z, Li Y, Meng X, Han J, Li Y, et al. New warfarin anticoagulation management model after heart valve surgery: rationale and design of a prospective, multicentre, randomised trial to compare an internet-based warfarin anticoagulation management model with the traditional warfarin management model. *BMJ Open*. 2019;9(12):e032949. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032949.
2. Gorbunova E.V., Odarenko Yu. N., Mamchur S.E., Kudryavtseva N.G., Salahov R.R. Improving efficiency and safety of anticoagulation therapy in patients with prosthetic heart valves. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(4):26-33. (In Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-26-33
3. Mueller JA, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):584-8. DOI: 10.1177/1060028013517541.
4. Wang X, Xu B, Liang H, Jiang S, Tan H, et al. Distribution characteristics and factors influencing oral warfarin adherence in patients after heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1641-1648. DOI: 10.2147/PPA.S172223.
5. Kudryavtseva NG, Nikolenko NV, Sakharova OI, Vasilchenko VL, Tumanova SA, et al. Long-term efficiency of training program for patients with artificial heart valves to improve the adherence to treatment and quality of life. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2017;10(4):13-18. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio201710413-18
6. Huang JS, Xu N, Sun KP, Hong ZN, Chen LW, et al. Comparison of quality of life in patients who underwent mechanical mitral valve replacement: star GK vs SJM. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):2. DOI: 10.1186/s13019-020-1045-1.
7. Sandakov IP, Kochubei AV. [The compliance of patients under dispensary observation]. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia i Istor Med*. 2019;27(2):135-138. (In Russ.) DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-135-138.
8. Ding H, Jayasena R, Chen SH, Maiorana A, Dowling A, et al. The Effects of Telemonitoring on Patient Compliance With Self-Management Recommendations and Outcomes of the Innovative Telemonitoring Enhanced Care Program for Chronic Heart Failure: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2020;22(7):e17559. DOI: 10.2196/17559.
9. Brasen CL, Madsen JS, Parkner T, Brandslund I. Home Management of Warfarin Treatment Through a Real-Time Supervised Telemedicine Solution: A Randomized Controlled Trial. *Telemed J E Health*. 2019;25(2):109-115. DOI: 10.1089/tmj.2017.0260.
10. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
11. Ragab SS, Ahmed AE, Ayman AG, Ragab D. Compliant to Warfarin Therapy after Mechanical Heart Valve Replacement. *Open Journal of Thoracic Surgery*. 2014;04(02):39-43. DOI: 10.4236/ojts.2014.42009.
12. Yiu A, Bajorek B. Patient-focused interventions to support vulnerable people using oral anticoagulants: a narrative review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619847423. DOI: 10.1177/2042098619847423.
13. Viola R, Fekete H, Csoka I. Patients' knowledge on oral anticoagulant treatment in Hungary. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(6):1265-1272. DOI: 10.1007/s11096-017-0544-1.

14. Hasan SS, Shamala R, Syed IA, Basariah N, Chong DW, et al. Factors affecting warfarin-related knowledge and INR control of patients attending physician- and pharmacist-managed anticoagulation clinics. *J Pharm Pract.* 2011;24(5):485-93. DOI: 10.1177/0897190011415684.
15. Kaya İ, Köner AE. Assessment of the warfarin anticoagulation knowledge of patients with mechanical mitral valve prosthesis and its effect on therapy adherence and relevant complications. *Family Medicine & Primary Care Review.* 2021;23(2):174-178. DOI: 10.5114/fmpcr.2021.105919.
16. Thomson Mangnall LJ, Sibbritt DW, Al-Sheyab N, Gallagher RD. Predictors of warfarin non-adherence in younger adults after valve replacement surgery in the South Pacific. *Heart Asia.* 2016;8(2):18-23. DOI: 10.1136/heartasia-2016-010751.
17. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(9):853-60. DOI: 10.1002/pds.1556.
18. Shilbayeh SAR, Almutairi WA, Alyahya SA, Alshammari NH, Shaheen E, Adam A. Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(1):56-66. DOI: 10.1007/s11096-017-0569-5.
14. Hasan SS, Shamala R, Syed IA, Basariah N, Chong DW, et al. Factors affecting warfarin-related knowledge and INR control of patients attending physician- and pharmacist-managed anticoagulation clinics. *J Pharm Pract.* 2011;24(5):485-93. DOI: 10.1177/0897190011415684.
15. Kaya İ, Köner AE. Assessment of the warfarin anticoagulation knowledge of patients with mechanical mitral valve prosthesis and its effect on therapy adherence and relevant complications. *Family Medicine & Primary Care Review.* 2021;23(2):174-178. DOI: 10.5114/fmpcr.2021.105919.
16. Thomson Mangnall LJ, Sibbritt DW, Al-Sheyab N, Gallagher RD. Predictors of warfarin non-adherence in younger adults after valve replacement surgery in the South Pacific. *Heart Asia.* 2016;8(2):18-23. DOI: 10.1136/heartasia-2016-010751.
17. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(9):853-60. DOI: 10.1002/pds.1556.
18. Shilbayeh SAR, Almutairi WA, Alyahya SA, Alshammari NH, Shaheen E, Adam A. Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(1):56-66. DOI: 10.1007/s11096-017-0569-5.

Информация об авторах

Маркова Маргарита Михайловна, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, kotlyarova_marga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7616-6563>

Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Тарасов Дмитрий Георгиевич, к.м.н., заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФПО, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, fcssh@astra-cardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0866-3939>

Полунина Екатерина Андреевна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Вклад авторов

М. М. Маркова — написание текста рукописи;
О. С. Полунина — получение и анализ данных;
Д. Г. Тарасов — разработка концепции исследования;
Е. А. Полунина — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Margarita M. Markova, post-graduate student of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, kotlyarova_marga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7616-6563>

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Dmitry G. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), head of the Department of Cardiovascular Surgery faculty of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, fcssh@astra-cardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0866-3939>

Ekaterina A. Polunina, Dr. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Authors' contribution

M. M. Markova — research design development;
O. S. Polunina — obtaining and analysis of the data;
D. G. Tarasov — writing the text of the manuscript;
E. A. Polunina — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 21.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 14.12.2021

Принята к публикации / Accepted: 25.04.2022

УДК 614.4:312:(470.61)

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-199-216>

Основные этапы становления и развития санитарно-эпидемиологической службы в стране и вклад органов и организаций Роспотребнадзора в Ростовской области в общее дело (к 100-летию санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации)

Е. В. Ковалев¹, Г. В. Карпущенко², А. К. Носков³, Т. И. Твердохлебова⁴, И. А. Щипелева³,
О. С. Чемисова³, Е. И. Марковская³, О. Ф. Кретенчук³, В. А. Коршенко³, Н. В. Алексанина⁴,
В. В. Агафонова⁴

¹ Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

² Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

³ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

⁴ Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Оксана Федоровна Кретенчук, kretenchuk_of@antiplague.ru

Аннотация. Цель: формирование краткого обзора данных об основных исторических этапах становления и развития санитарно-эпидемиологической службы в стране в целом и в Донском регионе в частности, а также о вкладе органов и организаций Роспотребнадзора в Ростовской области в общее дело обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия страны в разные временные периоды. **Материалы и методы:** анализ архивных материалов, библиотечных фондов институтов и литературных источников из баз данных электронных библиотек e-library, КиберЛенинка и др. **Результаты:** обозначен вклад Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института и Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии в общее дело обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия страны в разные временные периоды. Уделено особое внимание вопросам эффективного взаимодействия органов и организаций Роспотребнадзора между собой и с другими учреждениями здравоохранения и науки. **Заключение:** в России сложилась очень действенная, оперативная система, способная эффективно решать вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Ключевые слова: санитарно-эпидемиологическая служба, эпидемиологический надзор, инфекционные заболевания, противочумный институт, история, взаимодействие

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Для цитирования: Ковалев Е. В., Карпущенко Г. В., Носков А. К., Твердохлебова Т. И., Щипелева И. А., Чемисова О. С., Марковская Е. И., Кретенчук О. Ф., Коршенко В. А., Алексанина Н. В., Агафонова В. В. Основные этапы становления и развития санитарно-эпидемиологической службы в стране и вклад органов и организаций Роспотребнадзора в Ростовской области в общее дело (к 100-летию санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации). *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):199-216. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-199-216.

The main stages of the formation and development of the sanitary and epidemiological service in the country and the contribution of Rospotrebnadzor bodies and organizations in the Rostov region to the common cause (to the 100th anniversary of the Sanitary and Epidemiological Service of the Russian Federation)

E. V. Kovalev¹, G. V. Karpushchenko², A. K. Noskov³, T. I. Tverdokhlebova⁴, I. A. Shchipeleva³,
O. S. Chemisova³, E. I. Markovskaya³, O. F. Kretenchuk³, V. A. Korshenko³, N. V. Aleksakhina⁴,
V. V. Agafonova⁴

¹ Rospotrebnadzor Administration in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

² Center for hygiene and epidemiology in the Rostov region of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

³ Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

⁴ Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Oksana F. Kretenchuk, kretenchuk_of@antiplague.ru

Abstract. Objective: formation of a brief overview of data on the main historical stages of the formation and development of the sanitary and epidemiological service in the country as a whole and in the Don region, in particular, as well as on the contribution of Rospotrebnadzor bodies and organizations in the Rostov region to the common cause of ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the country in different time periods. **Materials and methods:** Analysis of archival materials, library collections of institutes and literary sources from databases of electronic libraries e-library, CyberLeninka, etc. **Results:** The contribution of the Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute and the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology to the common cause of ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the country in different time periods is indicated. Special attention is paid to the issues of effective interaction of Rospotrebnadzor bodies and organizations among themselves and with other healthcare and scientific institutions. **Conclusion:** Russia has developed a very efficient, operational system capable of effectively addressing issues of ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population.

Keywords: sanitary and epidemiological service, epidemiological surveillance, infectious diseases, anti-plague institute, history, interaction.

Financing: The study did not have sponsorship

For citation: Kovalev E. V., Karpushchenko G. V., Noskov A. K., Tverdokhlebova T. I., Shchipeleva I. A., Chemisova O. S., Markovskaya E. I., Kretenchuk O. F., Korshenko V. A., Aleksakhina N. V., Agafonova V. V. The main stages of the formation and development of the sanitary and epidemiological service in the country and the contribution of Rospotrebnadzor bodies and organizations in the Rostov region to the common cause (to the 100th anniversary of the Sanitary and Epidemiological Service of the Russian Federation). *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):199-216. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-199-216.

Введение

Обеспечение санитарно-гигиенической и эпидемиологической безопасности населения является наиважнейшим фактором для существования любого государства. Началом создания и Днём рождения стройной централизованной санитарно-эпидемиологической системы в нашей стране считается дата подписания Декрета Совета Народных Комиссаров РСФСР от 15 сентября 1922 г. «О санитарных органах Республики».¹ В настоящее время федеральным органом исполнительной власти Российской Федерации, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере защиты прав потребителей, разработке и утверждению государственных санитарно-эпидемиологических правил и гигиенических нормативов, а также по организации и осуществлению федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора и федерального государственного надзора в области защиты прав потребителей, в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 322, является Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор)². В 2022 г. санитарно-эпидемиологическая служба России отмечает свой 100-летний юбилей.

Цель исследования — формирование краткого обзора данных об основных исторических этапах становления и развития санитарно-эпидемиологической службы в стране в целом и в Донском регионе в частности, а также о вкладе органов и организаций Роспотребнадзора в Ростовской области в общее дело обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия страны в разные временные периоды.

