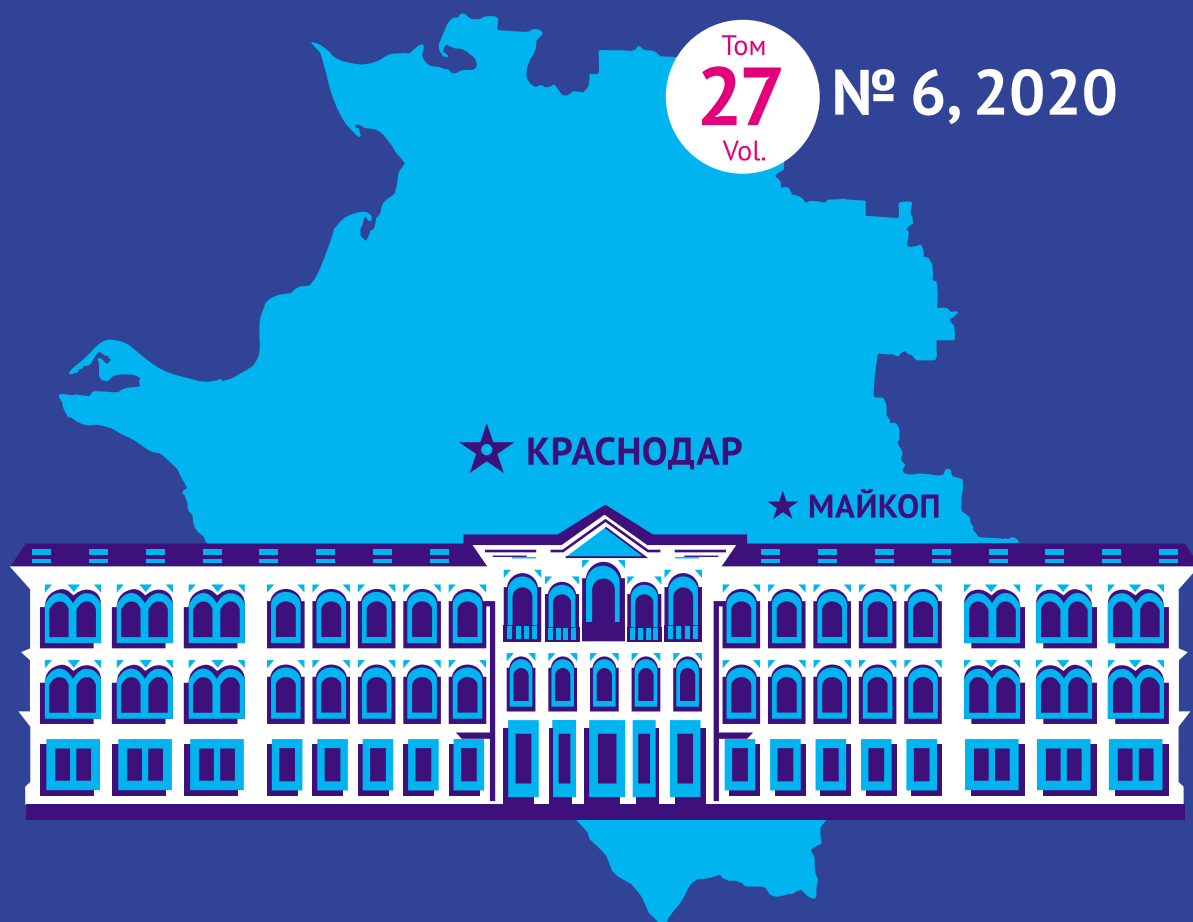


ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
27
Vol.

№ 6, 2020



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 Г.
ВОССОЗДАН В 1993 Г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД
ТОМ 27, №6, 2020

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.
REOPENED IN 1993.
FREQUENCY: BI-MONTHLY
VOL. 27, #6, 2020

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональных

особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заведующий редакцией

Ковалева Лидя Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Члены редакционной коллегии

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи, Италия;

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Республика Татарстан);

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской

академии наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С. Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», Кальяри, Сардиния, Италия;

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры общей физиологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры здравоохранения и технологии здоровья лечебного факультета, Университет Ольборг, Дания;

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент

Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой порубежных заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Червеняк Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета, Нью-Йорк, США;

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щеттле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника, Мюнхен, Германия.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеевко Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

Члены редакционного совета

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Калмыкова Ангелина Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Тлиш Марина Моссовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия

им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением хирургии аорты и ее ветвей федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия);

Чередник Ирина Леонидовна (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № Р0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.12.2020

FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Elvira A. Pocheshkhova — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Professor at the Department of Biology with Medical Genetics Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Managing editor

Lida K. Kovaleva — Candidate of Biological Sciences, Assistant at the Department of Histology with Embryology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial board