Становление и развитие санитарно-эпидемиологической службы на территории нашей страны

В России становление и развитие санитарно-эпидемиологической службы имеет глубокие исторические корни. Так, по уровню развития санитарного дела Древнерусское государство опережало страны Западной Европы. Уже к X–XI вв. определился широкий круг санитарно-гигиенических требований к различным сторонам народного бытового уклада. В «Изборнике Святослава» говорится о необходимости изоляции больных от здоровых³. Возложение на государство заботы о здоровье населения было предпринято ещё в Стоглавом Соборе в эпоху Ивана Грозного в 1551 г. [1]. С XVI в. известны документы о введении ограничительных противоэпидемических мероприятий — карантинных. Развитие карантинных в значительной степени связано с деятельностью Аптекарского приказа, учреждённого правительством России в 1620 г.⁴ В 1712 г. в России была издана инструкция относительно карантинных, обязывающая губернаторов и воевод применять ограничительные мероприятия при появлении «поветрий» за границей и во внутренних областях. Духу Петровских реформ соответствовало введение в 1721 г. нового государственного органа — Медицинской канцелярии, принимавшей меры по борьбе с эпидемиями. В то же время развитие экономики и промышленности способствовало началу организации на государственном уровне санитарного дела, гигиенической оценки условий труда и военной службы. Именно государственной организацией медицина в России выгодно отличалась от многих европейских государств.

Министерская реформа Александра I прекратила в 1803 г. работу Медицинской коллегии. Управление медициной и здравоохранением в Российской империи на несколько десятилетий было рассредоточено между подразделениями Министерства внутренних дел и других

¹ <https://www.rospotrebnadzor.ru/region/history.php>

² Постановление Правительства РФ от 30 июля 2004 г. № 322 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (с изменениями и дополнениями).

³ <http://yugovalib.ru/site/view/496>

⁴ Соколовский М.К. Характер и значение деятельности Аптекарского приказа. СПб., 1904. С.7.

министерств. Единый государственный орган управления охраной народного здоровья в России в то время был утрачен, что имело свои негативные последствия во время эпидемий.

Во втором издании (1842 г.) «Свода законов Российской империи» в «Уставе медицинской полиции» были обозначены положения по охранению народного здоровья, меры против повальных болезней, Устав карантинный и Положения о карантинной страже, которые предусматривали определённые действия обывателей, врачей, содержателей гостиниц, трактиров, постоянных дворов, обязывая, например, сообщать о появившейся в доме или заведении болезни местному полицейскому начальству [2]. Считается, что эти правила, введённые в действие при Николае I, явились прообразом ныне действующего закона о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения⁵.

С середины XIX в. в медицинских кругах начала активно внедряться идея о том, что медицина должна обеспечивать не только лечение и предупреждение болезней, но и давать рекомендации в строительстве публичных зданий, устройстве фабрик и заводов, в выборе жилья и пищи; разъяснялось значение санитарной статистики в обеспечении успешного развития народонаселения [3]. В то время термина «профилактическое направление» ещё не существовало и его именовали «санитарным».

Развитию земской медицины и новой формы медико-санитарного обеспечения населения в условиях отмены крепостного права в России способствовало утверждённое в 1864 г. Александром II «Положение о губернских и уездных земских учреждениях». Земские санитарные бюро, несмотря на ограниченные возможности, проводили противоэпидемические мероприятия, организовывали борьбу с эпидемическими болезнями, собирали и анализировали статистику заболеваемости и смертности населения, собирали данные о водоснабжении, школьной и фабричной гигиене, давали объективные данные о санитарном неблагополучии и слабых сторонах лечебной работы, нуждающихся в особых заботах земской организации [4].

Вслед за созданием земской медицины в связи с преобразованием городского самоуправления получила развитие городская медицина. По «Городовому положению» 1870 г. городские самоуправления могли содержать лечебные учреждения, издавать постановления, касающиеся противоэпидемических мер, санитарной охраны воды, санитарных условий в помещениях для продажи пищевых продуктов, санитарного состояния фабричных и ремесленных заведений и др.⁶ Однако законом не устанавливалась определённой ответственности за невыполнение этих постановлений, и городская медицина практически не выполняла возложенных на неё задач.

Важную роль в разработке принципов санитарно-профилактического направления медицины в России сыграли медицинские и санитарные общества и комиссии. Эпидемиологическое общество, организованное С. П. Боткиным ещё в 1866 г., пришло к заключению, что для более

эффективного руководства здравоохранением необходимо создать самостоятельный центральный орган управления делами народного здоровья во главе с врачом [5]. Однако в этот период идея не нашла поддержки и была воплощена в жизнь только после Октябрьской революции.

Первая мировая война привела к значительному ухудшению организации медицинской помощи населению, тяжело отразилась на санитарном состоянии страны. Февральская революция не внесла каких-либо радикальных изменений в дело охраны здоровья населения.

11 июля 1918 г. было создано министерство здравоохранения (Наркомздрава РСФСР). Основными принципами построения санитарно-эпидемиологической службы при этом являлись государственный характер и централизованное управление санитарным делом, специализация санитарного надзора, приближение санитарного обслуживания к населению, вовлечение населения в санитарно-оздоровительные мероприятия, научное обоснование практической санитарно-эпидемиологической деятельности. С первых лет существования послереволюционной России, несмотря на огромные экономические трудности, руководство страны выделяло значительные средства на санитарно-технические мероприятия в промышленности и благоустройство городов. Восстанавливая хозяйство страны после гражданской войны, повсеместно создавали сначала разрозненные санитарно-эпидемиологические учреждения, а затем в отдельных районах предпринимали попытки формирования сети санитарно-эпидемиологической службы.

Единая организация санитарного дела в стране была введена с принятием декрета «О санитарных органах Республики» 15 сентября 1922 г. В качестве одной из основных задач Декретом была обозначена «организация противоэпидемических мероприятий». Также были введены «санитарно-эпидемические подотделы» и должности санитарных врачей «эпидемического дела». Вступление в силу этого Декрета способствовало тому, что деятельность сложившейся в предыдущие десятилетия системы профилактической медицины стала более централизованной.

Заслугой санитарно-эпидемиологической службы страны можно считать то, что за время Великой Отечественной войны впервые в истории, несмотря на тяжёлую санитарно-эпидемиологическую обстановку, сложившуюся на первом этапе войны в связи с эвакуацией миллионов людей, уплотнённость в жилищах, перегрузки транспорта и учреждений общественного питания, несмотря на наличие вспышек сыпного тифа, туляремии, инфекционной желтухи, холеры, бруцеллёза и других инфекционных заболеваний, невзирая на полное разрушение отступающими под натиском Красной Армии немецко-фашистскими захватчиками городов и сёл, жилищ, водоснабжения и канализационных систем населённых пунктов в освобождённых районах, эпидемические вспышки среди населения удавалось быстро ликвидировать, предотвращая эпидемии среди гражданского населения и массовое распространение инфекционных заболеваний в действующей Армии [6].

В послевоенные годы в стране была создана эффективная система вакцинопрофилактики. С 1950 по 1970 гг. заболеваемость брюшным тифом в СССР снизилась почти

⁵ <https://www.rospotrebnadzor.ru/region/vmusey/mu-2.php>

⁶ Высочайше утверждённое 16-го июня 1870 года городское положение с объяснениями. – С.-Петербург: Хоз.департ. М.В.Д., 1870. – 240 с. Электронная библиотека <http://simlib.ru/handle/123456789/2378>

в 4 раза, коклюшем — в 8 раз, дифтерией — более чем в 70 раз⁷.

С 1970-х гг. предписания санитарных врачей стали обязательными для беспрекословного выполнения всеми предприятиями и общественными учреждениями.

19 апреля 1991 г. Верховным Советом РСФСР впервые был принят Закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»⁸. В 90-е гг. решались важные вопросы по проблемам ВИЧ-инфекции и туберкулёза, проблемам радиационной безопасности населения и уничтожения химического оружия, проблемам безопасного обращения с пестицидами и агрохимикатами, проблемам охраны атмосферного воздуха, уничтожения отходов производства и потребления. Однако необходимо сказать, что в смутное время развала СССР, дезорганизации всех процессов в РСФСР, стихийной экономической и политической децентрализации страны эффективность санитарно-эпидемиологической службы претерпела значительный упадок. Так, в 1993–1996 гг. в результате недостатков в организации и проведении иммунизации населения и масштабной агрессивной кампании в средствах массовой информации о вреде прививок разразилась эпидемия дифтерии. Нормализация политических и экономических процессов в стране, усиление профилактической направленности здравоохранения позволила уже к 2005 г. охватить население прививками до 98,6%. В сравнении с 1996 г. создание высокого уровня коллективного иммунитета обеспечило снижение заболеваемости дифтерией более чем в 20 раз [7].

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 9 марта 2004 г. № 314 госсанэпидслужба преобразована в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека⁹. Начало XXI в. привнесло в организацию санитарно-эпидемиологической службы страны не только смену названия, но и необходимость выполнения своих функций с учётом уже новых условий, новых масштабов и новых ритмов. Возможность населения стремительно и зачастую хаотично перемещаться по всему миру, связанная с развитием трансконтинентальных промышленных и торговых связей, широкой доступностью туризма, массовыми международными мероприятиями и другими процессами глобализации с одной стороны, а также чрезвычайные ситуации природного и техногенного характера, военные конфликты и вновь возникшая угроза биотерроризма с другой стороны, требовали активизации работы по предотвращению завоза и трансграничного распространения инфекционных болезней на территории России и сотрудничества с зарубежными странами и международными организациями по вопросам борьбы с угрозой инфекционных болезней. Так, в 2015 г. в Сочи состоялась международная конференция «Перспективы сотрудничества государств-членов Шанхайской организации сотрудничества (ШОС) в противодействии угрозе инфекционных болезней», посвящённая вопросам снижения рисков распространения инфекционных болезней

[8]. Укрепление научных и практических связей со странами дальнего и ближнего зарубежья в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения позволило усилить национальные возможности в области эпидемиологического надзора стран-партнёров России на евразийском пространстве, в Африке и Юго-Восточной Азии; восстановить статус и престиж российской эпидемиологической науки и практики борьбы с инфекциями на международной арене.

Значительную роль в обеспечении эпидемиологического благополучия страны играет противочумная система. «Высочайше учреждённая комиссия о мерах предупреждения и борьбы с чумной заразой», основанная 11 января 1897 г., на государственном уровне решала проблемы предупреждения эпидемий и борьбы с чумой и холерой. В 1899 г. противочумная лаборатория Д. К. Заболотного, находившаяся на Аптекарском острове в Санкт-Петербурге, ввиду её опасности для города была перенесена в изолированный форт «Император Александр I» на острове Котлин, где была создана «Особая лаборатория по заготовлению противо-бубонночумных препаратов в Императорском институте экспериментальной медицины» [9,10]. Комиссия оказывала содействие земствам в организации бактериологических лабораторий и станций [11], которые во второй половине XIX в. были учреждены уже во многих городах. Часть бактериологических лабораторий в дальнейшем была, преобразована в бактериологические институты.

Создание сети противочумных учреждений на эндемичных по чуме территориях России было начато с организации в 1901 г. первой противочумной лаборатории в Астрахани, и к 1915 г. было организовано 10 противочумных лабораторий (станций). После Октябрьской революции в связи с сохраняющейся напряжённой обстановкой по чуме уже в октябре 1918 г. был создан первый в стране Краевой институт микробиологии и эпидемиологии (противочумный институт «Микроб»), ставший преемником Особой лаборатории форта «Император Александр I», а также научным и оперативным центром страны по борьбе с чумой и другими особо опасными инфекциями. Мощный виток развития противочумной системы произошел в советское время, когда в её структуру вошли шесть научно-исследовательских институтов и 29 противочумных станций и отделений не только на территории России, но и Грузии, Армении, Азербайджана, Таджикистана, Туркменистана и других союзных республик [9].

Производной от противочумных учреждений считаются специализированные противозидемические бригады (СПЭБ), сформированные на базе противочумных учреждений приказом Минздрава СССР в 1963 г. С годами под влиянием возникающих биологических угроз и вызовов в области санитарно-эпидемиологического благополучия структура СПЭБ прошла целую серию преобразований. Сначала это были небольшие формирования, предназначенные обеспечивать специфическую индикацию при угрозе применения вероятным противником биологического оружия. В дальнейшем функции и штат СПЭБ были расширены: бригады выезжали на эпидемические вспышки и работали на базах территориальных лабораторий. В 1988 г. после землетрясения в Армении

⁷ <https://www.rosпотребнадзор.ru/region/history/poslevov.php>

⁸ <https://www.rosпотребнадзор.ru/region/history.php>

⁹ Указ Президента РФ от 09 марта 2004 г. № 314 «О системе и структуре федеральных органов исполнительной власти» (с изменениями и дополнениями)

и позже, во время вооружённого конфликта в Чеченской республике, СПЭБ пришлось в условиях автономности брать на себя функции санитарно-эпидемиологической службы, работать в условиях разрушенной социальной и производственной инфраструктуры, объектов коммунального хозяйства, жилья и воздействия стрессовых факторов [12]. В настоящий момент СПЭБ являются мобильными автономными формированиями постоянной готовности и экстренного реагирования, способными решать задачи в рамках четырех направлений: мониторинг территорий с целью выявления циркуляции возбудителей природно-очаговых инфекционных болезней; мониторинг территорий в период обострения эпизоотической ситуации; участие в ликвидации вспышек инфекционных болезней; мониторинг территории с целью контроля и прогноза эпидемиологической и эпизоотической ситуации при подготовке к проведению массовых мероприятий [13].

В настоящее время мир переживает катастрофическое влияние на все аспекты деятельности человечества пандемии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Глобальное распространение COVID-19 чрезвычайно обострило и вывело на новый уровень понимание важности противоэпидемических, профилактических и просветительских аспектов деятельности санитарно-эпидемиологической службы. Специалистам Роспотребнадзора под личным руководством Президента страны В. В. Путина и всемерном содействии Правительства Российской Федерации на первом этапе развития пандемии благодаря целому комплексу проведённых мероприятий удалось сдержать проникновение вируса в страну и отсрочить его масштабное распространение, создав запас времени для развёртывания диагностической и госпитальной базы [14]. В кратчайшие сроки были созданы диагностические тест-системы и вакцины. Россия заняла лидирующую позицию в борьбе с новым патогеном. Однако возникла «новая» проблема — агрессивная массовая антивакцинная пропаганда, сдерживающая формирование устойчивого коллективного иммунитета к инфекции. В этой ситуации специалистам Роспотребнадзора необходимо эффективно выстраивать коммуникацию с населением, чтобы развеять страхи и сомнения в безопасности вакцин. Конечно, нет универсальной стратегии, и масштабы проблемы могут быть разными, но ведение информационно-просветительской работы, в том числе и в социальных сетях, является одной из важнейших задач, стоящих перед санитарно-эпидемиологической службой сегодня.

Подводя итог очень краткому описанию этапов становления и развития в стране санитарно-гигиенического и противоэпидемического направлений медицины, можно резюмировать, что в России создана лучшая в мире санитарно-эпидемиологическая служба, высшей целью которой является сохранение здоровья и увеличение продолжительности жизни населения.

Становление и развитие санитарно-эпидемиологической службы на Дону

В устье Дона и на берегах Азовского моря во временном диапазоне от II тысячелетия до новой эры и до V–VI вв. нашей археологи находят следы активной жизни

древних оседлых поселений и городищ, находившихся в постоянном взаимодействии с разного рода кочевниками. Вследствие этого взаимодействия санитарное и эпидемиологическое состояние в разное время претерпевало и взлёты, и падения.

Русичи, впервые появившиеся на этой земле в конце IX в. и назвавшие побережье Азовского моря Лукоморьем [15], должны были принести с собой санитарно-гигиенические обычаи бытового уклада, уже сложившиеся в это время на Руси.

На Дону и в Приазовье были организованы одни из первых карантинных пунктов. Уже в 1750 г. карантин был устроен при Темерницкой таможне, учреждённой в 1749 г. императрицей Елизаветой Петровной. В августе 1776 г. под Главный Карантин Приазовья был определён целый посёлок в западной части мыса Таганьин Рог. Карантин в Таганроге по своей организации считался одним из лучших в России [16].

В 1874 г. в Ростове был образован санитарный комитет, на который были возложены наблюдательные функции за обеспечением горожанами опрятности и чистоты на улицах, во дворах, на рынках, в лавках и трактирах. С 1 января 1885 г. в Ростове в каждой из трёх полицейских частей города было образовано по санитарному участку. На каждом участке несли службу санитарный врач, два санитарных надсмотрщика и прикомандированный полицейский чиновник. В 1886 г. был организован первый оспопрививатель. В 1909 г. на базе лаборатории по производству противодифтерийной сыворотки и пастеровской станции Николаевской больницы в Ростове был создан Бактериологический институт [17].

С 1912 г., когда в чумном очаге Северо-Западного Прикаспия в селе Заветном была открыта противочумная лаборатория, на юге России начинается своё существование противочумная система.

В трудные годы гражданской войны, сопровождавшиеся высоким уровнем инфекционной заболеваемости, становление советского здравоохранения на Дону было начато с внедрения в жизнь профилактических мероприятий. В Ростове функционировал санитарно-противоэпидемический подотдел, состоящий из санитарного отдела с дезинфекционной частью и лабораторной секцией, эпидемиологического отдела, отдела борьбы с социальными болезнями, отдела санитарной статистики и отдела санитарного просвещения. В 1923 г. был открыт Дом санитарного просвещения Донского отдела здравоохранения с медицинской библиотекой и музеем, проводили различные санитарно-просветительские мероприятия, активно привлекали население к наведению чистоты и порядка. В населённых пунктах работали дезинфекционные и санитарно-гигиенические отряды, бактериологические лаборатории, санитарные участки, противомаларийные, противобруцеллёзные, дезинфекционные и противочумные станции¹⁰. В начале двадцатых годов для обеспечения безопасности в отношении чумы населения, проживающего на территории очага Северо-Западного Прикаспия, в очаг регулярно командировали специально организованные сезонные эпидотряды, за-

¹⁰ http://www.61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=180&Itemid=130

тем в 1927 г. была развёрнута лаборатория в селе Ремонтном и создано противочумное отделение в Ростовском городском бактериологическом институте [18]. В 1927 г. Постановлением Совета народных комиссаров РСФСР было утверждено «Положение о санитарных органах республики», значительно расширившее их функции в организации профилактической и оздоровительной работы медицинских учреждений Дона. Положение регламентировало активизацию деятельности по санитарной охране жилищ, пищевых продуктов, воды, воздуха, почвы. Был введён обязательный санитарный надзор за проектированием и строительством различных объектов. С этого времени санитарному надзору подлежит профессиональная заболеваемость. Санитарные участки были трансформированы в санитарные бюро, возглавляемые старшими врачами. В состав бюро, кроме санитарных врачей, входили и эпидемиологи, которые до этого работали только в санитарном отделе Донского отдела здравоохранения. В 1929 г. в г. Ростове-на-Дону открыта Краевая противочумная станция [18]. Богатым на реорганизационные мероприятия оказался 1934 г.: санитарные бюро на Дону были трансформированы в санитарные инспекции; в результате реорганизации Ростовского городского Бактериологического института и Ростовской Краевой противочумной станции был создан противочумный институт; также из состава Бактериологического института были выделены Институт тропических болезней и Институт коммунальной гигиены. Эти изменения были связаны с востребованностью научного подхода в практических санитарно-гигиенических и противоэпидемических направлениях медицинской деятельности¹⁰. Возложение на государственную санитарную инспекцию контрольных функций потребовало укрепления лабораторной базы. В 1937–1938 гг. была расширена центральная санитарно-гигиеническая лаборатория и созданы районные лаборатории. В это время в Ростове-на-Дону уже функционировал институт гигиены питания и гигиены труда с клиникой профессиональных заболеваний¹⁰.

Серьёзное ухудшение эпидемической обстановки произошло в связи с началом Великой Отечественной войны, но санитарно-эпидемиологическая служба выдержала и это испытание, подтвердив правильность принятых принципов противоэпидемической работы¹¹. В послевоенное время работа санитарно-эпидемиологической службы вышла на новый виток. С ноября 1949 г. было утверждено Положение о Всесоюзной государственной санитарной инспекции и органах санитарно-противоэпидемической службы, распределившее функцию предупредительно-санитарного надзора за государственной санитарной инспекцией, а функцию санитарного надзора — за санитарно-эпидемиологическими станциями. В 1950–1955 гг. в Ростове-на-Дону, Таганроге, Азове и других населённых пунктах Ростовской области были проведены мероприятия по объединению государственной санитарной инспекции и санитарных подотделов в единое учреждение — санитарно-эпидемиологические станции. Всю санитарно-эпидемиологическую работу в области с этого периода возглавляет главный санитарный

врач области. При Северо-Кавказской железной дороге в 1949 г. был создан противочумный отряд, трансформировавшийся в дальнейшем в дорожную противочумную лабораторию, а ещё позже — в противочумную станцию СКЖД¹².

В 1987 г. были объединены два родственных института — НИИ микробиологии, эпидемиологии и гигиены и НИИ медицинской паразитологии, — и на их базе создан Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии.

В 1991, 1994 и 1998 гг. Ростовскую областную санитарно-эпидемиологическую станцию преобразовывали сначала в «Ростовский областной центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора», затем в «Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Ростовской области» и «Федеральное государственное учреждение — Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Ростовской области». Было усилено внимание к анализу состояния здоровья населения и влиянию на него окружающей среды¹³.

Трансформация госсанэпидслужбы страны в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека обусловила реорганизацию и территориальных учреждений санитарно-эпидемиологической службы. В 2005 г. в области создано Управление Роспотребнадзора по Ростовской области и Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области»¹³.

Важнейшими задачами организаций Роспотребнадзора в Ростовской области, утверждёнными приказом Управления Роспотребнадзора по Ростовской области от 08.11.2019 № 568, и на сегодняшний день остаются профилактика, выявление и предупреждение распространения инфекционных заболеваний, в том числе управляемых средствами вакцинопрофилактики; недопущение завоза и распространения на территории страны опасных инфекционных болезней; обеспечение радиационной, химической, биологической и иных видов безопасности жизнедеятельности населения; обеспечение безопасности продукции и среды обитания человека, включая снижение влияния негативных факторов на состояние атмосферного воздуха, почвы и питьевой воды; формирование здорового образа жизни граждан Ростовской области.

Вклад Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института в общее дело обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия страны в разные временные периоды

Основными задачами в работе Ростовского-на-Дону противочумного института с момента его основания в 1934 г. и до настоящего времени являются борьба с особо опасными и природно-очаговыми инфекционными болезнями, их диагностика и профилактика, а также

¹¹ http://www.61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=79&Itemid=92

¹² http://www.61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=180&Itemid=130

¹³ http://www.61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=7038:2017-06-29-13-16-34&catid=80:2009-12-25-16-26-24&Itemid=79

обеспечение биологической безопасности и противодействие биотерроризму. Первичной целью создания института была планомерная разработка и осуществление мероприятий по ликвидации эпизоотий чумы на территории Азово-Черноморского края и Северного Кавказа [19]. В предвоенные годы были выполнены оригинальные исследования по эпизоотологии, эпидемиологии, патогенезу чумы и туляремии [20].