Igor A. Anikin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Methods of Treatment at the Federal State Budgetary Institution "The Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Levon A. Ashrafyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Andrey L. Bakulev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology at the Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education "The Saratov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saratov, Russia);

Ilya M. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Biochemistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Frank A. Chervenak — MD, Professor, Chairman of Obstetrics and Gynecology at Weill Medical College of Cornell University, New York, United States;

Gian C. Di Renzo — MD, PhD, Professor, Chairman of Centre for Perinatal and Reproductive Medicine University of Perugia, Italy;

Vladimir M. Durlleshter — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery № 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pharmacology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey G. Kanorskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary

ary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey D. Kaprin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Mikhail Yu. Kirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Arkhangelsk, Russia);

Mikhail I. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Children Urology-Andrology FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia);

Anna V. Koncevaya — Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of Scientific and Analytical Work at the Federal State Budgetary Institution "The National Medical Research Centre of Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Anatoliy A. Kulakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution "The Central Scientific Institution of Dentistry and Maxillofacial Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Sergey V. Lobzin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the S.N. Davidenkov Department of Neurology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov North-Western State Medical University" (Saint Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics of FMR of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology at the Institute of Post-Graduate Education of the State Scientific Centre of the Federal State Budgetary Institution "A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre" of the FMBA of Russia (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Prenatal and Preimplan-

tation Genetic Diagnosis at Microcitemico Pediatric Hospital, "A. Cao", Cagliari, Sardinia, Italy;

Aleksandr D. Nozdrachev — Doctor of Biological Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of General Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Saint Petersburg State University" (Saint Petersburg, Russia);

Christoph Neumayer — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Olga Yu. Olisova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Skin Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Oleg E. Osadchii — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Health Science and Technology, The Faculty of Medicine. Aalborg University, Denmark;

Yuriy I. Pigolkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskii (honorary editor) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Alexey V. Pomortsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ray Diagnostics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porhanov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course of FAT and PRS at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Ob-

stetrics and Gynecology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Andrey N. Redko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — MD, PhD, Professor, Chairman of Orthopedics and Trauma Surgery at Isarklinikum, Munich, Germany;

Fedor V. Semenov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of ENT diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Member of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Viktoriya A. Shashel — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 1 at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey V. Sirak — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Stavropol State Medical University" of

the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor' B. Zabolotskikh — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey L. Zefirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Normal Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kazan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Kazan, Republic of Tatarstan).

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Head of the Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial council

Khiyir T. Abdulkherimov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhatty — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Anatolii T. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Medicine, Physio- and Manual Therapy, Therapeutic Exercise and Sports Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sochi, Russia);

Eduard R. Charchyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Surgery of Aorta and Aortic Branches at the Federal State Budgetary Scientific Institution "B.V. Petrovskiy Russian Scientific Centre of Surgery" (Moscow, Russia);

Irina L. Cherednik (executive secretary) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Human Physiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Surgery № 1 Department of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Natalya E. Ivanova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department at the Federal State Budgetary Institution "A. L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute" (subsidiary of the FSBI "V.A. Almazov National Medical Research Centre") of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Angelina S. Kalmykova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Stavropol State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Lubov A. Kharitonova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Irina I. Kutsenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Visual Diagnostics of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov Na-

tional Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Stepanova Yuliya Aleksandrovna — Doctor of Medicine, Professor of Department of Radiation Diagnostics of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University”, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia), Academic Secretary of the Federal State Budgetary Institution “Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery”, of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Marina M. Tlish — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor A. Tolmachev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Oleg V. Zayratyants — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 December 2020

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Л.Ю. Багдасарян, В.В. Пономарев, Г.А. Пенжоян

Оптимизация лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с полипом эндометрия ··· 18

Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцов

Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды ······ 30

Д.О. Киселев, И.В. Зароднюк, Ю.Л. Трубачева, Р.Р. Елигулашвили,
А.В. Матинян, И.В. Костарев

Возможности методов эндоректального ультразвукового исследования
с трехмерной реконструкцией изображения и магнитно-резонансной томографии
в диагностике криптогенных свищей прямой кишки ······ 44

Е.С. Крутиков, В.А. Житова

Динамика сосудистых факторов при лечении микроангиопатии у пациентов
с сахарным диабетом 1-го типа ······ 60

Р.В. Украинец, Ю.С. Корнева

Изменения в периферической крови как отражения нарушений в системе
моноклеарных фагоцитов и тромбоцитов при эндометриозе ······ 71

М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий

Спинальные мышечные атрофии: от современных возможностей к новой стратегии
оказания помощи ······ 80

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Г.С. Баласанянц, И.А. Божков, Н.Н. Бучкина, М.Г. Гуткин, А.В. Деревянко,
А.В. Зайцев, И.Н. Новицкая, А.В. Сеницын, С.В. Щедрина