В 1940 г. в основные функции и задачи института были включены научно-методическое руководство подведомственными учреждениями; научно-исследовательская работа; производство бактериологических препаратов; подготовка кадров для противочумных станций и отделений, для отделов особо опасных инфекций санитарно-эпидемиологических станций. В эти годы в подчинении института находилось уже 30 противочумных лабораторий, отделений и противочумных станций, расположенных в Ростовской, Сталинградской, Астраханской областях и в Ставропольском крае. Кроме того, институт осуществлял методическое руководство отделами особо опасных инфекций 40 областных и краевых и республиканских санитарно-эпидемиологических станций. В 1941 г. сфера научно-методического и оперативного руководства института была дополнительно расширена за счёт Элистинской, Сталинградской и Азербайджанской противочумных станций, Батумской, Потийской, Новороссийской, Феодосийской, Одесской и Красноводской противочумных лабораторий, а также Киевской, Харьковской и Тбилисской наблюдательных станций.

В трудные годы Великой Отечественной войны Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт внёс большой вклад в ликвидацию обширных эпидемических вспышек туляремии и холеры в Ростовской, Сталинградской и Астраханской областях. С 10 октября 1941 г. институт и подчинённые ему противочумные станции и противочумные пункты были переданы в оперативное подчинение Санитарному Управлению Южного фронта для проведения противоэпидемических мероприятий в войсках фронта и прифронтовой зоне. Проводилась широкомасштабная противоэпидемическая работа по чуме, были сформированы стационарные лаборатории для изучения возбудителей туляремии, а также семь походных лабораторий для изучения возбудителя холеры. Четыре эпидемиологических отряда института с походными лабораториями провели противоэпидемические мероприятия по туляремии в войсках Южного фронта и прифронтовой зоне. Специалисты противочумных станций и противочумных пунктов подключались к борьбе с сыпным тифом, в результате их самоотверженной работы сыпной тиф был ликвидирован. На конечном этапе войны и после её окончания институт продолжал свою деятельность, выполняя противоэпидемические мероприятия на Украине, в Молдавии и Крыму. За образцовое выполнение заданий военного командования и Наркомздрава СССР по противоэпидемическому обеспечению войск фронта и населения на обслуживаемых институтом территориях, а также в Крыму, на Украине и в Молдавии ряд сотрудников института были награждены орденами и медалями Советского Союза (в том числе боевыми). Кроме огромного объёма практической работы, сотрудники института и

в годы войны не останавливали научную работу. Одним из важнейших научных достижений этого периода стало создание туляремийной вакцины, в разработке которой присутствует весомая доля труда специалистов института [21].

В послевоенные годы институт возглавил и принял непосредственное участие в изучении очага туляремии в дельте Дона, в Волго-Уральском междуречье, Волго-Ахтубинской пойме и на значительной части территории Юга Европейской части СССР. Продолжали активную работу по изучению эпизоотологии чумы, экологии сусликов и способов их истребления [22]. За оздоровление чумного очага на территории Северо-Западного Прикаспия девять сотрудников института были удостоены в 1952 г. Сталинской премии. Приоритетными научно-исследовательскими направлениями тех лет оставалось изучение патогенеза и клиники чумы, а также чумных бактериофагов и противочумного иммунитета. Параллельно специалисты института осуществляли экспериментальные и практические работы по оздоровлению хозяйств от бруцеллёза, изучению возбудителя бруцеллёза, разработке методов его диагностики и специфической профилактики [23].

С начала 1960-х гг. эпизоотологическая работа института отошла на второй план и основными направлениями научных исследований, отмеченными значительными успехами, стали биохимия, генетика, экспериментальная иммунология, молекулярная биология возбудителей особо опасных инфекций, разработка методов диагностики, а также подбор препаратов и разработка схем антибактериальной терапии особо опасных болезней, препятствующих возникновению и распространению антибиотикорезистентных форм возбудителей.

С 1971 г. институт является головным методическим центром в стране по проблеме «Холера». На институт возложены задачи координации исследований по созданию эффективных средств и методов диагностики, лечения, специфической и неспецифической профилактики, а также обеспечению эпидемиологического надзора за холерой. Эта работа осуществляется сотрудниками в повседневном режиме долгие годы. Результаты разносторонних исследований были представлены в ряде монографий, инструкций, руководств и диссертационных работ. По мере получения новых научных данных все документы подвергаются соответствующей коррекции. Так, предложенную в 1975 г. схему лабораторной диагностики холеры перерабатывают по мере внедрения новых диагностических препаратов. В 1980–1990-х гг. в институте был разработан принцип районирования нашей страны по типам эпидемических проявлений холеры, что позволило дифференцировать объём и характер противоэпидемических мероприятий. С течением времени благодаря появлению новых знаний эта методика претерпевала частичные изменения, и в настоящее время осуществляются исследования, направленные на её совершенствование [24].

В 2008 г. на институт возложены функции Референс-центра по мониторингу холеры. В обязанности референс-центра входит оперативный анализ и оценка эпидемиологической обстановки по холере по континентам и странам мира, СНГ, России; анализ эпидемиологических

рисков, ассоциированных с распространением возбудителя холеры, возникновением атипичных и новых штаммов; формирование баз данных, геоинформационных систем, долгосрочных прогнозов по холере; оказание консультативно-методической и практической помощи учреждениям Роспотребнадзора при установлении возможных источников контаминации поверхностных водоёмов и других объектов окружающей среды токсигенными и атоксигенными штаммами холерных вибрионов О1 серогруппы, а также при проведении профилактических мероприятий; анализ состояния лабораторной диагностики и мониторинга холеры; подготовка предложений и организация разработки нормативно-методических документов по эпидемиологическому надзору, диагностике и профилактике холеры¹⁴ [25].

С 1967 г. в институте начата работа по санитарной охране территории. К 1980 г. были проведены научные разработки по совершенствованию мероприятий по предупреждению заноса и распространения особо опасных инфекций в СССР, было дано обоснование сил и средств лечебно-профилактических, противоэпидемических и лабораторных служб в очагах карантинных инфекций. Правилами по санитарной охране территории СССР 1983 г., разработанными с непосредственным участием специалистов института, были усовершенствованы санитарно-карантинные мероприятия, упрощена громоздкая система надзора за прибывшими из-за границы и досмотра транспортных средств. В 2003 и в 2012 гг. для специалистов Управления Роспотребнадзора, уполномоченных осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор в пунктах пропуска через Государственную границу Российской Федерации, в институте были изданы Справочники-кадастры «Распространение в мире инфекционных болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации» [26]. Институт принимает непосредственное участие в разработке межведомственных оперативных планов санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации [27].

Начиная с 80-х гг. и до настоящего времени, продолжая активные исследования по традиционным для института направлениям, таким как чума [28], туляремия [29], холера [30], институт, опираясь на тесное взаимодействие с учреждениями Роспотребнадзора в Ростовской области, расширил спектр изучаемых инфекций за счёт болезней краевой инфекционной патологии <?> лихорадки Западного Нила, Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Ку [31], клещевого боррелиоза [32], легионеллёза [33], бруцеллёза, сибирской язвы [34]. Изучена многолетняя динамика заболеваемости населения Ростовской области острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом [35]. Оценены экологические предпосылки циркуляции вируса клещевого энцефалита в Ростовской области. [36].

¹⁴ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 1 декабря 2017г. №1116 «О совершенствовании системы мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации ПБА в Российской Федерации»

В институте проведены исследования, направленные на обеспечение внедрения положений «Международной конвенции о контроле судовых балластных вод и осадков и управления ими 2004 года» на территории Российской Федерации. Во взаимодействии со специалистами Управления Роспотребнадзора по Ростовской области был предложен алгоритм противоэпидемических (профилактических) мероприятий в случае обнаружения в балластных водах патогенных холерных вибрионов [37].

Институт участвовал в разработке идеи создания СПЭБ, принимал непосредственное участие в разработке штатной структуры и табеля оснащения этих мобильных формирований. С 1965 г. сотрудники института в составе СПЭБ и отдельных мобильных групп осуществили более 60 выездов по эпидпоказаниям в различные регионы СССР и России. Группы специалистов принимали участие в ликвидации вспышек чумы и холеры в Китае, Монголии, Пакистане, Афганистане, Вьетнаме, Сомали, Индии. Трудно переоценить огромную практическую, санитарно-гигиеническую и санитарно-эпидемиологическую помощь, которую оказала СПЭБ института в 1988 г. в разрушенном землетрясением Ленинкане. В 1991 г. СПЭБ института работала на вспышке холеры в г. Вилково Одесской области [38], в 1994 г. участвовала в ликвидации эпидемии холеры в Дагестане [39]. Такие качества, как способность быстрого реагирования и развёртывания, автономность и многопрофильность; способность взаимодействия со службами и ведомствами в зоне чрезвычайной ситуации очень пригодились специалистам СПЭБ при работе в условиях вооружённого конфликта в 1995 г. в Чеченской республике [40].

Новым форматом работы СПЭБ в последние годы является участие в обеспечении санитарно-эпидемиологической безопасности массовых мероприятий, в том числе международных.

Институт принял активное участие в разработке и выполнении Комплексных планов обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области в период подготовки и проведения игр Чемпионата мира по футболу-2018 в Ростове-на-Дону, в том числе предупреждения эпидемических осложнений, связанных с «внутренними» и «внешними» рисками [41]. Особое внимание институтом было уделено повышению знаний и умений специалистов по вопросам профилактики особо опасных инфекций среди различных групп населения (работники санитарно-карантинных пунктов пропуска и государственных контрольных органов, волонтеры) для оказания первичных профилактических/противоэпидемических мероприятий при возникновении больного (либо подозрительного) на особо опасные инфекции [42]. Успешность подготовительных мероприятий проведения чемпионата мира определялась не только эффективностью комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий, но и использованием методов современных информационных технологий. Специалистами института во взаимодействии с Управлением Роспотребнадзора по Ростовской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» была осуществлена научная

и техническая разработка ГИС «Единая эпидемиологическая карта города Ростова-на-Дону», повысившая оперативность в получении данных и качество проводимого мониторинга [43]. Создание единого ГИС-портала на сайте института в сети интернет, доступного всем участникам эпидемиологического надзора, является одним из способов координации межведомственных взаимодействий.

С 2017 г. в институте функционирует Центр индикации возбудителей инфекционных болезней I–II групп патогенности¹⁵. Основными задачами центра являются обеспечение противоэпидемической готовности по особо опасным инфекционным болезням на территории Ростовской области; предупреждение или ликвидация последствий чрезвычайных ситуаций, связанных с завозом и распространением опасных инфекционных болезней на территории Ростовской области; определение этиологических факторов опасных инфекционных болезней бактериальной и вирусной природы неустановленной этиологии с тяжёлым клиническим течением и (или) неясной клинической картиной; оказание консультативно-методической помощи органам и организациям Роспотребнадзора и организациям здравоохранения.

С начала 2020 г. научная и практическая деятельность сотрудников института претерпела значительные изменения. Большая часть кадрового состава института была привлечена к борьбе с новой коронавирусной инфекцией. Так, сотрудники института совместно с представителями других учреждений Роспотребнадзора активно включились в масштабную работу по диагностике; оценке серопревалентности к нуклеокапсидному антигену SARS-CoV-2 взрослого и детского населения различных регионов РФ [44, 45, 46]; определению популяционного иммунитета [47]; научному изучению генетики возбудителя [48]. Проведён анализ эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции в Ростовской области, выявлены некоторые региональные особенности, способствующие её распространению [49]. Изучены особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19 [50]. Осуществляются глубокие исследования в области формирования иммунитета у вакцинированных.

Вклад Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии в общее дело обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия страны

Научные направления института на протяжении всей его деятельности определялись эпидемиологической ситуацией в стране и на юге России и отвечали запросам практического здравоохранения. Проблема кишечных инфекций — традиционно ключевая научная проблема института. Силами сотрудников при участии кафедр медицинского института и практических

учреждений в 1922–1927-х гг. удалось ликвидировать длительный очаг холеры в Ростове, остановить эпидемию брюшного тифа в стране. Были проведены глубокие теоретические исследования по изучению диссоциации и изменчивости кишечных бактерий, описан новый вид дизентерийных бактерий, вошедших в мировую классификацию под названием Шмитца-Штуцера. Коллективу института принадлежит приоритет в создании отечественной противочумной вакцины, бактериофага, установлении эффективности серологической диагностики бруцеллеза.

В 1920–1941 гг. в институте начали расширять производство бактериальных препаратов, которыми снабжался Юго-восток страны. В предвоенные годы осуществлялся выпуск вакцин (дизентерийная, туляремийная, антирабическая, холерная и др.), анатоксинов (дифтерийный, столбнячный, скарлатинозный), бактериофагов (брюшнотифозный, дизентерийный, холерный), сывороток (противодифтерийная, противоскарлатинозная, противохолерная). К 1941 г. институт наладил выпуск 13 бактериальных препаратов, количество которых к концу 1945 г. возросло до 21. В отдельные периоды (в зависимости от нужд страны) выпускали оспенный детрит, антирабическую, тифопаратифозную и дизентерийную вакцины, БЦЖ, сыворотки против дифтерийных бактерий, менингококка, стрептококка и др.¹⁶

В 1943 г., после освобождения Ростова в труднейших условиях недостатка кадров, научной аппаратуры институт оказывал помощь практическим учреждениям здравоохранения в борьбе с острыми кишечными инфекциями, в восстановлении сети бактериологических лабораторий, пастеровских пунктов. В научных отделах института изучали эффективность дизентерийного бактериофага, дифтерийного анатоксина, вакцины БЦЖ, широко используемых в практике. Для нужд Красной Армии и здравоохранения уже в 1943 г. наладили выпуск 11 наиболее востребованных бактериальных препаратов для лечения раневых инфекций и профилактики инфекционных заболеваний. В годы Великой Отечественной войны институт, находясь продолжительное время в прифронтовой полосе, выполнял большую работу по снабжению воинских частей и населения Ростовской области бактериальными препаратами, консультировал органы здравоохранения по вопросам противоэпидемических мероприятий и принимал непосредственное участие в их проведении.

Важное научное и практическое значение имеют разработки института по проблеме природно-очаговых, особо опасных и трансмиссивных инфекций. Исследования по чуме, бруцеллёзу, туляремии, малярии были начаты ещё в 1920–1930 гг. В 1928 г. в институте было открыто противочумное отделение. На основе авирулентного штамма чумных бактерий созданы отечественная противочумная вакцина и бактериофаг. При участии института ликвидирован ряд пойменных и степных очагов туляремии в Ростовской области и

¹⁵ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 1 декабря 2017 г. № 1116 «О совершенствовании системы мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации ПБА в Российской Федерации»

¹⁶ Победа в сердце каждого. 75 лет Великой Победы. Доступно по: <http://rniimp.ru/sites/default/files/75letvelikoypobedy4titulnyydyasayta.pdf> (дата обращения: 16.02.2022).

других территориях Северного Кавказа. При институте создана краевая малярийная станция, а также сеть противомаларийных учреждений в области. Разработаны авиационно-химический метод борьбы с комарами, методы окраски, метод определения физиологического возраста самок кровососущих комаров, паразитологические исследования крови, что определило успех борьбы с малярией. За разработку и внедрение в практику комплексной системы мероприятий по резкому снижению заболеваемости малярией и ликвидацию её как массового заболевания в 1952 г. сотрудники института были удостоены Государственной премии в области науки и техники.

Необходимо отметить большой вклад института в дело ликвидации вспышки крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), возникшей в Ростовской области в начале 60-х гг. Были проведены многоплановые научные исследования по выделению вируса; изучению механизмов эпидемического и эпизоотического процессов; разработке мероприятий по угнетению природного очага и профилактике инфекции; разработке лечебно-профилактических и диагностических препаратов, в результате чего показана возможность применения РНГА для экспресс-диагностики КГЛ и индикации возбудителя. Впервые был не только разработан, но и применён в лечебной практике гипериммунный гаммаглобулин против КГЛ, который экспонировался на ВДНХ СССР и получил диплом I степени.

В 1960–1970-е гг. институт, являясь головным учреждением на юге РСФСР по брюшному тифу, обеспечил стойкое уменьшение заболеваемости в ряде автономных республик Северного Кавказа. Была изучена эффективность спиртовой брюшнотифозной дивакцины, оценена эффективность систематического фагирования переболевших брюшным тифом для профилактики носительства. Изучение этиологической структуры и эпидемиологических особенностей кишечных инфекций на юге РСФСР позволило установить сальмонеллёзную этиологию пищевых токсикоинфекций, роль и значение энтеропатогенных кишечных палочек в эпидемиологии спорадических и групповых кишечных инфекций, разработать пути совершенствования эпиднадзора, меры профилактики при дизентерии. Также были выполнены уникальные исследования по изучению факторов вирулентности госпитальных штаммов стафилококков, позволившие обосновать и начать производство антистафилококкового иммуноглобулина.

Начиная с 80-х гг. прошлого века в институте широко развивается биотехнологическое направление — разрабатываются препараты для лечения, профилактики и диагностики инфекционных и паразитарных болезней для нужд практического здравоохранения [51]. На базе института созданы питательные среды для культивирования и накопления микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий, сальмонелл); производится лептоспирозная вакцина для иммунизации людей группы эпидемического риска [52] и гемофильная вакцина типа b, конъюгированная [53], включённые в Национальный календарь профилактических прививок; в настоящее время ведётся разработка инактивированной

ротавирусной вакцины для детей [54]. Разработаны тест-системы для диагностики вирусных инфекций: рота-, адено-, реовирусной инфекции, применение которых позволило снизить процент заболеваний невыясненной этиологии. За создание и внедрение в практику здравоохранения препаратов лактоглобулинов, организацию его промышленного выпуска сотрудниками института удостоены в 1996 г. Государственной премии в области науки и техники.

Большой удельный вес в научных исследованиях института занимают проблемы паразитологии [55, 56]. Направленность научных исследований по паразитологии связана с изучением эпидемиологии основных гельминтозов человека на Европейской части Российской Федерации (аскаридоза, энтеробиоза, трихоцефалёза, гименолепидоза, трихинеллёза, стронгилоидоза, описторхоза, эхинококкоза, дифиляриоза и др.), организации мероприятий по борьбе с ними, разработке методов и средств диагностики, профилактики и лечения. Институт является научным и организационно-методическим центром борьбы с гельминтозами на юге нашей страны. С 2008 г. на базе института организован и действует Референс-центр по мониторингу ларвальных гельминтозов для оказания консультативно-методической и практической помощи органам и организациям Роспотребнадзора и учреждениям здравоохранения субъектов Российской Федерации в идентификации возбудителей паразитарных болезней. Результаты исследований носят не только прикладной, но и фундаментальный характер. Предложена новая концептуальная модель патогенного действия различных фаз развития трихинеллы на организм хозяина, связанная с определёнными молекулярно-биологическими структурами паразита. Предпринятые рациональные меры профилактики паразитозов в 50-е гг. позволили институту в сотрудничестве с учреждениями здравоохранения ликвидировать очаг малярии на юге России, локализовать очаги аскаридоза в Центральной части и юге России, очаги трихоцефалёза и трихинеллёза на юге страны. Трихинеллёзный антигенный диагностикум и система эпиднадзора за трихинеллёзом, разработанные в институте и применённые в практике здравоохранения, способствовали снижению заболеваемости населения данным гельминтозом на юге России [57]. В комплексе с научным подразделением института функционирует клиника паразитарных болезней — единственное на юге России медицинское подразделение, оказывающее специализированную лечебно-диагностическую помощь в условиях стационара больным гельминтозами и протозоозами.

Важное место в научной деятельности института занимают санитарно-гигиенические исследования. Проведены исследования, направленные на рациональное использование, охрану и оздоровление основных речных и морских бассейнов южного региона Российской Федерации. Усовершенствованы и внедрены новые методы санитарно-бактериологического исследования воды, обосновано использование новых санитарно-показательных микроорганизмов в оценке качества воды [58].

На базе института функционирует Южный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом (создан в 1989 году в соответствии с приказом МЗ РСФСР от 25.07.1989 № 119 «О развитии службы профилактики СПИД в РСФСР» и, в последующем, приказом МЗ РФ от 07.08.2000 № 312 «О совершенствовании организационной структуры и деятельности учреждений по профилактике и борьбе со СПИД»), который выполняет роль организационно-методического центра для сети учреждений ЮФО и СКФО.

Сотрудники ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора совместно со специалистами Управления Роспотребнадзора по Ростовской области и учреждений Роспотребнадзора в Ростовской области принимали активное участие в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения в период подготовки и проведения Чемпионата мира по футболу FIFA-2018 в г. Ростове-на-Дону.

С апреля 2020 г. деятельность института связана с работой по проведению мониторинга и анализа эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции [59]. Специалистами института разработана математическая модель, позволяющая осуществлять прогнозирование развития эпидемического процесса распространения инфекции на примере области; проводятся исследования на наличие генетических вариантов SARS-CoV-2 и по изучению популяционного иммунитета среди населения Ростовской области; оценена эффективность деконтаминационных растворов в отношении деградации возбудителя новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [60] и другие.

Заключение

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора и ФБУН РостовНИИМП Роспотребнадзора, являясь структурными единицами Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, взаимодействуют с целым рядом учреждений Роспотребнадзора. Прежде всего, это учреждения противочумной системы, такие как Российский научно-исследовательский противочумный институт (НИПЧИ) «Микроб», Иркутский НИПЧИ, Ставропольский НИПЧИ, Волгоградский НИПЧИ, Противочумный центр, Противочумные станции и их отделения. Общими исследовательскими интересами обусловлены связи с научными учреждениями Роспотребнадзора, такими как: ГНЦ ПМБ, ЦНИИ Эпидемиологии, Омский НИИ природно-очаговых инфекций, ГНЦ ВБ «Вектор». Общими практическими задачами определено сотрудничество с Управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, ФБУН Центрами гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации, особенно с учреждениями Ростовской области. Так, в Управление Роспотребнадзора по Ростовской области противочумный институт регулярно направляет информационные письма об эпидемиологической ситуации в мире по инфекционным болезням в соответствии с «Перечнем инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий

по санитарной охране территории Российской Федерации»; о рисках инфицирования тулярией, КГЛ, ЛЗН, ГЛПС и др. [61, 62]. Взаимодействие с учреждениями Роспотребнадзора и Минздрава осуществляется и посредством обучения специалистов. На базе ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора проводятся курсы профессиональной переподготовки и повышения квалификации специалистов по особо опасным инфекциям для работы в противочумной системе и санитарно-эпидемиологической службе страны [63]. За эти годы обучены тысячи специалистов, составивших гордость отечественной науки и практического здравоохранения.