Социальный портрет больного туберкулезом в мегаполисе ······ 94

Н.В. Заболотских, Е.Ю. Выродова, А.О. Дорошева, М.А. Семерджян,
Н.Э. Симонян, М.В. Шамаева, А.Р. Артюшкова

Влияние дистанционного обучения на психоэмоциональное состояние
школьников г. Краснодара ······ 109

ОБЗОРЫ**А.В. Бурлуцкая, О.Г. Коробкина**

Предикторы возникновения артериальной гипертензии у детей (обзор) ······ 123

В.А. Крутова, А.А. Баклакова

Поддержка лютеиновой фазы у пациентов с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор) ······ 136

К.В. Урюпина, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, Ю.В. Кудлай, И.И. Кравцов

Эндометриальный фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста (обзор) ······ 149

Н.В. Щетинина, А.А. Болотская

Роль VDAC2 в регуляции кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах (обзор) ······ 164

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**В.М. Дурлештер, А.А. Крячко, К.Д. Чугузов, М.К. Тарланова**

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, осложненный обтурационной толстокишечной непроходимостью: клинический случай ······ 175

ЮБИЛЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Косенко Виктор Григорьевич — к 75-летию со дня рождения ······ 186

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Царинский Михаил Маркович ······ 188

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Liana Yu. Bagdasaryan, Vladislav V. Ponomarev, Grigorii A. Penghoyan**
Improving Diagnosis and Treatment for Endometrial Polyp 18

- Lyudmila Yu. Karakhalis, Naira S. Ivantsiv**
Impact of Vaginal Microbiota on Gestation and Labour 30

- Dmitrii O. Kiselev, Irina V. Zarodnyuk, Yuliya L. Trubacheva, Revaz R. Eligulashvili, Anushavan V. Matinyan, Ivan V. Kostarev**
Power of 3d Transrectal Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging In Diagnosis of Cryptogenic Rectal Fistulae 44

- Evgeniy S. Krutikov, Viktoriya A. Zhitova**
Vascular Factor Dynamics in Therapy for Microangiopathy with Underlying Type 1 Diabetes Mellitus 60

- Roman V. Ukrainets, Yulia S. Korneva**
CHANGES in Peripheral Blood as Manifestation of Disorders in the Mononuclear Phagocyte and Platelet System In Endometriosis 71

- Mark R. Shaimurzin, Igor S. Lutskiy**
Spinal Muscular Atrophy: a Perspective Outlook 80

PREVENTIVE MEDICINE

- Goar S. Balasaniantc, Igor A. Bozhkov, Nadezhda N. Buchkina, Michail G. Gutkin, Aleksey V. Derevyanko, Andrey V. Zaitsev, Irina N. Novizkya, Aleksandr V. Sinizyn, Svetlana V. Shchedrina**
Social Profile of Tuberculosis in Urban Area 94

- Natal'ya V. Zabolotskikh, Ekaterina Y. Vyrodova, Angelica O. Dorosheva, Mari'ya A. Semerdzhian, Nadezhda E. Simonian, Mari'ya V. Shamaeva, Anastasi'ya R. Artyushkova**
Impact of Distance Learning on Psycho-Emotional State in Schoolchildren in Krasnodar 109

REVIEWS

- Alla V. Burlutskaya, Olga G. Korobkina**
Predictors Of Arterial Hypertension In Children (A Review) ····· 123
- Victoria A. Krutova, Alice A. Baklakova**
Luteal Support and Risk of Ovarian Hyperstimulation in Assisted Reproduction (A Review) ····· 136
- Kristina V. Uryupina, Irina I. Kutsenko, Elena I. Kravtsova, Julia V. Kudlai, Igor I. Kravtsov**
Endometrial Infertility in Patients of Late Reproductive Age (A Review) ····· 149
- Natal'ya V. Schcetinina, Anastasia A. Bolotskaia**
Vdac2-Mediated Regulation of Calcium Homeostasis in Cardiomyocytes (a Review) ····· 164

CLINICAL CASE

- Vladimir M. Durlshter, Andrei A. Kryachko, Konstantin D. Chuguzov, Mayram K. Tarlanova**
Familial Adenomatous Colorectal Polyposis Complicated by Colonic Obturation:
a Clinical Case ····· 175

ANNIVERSARY

- Kosenko Victor Grigorievich — to the 75th Birthday Anniversary ····· 186

IN MEMORIAM

- Mikhail Markovich Tsarinskiy 23 November 1931 — 13 June 2020 (88 years) ····· 188

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОК С ПОЛИПОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Л. Ю. Багдасарян^{1,2,*}, В. В. Пономарев^{1,2}, Г. А. Пенжоян¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В последние годы отмечен рост частоты встречаемости полипов эндометрия, которая достигла 25–35%, что и определяет ведущее их место в структуре внутриматочной патологии. Полип эндометрия служит показанием для проведения каждой четвертой гистероскопии ввиду его ассоциации с аномальными маточными кровотечениями, бесплодием и риском малигнизации. Важным аспектом в развитии полипа эндометрия является наличие абсолютной или относительной гиперэстрогении. В последнее время инфекционным и иммунным факторам отводится особая роль в развитии полипа эндометрия.