Кроме того, осуществляется консультативная работа со специалистами учреждений Роспотребнадзора посредством семинаров различных форматов (очный, заочный и режим онлайн). Обучающие программы всегда актуальны, они учитывают современные реалии жизни общества. Так, в период подготовки и проведения чемпионата мира по футболу FIFA-2018 специалисты ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора и ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора уделили особое внимание актуализации знаний и навыков специалистов медицинских организаций и сотрудников учреждений других ведомств с высшим медицинским или биологическим образованием по вопросам эпидемиологии, клиники, лабораторной диагностики, профилактики и противоэпидемических мероприятий в случае завоза или возникновения инфекционных и паразитарных болезней при проведении массовых мероприятий. Период активной борьбы с новой коронавирусной инфекцией поставил новые задачи, и тематика обучения изменилась — «Оказание консультативно-методической помощи по развертыванию провизорного отделения для лиц, подозрительных на заболевание COVID-19»; «Биологическая безопасность и обеспечение противоэпидемической готовности медицинской организации в случае заноса или возникновения заболевания, вызванного новым коронавирусом (COVID-19)»; «Оказание практической помощи в диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией»; «Оценка популяционного иммунитета к COVID-19».

Важным моментом является сотрудничество с образовательными учреждениями эпидемиологического и микробиологического профиля, такими как ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава, Южный Федеральный университет, Ростовский базовый медицинский колледж и другими, что обеспечивает взаимодействие с подрастающим поколением новых специалистов.

Таким образом, в юбилейный для санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации год можно с гордостью констатировать, что в нашей стране сложилась очень действенная, оперативная система, способная эффективно решать вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Бочкарев В.А. *Стоглав и история Собора 1551 года: историко-канонический очерк*. Юхнов; 1906.
- Шаяхметова Т.Е. Медицинская полиция в Российской империи XIX - начала XX вв. *Genesis: исторические исследования*. 2015;5:63-78. DOI: 10.7256/2409-868X.2015.5.15908.
- История здравоохранения дореволюционной России (конец XVI-начало XX в.)*. Под ред. Р.У. Хабриева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
- Пристаанкова Н.И. Организация земской медицины в Российской Империи в XIX веке. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена*. 2006;5(23):70-73. eLIBRARY ID: 13050519.
- Покровский В.И., Лобзин Ю.В. Сергей Петрович Боткин – основоположник научного подхода к изучению инфекционных болезней. *Клиническая медицина*. 2012;90(9):11-16. eLIBRARY ID: 18748780.
- Беляев Е.Н., Селюнина С.В. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия в годы Великой Отечественной войны. *Здоровье населения и среда обитания*. 2015;5(266):4-8. eLIBRARY ID: 23867486
- Семина Н.А. Актуальные проблемы эпидемиологической ситуации в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2006;4(29):5-11. eLIBRARY ID: 12886077
- Перспективы сотрудничества государств-членов Шанхайской организации сотрудничества в противодействии угрозе инфекционных болезней: *Материалы Международной научно-практической конференции*. Под ред. А.Ю. Поповой. Сочи; 2015.
- Кутырев В.В. Противочумная система Российской Федерации в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013;2:24-28. eLIBRARY ID: 18792695.
- Мазинг Ю.А. Даниил Кириллович Заболотный: вчера и сегодня. *Часть 1. Пространство и Время*. 2017;2-4(28-30):208-225. eLIBRARY ID: 32433569.
- Супотницкий М.В., Супотницкая Н.С. *Очерки истории чумы*: В 2-х кн. М.: Вузовская книга; 2006.
- Онищенко Г.Г., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Пакскина Н.Д., Кутырев В.В., и др. Специализированные противоэпидемические бригады Роспотребнадзора: прошлое, настоящее и будущее. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014;2:5-12. eLIBRARY ID: 21618045.
- Специализированные противоэпидемические бригады (СПЭБ): эволюция научной концепции и практического применения* Под ред. акад. РАН Г.Г. Онищенко, акад. РАН В.В. Кутырева. Саратов: ООО «Буква»; 2014.
- Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;2:6-12. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12.
- Смирнов В.В. *Путь города: Ростов-на-Дону: страницы истории*. Ростов-на-Дону: АО «Книга»; 2017..
- Bochkarev V.A. *Stoglav i istorija Sobora 1551 goda: istoriko-kanonicheskij ocherk*. Juhnov; 1906. (In Russ.).
- Shajahmetova T.E. Medicinskaja policija v Rossijskoj imperii XIX - nachala XX vv. *Genesis: istoricheskie issledovaniya*. 2015;5:63-78. (In Russ.). DOI: 10.7256/2409-868X.2015.5.15908.
- Habrieva R.U., ed. *Istorija zdavooohranenija dorevoljucionnoj Rossii (konec XVI-nachalo XX v.)*. Moscow: GJeOTAR-Media; 2014. (In Russ.).
- Pristanskova N.I. The local healthcare administration (zemstvo authority) in the Russian Empire in XIX century. *Izvestija Rossijskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gercena*. 2006;5(23):70-73. (In Russ.). eLIBRARY ID: 13050519.
- Pokrovskij V.I., Lobzin Ju.V. Sergey Petrovich Botkin is the founder of the scientific approach to the study of infectious diseases. *Klinicheskaja medicina*. 2012;90(9):11-16. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18748780.
- Beljaev E.N., Seljunina S.V. The provision of sanitary and epidemiological welfare in the years of the Great Patriotic war. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2015;5(266):4-8. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23867486
- Semina N.A. Actual problems of the epidemiological situation in Russia. *Epidemiology and vaccination*. 2006;4(29):5-11. (In Russ.).
- Popova A.Ju., ed. Prospects for cooperation of the member States of the Shanghai Cooperation Organization in countering the threat of infectious diseases. *Materials of the International Scientific and Practical Conference*. Sochi; 2015. (In Russ.).
- Kutyrev V.V. The anti-plague system of the Russian Federation in ensuring sanitary and epidemiological well-being. *Healthcare of the Russian Federation*. 2013;2:24-28 (In Russ.) eLIBRARY ID: 18792695.
- Mazing Ju.A. Daniil Zabolotny: in past and present. *Part 1. Space and Time*. 2017;2-4(28-30):208-225. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32433569
- Supotnickij M.V., Supotnickaja N.S. *Essays on the history of the plague*: V 2-h kn. Moscow: Vuzovskaja kniga, 2006. (In Russ.).
- Onishhenko G.G., Smolenskij V.Ju., Ezhlova E.B., Pakskina N.D., Kutyrev V.V., et al. Specialized Anti-Epidemic Teams: Past, Present, and Future. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2014;2:5-12. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21618045.
- Onishhenko GG, Kutyrev V.V., eds. *Specialized Anti-epidemic Brigades (SPEB): the evolution of the scientific concept and practical application*. Saratov: ООО «Буква», 2014. (In Russ.).
- Kutyrev V.V., Popova AYU, Smolensky VYu, Ezhlova EB, Demina YuV, et al. Epidemiological Peculiarities of New Coronavirus Infection (COVID-2019). Communication 2: Peculiarities of epidemic process development in conjunction with performed anti-epidemic measures around the world and in the Russian Federation. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;2:6-12. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12.
- Smirnov V.V. *The way of the city: Rostov-on-Don: pages of history*. Rostov-na-Donu: АО «Книга», 2017. (In Russ.).

16. Лях О.В., Водяницкая С.Ю. От создания карантин-на к санитарно-карантинному контролю: история Таганрогского порта. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2012;6:68-71. eLIBRARY ID: 18344580.
17. Яговкин Э.А., Хмелевская Г.В. К 100-летию Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии (1909-2009). *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2009;1:62-63. eLIBRARY ID: 12138280.
18. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт – 85 лет. Под ред. Титовой С.В. Ростов-на-Дону: ООО «Мини Тайп»; 2019.
19. Мордвинов Н.А., Тинкер И.С. Чума и организация борьбы с нею. Справочник для медицинского и административного персонала, работающего по обнаруживанию чумы и борьбе с нею. Ростов-на-Дону: «Азчериздат»; 1935.
20. Тинкер И.С. Эпизоотология чумы на сусликах. Ростов-на-Дону: Ростведиздат; 1940.
21. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Довоенный период и годы Великой Отечественной войны. Исторические хроники. 1934-1945гг. Под ред. Носкова А.К. Ростов-на-Дону: ООО «Мини Тайп», 2020.
22. Миронов Н.П., Карпузиди К.С., Клименко И.З. Колесников И.М., Лисицын А.А. и др. *Источники и переносчики чумы и туляремии.* М.: Медицина; 1965.
23. Баландин Г.А. *Бруцеллез.* Ростов-на-Дону.: Кн. изд-во; 1958.
24. Янович Е. Г., Москвитина Э. А. Эпидемиологические риски: значение при районировании административных территорий и в активизации эпидемического процесса при инфекционных болезнях. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2019;18(6):81-89. DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-6-81-89.
25. Носков А.К., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А., Монова Е.В., Левченко Д.А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по холере в мире и в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз на 2021г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021;(1):43-51. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-43-51.
26. Прометной В.И., Водяницкая С.Ю., Пухов Ю.М. и др. *Распространение в мире инфекционных болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации: (справочник-кадастр).* Ростов-на-Дону; 2012.
27. Рыжков Ю.В., Москвитина Э.А. Разработка межведомственного оперативного плана санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации в режимах повышенной готовности и чрезвычайной ситуации санитарно-эпидемиологического характера. *Здоровье населения и среда обитания.* 2017;5(290):45-48. DOI: 10.35627/2219- 5238/2017-290-5-45-48.
28. Лебедева С.А., Трухачев А.Л., Иванова В.С. и др. *Вариабельность возбудителя чумы и проблемы его диагностики.* – Ростов-на-Дону; 2009.
29. Добровольский О.П., Пичурина Н.Л., Орехов И.В., Полонский А.В., Гончаров А.Ю. и др. Сравнительный анализ биоценотической структуры носителей возбудителя туляремии в очагах степного типа приграничных территорий Ростовской области. *Пест-Менеджмент.* 2020;3(115):13-19. DOI: 10.25732/PM.2020.115.3.002.
16. Lyakh O.V., Vodyanitskaya S.YU. From the creation of quarantine to sanitary quarantine control: the history of the Taganrog port. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2012;6:68-71. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18344580.
17. Jagovkin Je.A., Hmelevskaja G.V. To the 100th anniversary of the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology (1909-2009). *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2009;1:62-63. (In Russ.). eLIBRARY ID: 12138280.
18. Titova S.V., eds. *Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute – 85 years old.* Rostov-na-Donu.: ООО «Mini Tajp», 2019. (In Russ.).
19. Mordvinov N.A., Tinker I.S. *Chuma i organizacija bor'by s neju.* Spravochnik dlja medicinskogo i administrativnogo personala, rabotajushhego po obnaruzhivaniju chumy i bor'be s neju. Rostov-na-Donu: «Azcherizdat»; 1935. (In Russ.).
20. Tinker I.S. *Jepizootologija chumy na suslikah.* Rostov-na-Donu: Rostvedizdat; 1940. (In Russ.).
21. Noskov A.K., eds. *Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. The pre-war period and the years of the Great Patriotic War. Historical chronicles.* 1934-1945. Rostov-na-Donu: ООО «Mini Tajp», 2020. (In Russ.).
22. Mironov N.P., Karpuzidi K.S., Klimenko I.Z. Kolesnikov I.M., Lisicyn A.A., et al. *Istochniki i perenoschiki chumy i tuljareмии.* Moscow: Medicina; 1965. (In Russ.).
23. Balandin G.A. *Brucellez.* Rostov-na-Donu.: Kn. izd-vo; 1958. (In Russ.).
24. Yanovich EG., Moskvitina EA. Epidemiological Risks: Importance when Zoning Administrative Territories and Activating the Epidemic Process during Infectious Diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019;18(6):81-89. (In Russ.). DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-6-81-89.
25. Noskov A.K., Kruglikov V.D., Moskvitina E.A., Monakhova E.V., Levchenko D.A., et al. Characteristics of the Epidemiological Situation on Cholera in the World and in the Russian Federation in 2020 and Forecast for 2021. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2021;(1):43-51. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-43-51
26. Prometnoj VI, Vodjanickaja Sju, Puhov JuM, et al. *Rasprostranenie v mire infekcionnyh boleznej, trebujushhih provedenija meroprijatij po sanitarnoj ohrane territorii Rossijskoj Federacii: (spravochnik-kadastr).* Rostov-na-Donu, 2012. (In Russ.).
27. Ryzhkov JuV, Moskvitina JeA. Quarantine control: interdepartmental operational plan of sanitary-antiepidemic (preventive) activities in the border checkpoints of the Russian Federation on high-alert status and in emergency situation of sanitaryepidemiological character. *Public Health and Life Environment – PHE&LE.* 2017;5(290):45-48. (In Russ.). DOI: 10.35627/2219- 5238/2017-290-5-45-48.
28. Lebedeva SA, Truhachev AL, Ivanova VS, et al. *Variability of the causative agent of the plague and problems of its diagnosis.* Rostov-na-Donu; 2009. (In Russ.).
29. Dobrovol'skij O.P., Pichurina N.L., Orehov I.V., Polonsky A.V., Goncharov A.Y., et al. Comparative analysis of biocenotic structure of tularemia agents in natural foci of steppe type in boundary territories of Rostov region. *Pest-Menedzhment.* 2020;3(115):13-19. (In Russ.). DOI: 10.25732/PM.2020.115.3.002.

30. Евдокимова В.В., Алексеева Л.П., Кретенчук О.Ф., Кругликов В.Д., Архангельская И.В., Бурша О.С. Иммуноферментные методы анализа в диагностике холеры. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(5):303-307. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-303-307.
31. Пичурина Н.Л., Москвитина Э.А., Титова С.В., Забашта М.В., Савченко А.П. Актуальные природно-очаговые инфекции вирусной этиологии в Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2016;3(50):7-9. eLIBRARY ID: 26486849.
32. Хаметова А.П., Пичурина Н.Л., Карпущенко Г.В., Полонский А.В., Забашта М.В. и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):92-97. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-92-97.
33. Карбышев Г.Л., Шелухович А.И., Веркина Л.М., Терентьев А.Н., Водопьянов С.О. и др. Изучение штаммов *Legionella pneumophila*, выделенных из объектов окружающей среды. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;12:43-46. eLIBRARY ID: 13031488.
34. Водяницкая С.Ю., Водопьянов А.С., Киреев Ю.Г., Водопьянов С.О., Судьина Л.В., Логвин Ф.В. О совершенствовании эпидемиологического надзора за сибирской язвой в Ростовской области на основе новых компьютерных технологий. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;2:42-46. DOI: 10.21886/2219-8075-2016-2-42-46
35. Слись С.С., Ковалев Е.В., Кононенко А.А., Сергиенко О.В., Янович Е.Г. и др. Особенности многолетней динамики заболеваемости населения Ростовской области острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021;1(1):63-70. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-334-1-63-70.
36. Водяницкая С.Ю., Веркина Л.М., Куриленко М.Л., Боцкова Г.Д., Шуликова И.В., Гайбарян К.С. Сероэпидемиологические исследования и анализ некоторых эпидемиологических предпосылок к циркуляции вируса клещевого энцефалита на территории Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;1(1):39-42. DOI: 10.21886/2219-8075-2014-1-39-42.
37. Водяницкая С.Ю., Лях О.В., Рыжков Ю.В., Ломов Ю.М., Прометной В.И., Кругликов В.Д. Проблемы водного балласта: современные аспекты. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011;16(5):18-22. DOI: 10.17816/EID40556.
38. Адамов А.К., Ломов Ю.М., Малеев В.В., Марамонович А.С., Мединский Г.М. и др. *Холера в СССР в период VII пандемии*. – М.: «Медицина»; 2000.
39. Онищенко Г.Г., Беляев Е.Н., Москвитина Э.А., Резайкин В.И., Ломов Ю.М., Мединский Г.М. *Холера в Дагестане: прошлое и настоящее*. – Ростов-на-Дону: «Полиграф»; 1995.
40. Карбышев Г.Л., Баташев В.В., Кругликов В.Д., Голубев Б.П., Водопьянов С.О. и др. Опыт организации работы специализированных противоэпидемических бригад в условиях чрезвычайной ситуации на территории Чеченской республики в 1995 г. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1996;3:31-35. (Приложение).
41. Водяницкая С.Ю., Судьина Л.В., Баташев В.В., Рыжова А.А., Сергиенко О.В. К вопросу о «внешних» и «внутренних» рисках при проведении ЧМ - 2018 по футболу в г. Ростове-на-Дону. *Инфекция и иммунитет*. 2017;5:530. eLIBRARY ID: 35380040.
30. Evdokimova V.V., Alekseeva L.P., Kretentchuk O.F., Kruglikov V.D., Arkhangelskaya I.V., Bursha O.S. The immune-enzyme techniques of analysis in diagnostic of cholera. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016;61(5):303-307. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-303-307.
31. Pichurina N.L., Moskvitina J.e.A., Titova S.V., Zabashta M.V., Savchenko A.P. Actual focal infections of viral etiology in the Rostov region. *Glavnyj vrach Juga Rossii*. 2016;3(50):7-9. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26486849.
32. Khametova A.P., Pichurina N.L., Karpushchenko G.V., Polonskiy A.V., Zabashta M.V., et al. Epidemiological analysis of the lyme borreliosis incidence in Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):92-97. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-92-97
33. Karbyshev G.L., Shelohovich A.I., Verkina L.M., Terent'ev A.N., Vodop'janov S.O., et al. Study of Legionelle pneumophila strains isolated from environmental objects. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2009;12:43-46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 13031488.
34. Vodyanitskaya S.Yu., Vodop'janov A.S., Kireev Yu.G., Vodop'janov S.O., Sudin L.V., Logvin F.V. On improvement of the epidemiological surveillance of anthrax in the Rostov Region on the basis of new computer technologies. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;(2):42-46. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2016-2-42-46
35. Slis S.S., Kovalev E.V., Kononenko A.A., Sergienko O.V., Janovich E.G., et al. Features of Long-Term Incidence Rates of Acute Viral Upper Respiratory Tract Infections and Influenza in the Population of the Rostov Region. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;(1):63-70. (In Russ.). DOI: 10.35627/2219-5238/2021-334-1-63-70.
36. Vodyanitskaya S.Yu., Verkina L.M., Kurilenko M.L., Bochkova G.D., Shulikova I.V., Gaibaryan K.S. Seroepidemiological research and analysis of some epidemiological pre-conditions to circulation of the virus of tick-borne encephalitis on the territory of the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(1):39-42. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2014-1-39-42.
37. Vodyanitskaya S.Y., Lyakh O.V., Ryzhkov Y.V., Lomov Ju.M., Prometnoj V.I., Kruglikov V.D. Water ballast problems: Current aspects. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2011;16(5):18-22. (In Russ.) DOI: 10.17816/EID40556
38. Adamov A.K., Lomov Ju.M., Maleev V.V., Maramovich A.S., Medinskij G.M., et al. *Cholera in the USSR during the VII pandemic*. Moscow: «Medicina»; 2000. (In Russ.)
39. Onishhenko G.G., Beljaev E.N., Moskvitina J.e.A., Rezajkin V.I., Lomov Ju.M., Medinskij G.M. *Cholera in Dagestan: past and present*. Rostov-on-Don: «Poligraf», 1995. (In Russ.)
40. Karbyshev G.L., Batashev V.V., Kruglikov V.D., Golubev B.P., Vodop'janov S.O., et al. Experience in organizing the work of specialized anti-epidemic brigades in an emergency situation on the territory of the Chechen Republic in 1995. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1996;3:31-35. (Application). (In Russ.).
41. Vodyanitskaya S.Yu., Sud'ina L.V., Batashev V.V., Ryzhova A.A., Sergienko O.V. On the issue of «external» and «internal» risks during the 2018 FIFA World Cup in Rostov-on-Don. *Russian journal of infection and immunity*. 2017;5:530. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35380040.

42. Водяницкая С.Ю., Рыжова А.А., Баташев В.В. Об опыте работы по гигиеническому воспитанию граждан в период ЧМ - 2018 в Ростовской области. *Инфекция и иммунитет*. 2017;5: 529. eLIBRARY ID: 35380039
43. Водопьянов А.С., Пичурина Н.Л., Титова О.С., Чемисова О.С., Водопьянов С.О. и др. Информационное обеспечение в период подготовки и проведения чемпионата мира по футболу FIFA 2018 в г. Ростове-на-Дону. *Холера и патогенные для человека вибрионы*. Ростов-на-Дону, 2018. eLIBRARY ID: 44842532
44. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонov С.В., Башкетова Н.С., и др. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(2):297-323. DOI: 10.15789/2220-7619-FOD-1684
45. Popova AY, Smirnov VS, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2021;13(8):1648. DOI: 10.3390/v13081648.
46. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонov С.В., Башкетова Н.С. и др. Особенности серопревалентности к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 у детей в период эпидемии COVID-19 2020 года. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):97-106. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-97-106.
47. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Носков А.К., Ковалев Е.В. и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 на территории Ростовской области. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(4):117-124. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-117-124.
48. Носков А.К., Подойницына О.А., Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Ковалев Е.В. и др. Сравнительный анализ геномного разнообразия SARS-COV-2, циркулирующих на территориях Ростовской области и республики Крым в период с марта по июнь 2021 г. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):62-71. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-3-62-71.
49. Ковалев Е.В., Слиш С.С., Янович Е.Г., Пичурина Н.Л., Воловикова С.В. и др. Некоторые особенности эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):99-106. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-99-106.
50. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В. и др. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения Covid-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021;(7):67-75. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75.
51. Яговкин Э.А., Вачаев Б.Ф. Итоги и перспективы развития исследований по биотехнологии в Ростовском НИИ микробиологии и паразитологии. В сб. *Актуальные вопросы инфекционной патологии*. Ростов-на-Дону; 2009.
52. Троценко А.А., Ковришко М.В., Яговкин Э.А. и др. Новая поливалентная вакцина против лептоспироза человека и способ её получения. Патент РФ на изобретение №2753972. 25.08.2021. Бюл. №24. Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2753972C1> Ссылка активна на 17 февраля 2022.
42. Vodjanickaja S.Ju., Ryzhova A.A., Batashev V.V. About the experience of work on hygienic education of citizens during the 2018 World Cup in the Rostov region. *Russian journal of infection and immunity*. 2017;5: 529. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35380039
43. Vodop'janov A.S., Pichurina N.L., Titova O.S., Chemisova O.S., Vodop'janov S.O., et al. Information support during the preparation and holding of the 2018 FIFA World Cup in Rostov-on-Don. *Cholera i patogennye dlja cheloveka vibriony*. Rostov-on-Don, 2018. (In Russ.). eLIBRARY ID: 44842532
44. Popova AYu, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, Bashketova NS, et al. Features of developing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein population-based seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):297-323. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-FOD-1684.
45. Popova AY, Smirnov VS, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2021;13(8):1648. DOI: 10.3390/v13081648.
46. Popova AYu, Andreeva EE, Babura EA, Balahonov SV, Bashketova NS, et al. Peculiarities of SARS-CoV-2 nucleocapsid in children during the COVID-19 epidemic of 2020. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021;100(3):97-106. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-97-106.
47. Popova AYu, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, Noskov AK, Kovalev EV, et al. Assessment of Population Immunity to SARS-CoV-2 Virus in the Rostov Region. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(4):117-124. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-117-124.
48. Noskov AK, Podoynitsina OA, Vodopianov AS, Pisanov RV, Kovalev EV, et al. Comparative analysis of the genomic diversity of SARS-COV-2 circulating in the territories of the Rostov region and the republic of Crimea in the period from March to June 2021. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):62-71. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-3-62-71.
49. Kovalev EV, Slis SS, Yanovich EG, Pichurina NL, Volovikova SV, et al. Some features of the epidemic spread of the new coronavirus infection (COVID-19) in the Rostov Region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):99-106. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-99-106.
50. Popova AYu, Ezhlova EB, Demina YuV, Noskov AK, Kovalev EV, et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia during the Epidemic Spread of COVID-19 and Healthcare-Associated Pneumonia Risk Assessment. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;(7):67-75. (In Russ.) DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75.
51. Yagovkin EA, Vachaev BF. Results and prospects for the development of biotechnology research at the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology. In: *The collection of Topical issues of infectious pathology*. Rostov-on-Don; 2009. (In Russ.).
52. Trotsenko AA, Kovrizhko MV, Yagovkin EA, et al. A new polyvalent vaccine against human leptospirosis and the method of its preparation. RUS №2753972 (Patent) 2021. Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2753972C1> (In Russ.). Accessed February 17, 2022.

53. Яговкин Э.А., Вачаев Б.Ф., Шепелев А.П. и др. *Способ получения антигенного препарата Haemophilus influenzae типа В (HIB)*. Патент РФ на изобретение №2185191. 20.07.2002. Доступно по: <https://www.freepatent.ru/patents/2185191> Ссылка активна на 17 февраля 2022.
54. Колпакова Е.П., Колпаков С.А. *Способ инактивации культурального ротавируса человека*. Патент РФ на изобретение №2743300. 16.02.2021. Бюл. №5. Доступно по: <https://findpatent.ru/patent/274/2743300.html> Ссылка активна на 17 февраля 2022.
55. Карташев В.В., Саухат С.Р., Твердохлебова Т.И., Яговкин Э.А. *Криптоспоририоз у больных ВИЧ-инфекцией*. Ростов-на-Дону, Батайское книжное издательство; 2009.
56. Хуторянина И.В., Твердохлебова Т.И. Токсокароз на Юге России: эпидемиологические и экологические аспекты. *Инфекционные болезни*. 2021;19(2):109-112. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-109-112.
57. Твердохлебова Т.И., Попов М.А., Васерин Ю.И. и др. *Трихинеллез на Северном Кавказе*. Ростов-на-Дону, ЗАО «Книга»; 2006.
58. Марченко Б.И., Журавлев П.В., Плуготаренко Н.К., Юхно А.И. Оценка канцерогенного риска от воздействия хлорорганических соединений в воде систем централизованного водоснабжения. *Гигиена и санитария*. 2021;100(2):99-110. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-99-110.
59. Ковалев Е.В., Твердохлебова Т.И., Карпущенко Г.В., Ерганова Е.Г., Агафонова В.В. и др. 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
60. Колпаков Д.С., Корниенко И.В., Фалеева Т.Г. и др. *Оценка влияния двухкомпонентного набора деcontаминационных растворов «ДКР» на генетический материал возбудителя коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2)*. Доступно по: <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/326> Ссылка активна на 17 февраля 2022.
61. Титова С.В., Щипелева И.А., Марковская Е.И., Кругликов В.Д., Чемисова О.С. Взаимодействие Ростовского-на-Дону противочумного института с другими структурами, обеспечивающими санитарно-эпидемиологическое благополучие населения по опасным инфекционным болезням. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;1:88-92. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-
62. Ковалев Е.В., Титова С.В., Твердохлебова Т.И., Щипелева И.А., Марковская Е.И. Актуальные вопросы эпидемиологии, микробиологии и диагностики инфекционных и паразитарных заболеваний в Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2018;1(59):8-9. eLIBRARY ID: 32322140.
63. Сизова Ю.В., Бурлакова О.С., Водопьянов А.С., Черепихина И.Я., Балахнова В.В. и др. Возможность использования дистанционных технологий при подготовке специалистов по особо опасным инфекциям. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017;7(292):11-13. DOI: 10.35627/2219-5238/2017-292-7-11-13.
53. Yagovkin EA, Vachaev BF, Shepelev AP, et al. *A method for obtaining an antigenic preparation of Haemophilus influenzae type B (HIB)*. RUS №2185191 (Patent) 2002. Available at: <https://www.freepatent.ru/patents/2185191> (In Russ.). Accessed February 17, 2022.
54. Kolpakova EP, Kolpakov SA. *Method of inactivation of human cultural rotavirus*. RUS №2743300 (Patent) 2021. Available at: <https://findpatent.ru/patent/274/2743300.html> (In Russ.). Accessed February 17, 2022.
55. Kartashev VV, Saukhat SR, Tverdokhlebova TI, Yagovkin EA. *Cryptosporidiosis in patients with HIV infection*. Rostov-on-Don, Batajskoe knizhnoe izdatel'stvo; 2009. (In Russ.).
56. Khutoryanina IV, Tverdokhlebova TI. Toxocarosis in the South of Russia: epidemiological and ecological aspects. *Infectious diseases*. 2021;19(2):109-112. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-109-112.
57. Tverdokhlebova TI, Popov MA, Vaserin YuI, et al. *Trichinosis in the North Caucasus*. Rostov-on-Don, ZAO «Kniga»; 2006. (In Russ.).
58. Marchenko BI, Zhuravlev PV, Plugotarenko NK, Yuhno AI. Assessment of carcinogenic risk from exposure to chlororganic compounds of water of systems of centralized water supply. *Hygiene and Sanitation*. 2021;100(2):99-110. (In Russ.). DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-99-110.
59. Kovalev E.V., Tverdokhlebova T.I., Karpushenko G.V., Erganova E.G., Agafonova V.V., et al. 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. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-3-69-78
60. Kolpakov DS, Kornienko IV, Faleeva TG, et al. *Estimation of the influence of a two-component set of decontamination solutions "DKR" on the genetic material of the coronavirus infection agent (SARS-CoV-2)*. [Preprint] 2021. Available at: <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/326>. Accessed February 17, 2022.
61. Titova SV, Shchipeleva IA, Markovskaya EI, Kruglikov VD, Chemisova OS. Interaction of the Rostov-on-Don anti-plague institute with the other institutions providing for sanitary-epidemiological welfare of population in regard todangerous infectious diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;1:88-92. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-
62. Kovalev EV, Titova SV, Tverdokhlebova TI, Shchipeleva IA, Markovskaya EI. Topical issues of epidemiology, microbiology and diagnostics of infectious and parasitic diseases in the Rostov region. *Glavnyj vrach Juga Rossii*. 2018;1(59):8-9. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32322140.
63. Sizova YuV, Burlakova OS, Vodopyanov AS, Cherepahina IJa, Balahnova VV, et al. Possibility of use of distance technologies in training on especially dangerous infections. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2017;7(292):11-13. (In Russ.). DOI: 10.35627/2219-5238/2017-292-7-11-13.

Информация об авторах

Ковалев Евгений Владимирович, руководитель Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Карпущенко Гарри Викторович, к.м.н., главный врач Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: master@donses.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4672-8753>.

Носков Алексей Кимович, к.м.н., директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: noskov-epid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>.

Твердохлебова Татьяна Ивановна, д.м.н., директор ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: rostovniimp@rniimp.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3912-0291>, <https://orcid.org/0000-0003-4672-8753>.

Щипелева Ирина Александровна, к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела научного и учебно-методического обеспечения, учёный секретарь ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: shipeleva.irina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6263-8155>.

Чемисова Ольга Сергеевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: chemisova@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4059-2878>.

Марковская Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела научного и учебно-методического обеспечения ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: plague@aaanet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5360-951X>.

Кретенчук Оксана Федоровна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела научного и учебно-методического обеспечения ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: kretenchuk_of@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5299-0243>.

Коршенко Виктория Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела научного и учебно-методического обеспечения ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: korshenko_va@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7126-4327>.

Алексанина Наталья Владимировна, к.б.н., учёный секретарь ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: rostovniimp@rniimp.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7702-1385>.

Агафонова Виктория Владиславовна, к.б.н., заведующий отделом научно-технической деятельности ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: nauthorg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5331-4255>.

Information about the authors

Evgeny V. Kovalev, Head of Rospotrebnadzor Administration in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Harry V. Karpushchenko, Cand. Sci. (Med.), chief physician of Center for hygiene and epidemiology in the Rostov region of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: master@donses.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4672-8753>.

Alexey K. Noskov, Cand. Sci. (Med.), Director of Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: noskov-epid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>.

Tatiana I. Tverdokhlebova, Dr. Sci. (Med.), Director of Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: rostovniimp@rniimp.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3912-0291>.

Irina A. Shchipeleva, Cand. Sci. (Bio.), leading researcher, department of scientific and educational support, academic secretary of Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: shipeleva.irina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6263-8155>.

Olga S. Chemisova, Cand. Sci. (Bio.), leading researcher, laboratory "Collection of pathogenic microorganisms", Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: chemisova@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4059-2878>.

Elena I. Markovskaya, Cand. Sci. (Med.), senior researcher, department of scientific and educational support, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: plague@aaanet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5360-951X>.

Oksana F. Kretenchuk, Cand. Sci. (Bio.), senior researcher, department of scientific and educational support, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: kretenchuk_of@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5299-0243>.

Victoria A. Korshenko, Cand. Sci. (Bio.), senior researcher Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: korshenko_va@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7126-4327>.

Natalia V. Alexanina, Cand. Sci. (Bio.), academic secretary of Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology; e-mail: rostovniimp@rniimp.ru, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7702-1385>.

Victoria V. Agafonova, Cand. Sci. (Bio.), Head of the Department of Scientific and Technical Activities, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: nauthorg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5331-4255>.

Вклад авторов

Е. В. Ковалев, Г. В. Карпущенко, А. К. Носков — концепция, редактирование текста;
Т. И. Твердохлебова — написание раздела текста;
И. А. Щипелева — концепция, написание и редактирование текста;
О. С. Чемисова — концепция, проверка и редактирование текста;
Е. И. Марковская — концепция, написание и редактирование текста;
О. Ф. Кретенчук — написание и редактирование текста;
В. А. Коршенко — обработка и редактирование текста;
Н. В. Алексанина, В. В. Агафонова — написание раздела текста.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contribution

E. V. Kovalev, G. V. Karpushchenko, A. K. Noskov — concept, text editing;
T. I. Tverdokhlebova — writing a section of the text;
I. A. Shchipeleva — concept, writing and editing of the text;
O. S. Chemisova — the concept, verification and editing of the text;
E. I. Markovskaya — concept, writing and editing of the text;
O. F. Kretenchuk — writing and editing the text;
V. A. Korshenko — text processing and editing;
N. V. Aleksanina, V. V. Agafonova — writing a section of the text.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 15.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2022