Цель исследования — оптимизировать ведение пациенток с бесплодием и полипом эндометрия путем дифференцированного выбора послеоперационной терапии.

Методы. Обследовано 90 пациенток репродуктивного возраста ($36,07 \pm 6,14$ года) с полипом эндометрия, страдающих бесплодием, у которых проведено комплексное исследование, включающее сбор анамнеза, анализ репродуктивной функции, наличия экстрагенитальной и гинекологической патологии. Лабораторные исследования включали проведение общего анализа крови, биохимических показателей, определения уровня витаминов и железа. В эндометрии определяли иммуногистохимические показатели: CD16⁺, CD56⁺, HLA-DR (II)*.

Результаты. Обследованные пациентки с полипом эндометрия и бесплодием имели высокую частоту бактериального вагиноза (90,0%), воспалительные заболевания органов малого таза и вагиниты (по 78,89%), у пациенток с бесплодием I рецидивы полипа эндометрия встречались в 10,4 раза чаще, чем среди пациенток с бесплодием II. При хроническом воспалении эндометрия увеличивается содержание клеток киллеров (CD16⁺ и CD56⁺) и HLA-DR (II)*. Обострение хронического аутоиммунного эндометрита было выявлено у 53,33%, а хронический эндометрит с обострением или острый эндометрит — у 46,67%. Дифференцированный подход к терапии в зависимости от иммуногистохимических показателей привел к наступлению беременности в естественных циклах у 60,9% пациенток с бесплодием I и у 85,7% — с бесплодием II.

Заключение. Частота наступления беременности в естественных циклах у пациенток репродуктивного возраста с полипом эндометрия после проведения полипэктомии находится в прямой зависимости от вида воспаления эндометрия: хронический аутоиммунный эндометрит, или хронический эндометрит с обострением, или острый эндометрит. Иммуногистохимические показатели позволяют дифференцированно подойти к выбору терапии, что у 70,3% привело к наступлению беременности.

Ключевые слова: полип эндометрия, бесплодие, воспаление эндометрия, выбор терапии, беременность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Багдасарян Л.Ю., Пономарев В.В., Пенжоян Г.А. Оптимизация лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с полипом эндометрия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 18–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-18-29>

Поступила 04.05.2020

Принята после доработки 01.10.2020

Опубликована 20.12.2020

IMPROVING DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR ENDOMETRIAL POLYP

Liana Yu. Bagdasaryan^{1,2}, Vladislav V. Ponomarev^{1,2}, Grigori A. Penghoyan¹

¹ *Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia*

² *Regional Clinical Hospital No. 2,
Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia*

ABSTRACT

Background. The incidence of endometrial polyps has reached 25–35% making them the most common intrauterine pathology. Polyps account for every fourth hysteroscopy due to their association with abnormal uterine bleeding, infertility and malignancy risks. Absolute or relative hyperestrogenism are important factors in the development of endometrial polyp. Infectious and immune mechanisms have recently acquired special attention with the polyp pathogenesis.

Objectives. Management optimisation of infertile patients with endometrial polyp through differentiated choice of postoperative therapy.

Methods. We examined 90 patients of reproductive age (36.07 ± 6.14 years) with endometrial polyp and infertility conducting a comprehensive history analysis, assessment of reproductive function, extragenital and gynaecological pathology. Laboratory analyses comprised clinical and biochemical blood tests including vitamin and ferrum. Immunohistochemical endometrial estimators were CD16⁺, CD56⁺, HLA-DR(II)⁺.

Results. Patients with endometrial polyp and infertility had frequent bacterial vaginosis (90.0%), pelvic inflammations and vaginitises (78.89% each); endometrial polyp relapse was 10.4-fold more frequent in patients with infertility I compared to infertility II. Killer cell (CD16⁺ and CD56⁺) and HLA-DR(II)⁺ counts grow in chronic endometrial inflammation. Chronic autoimmune endometritis exacerbated in 53.33%, chronic exacerbated endometritis or acute endometritis were observed in 46.67%. Therapy differentiated by immunohistochemistry allowed successful pregnancy in natural cycles in 60.9% of patients with infertility I and in 85.7% — with infertility II.

Conclusion. The success rate of natural cycle pregnancy in patients of reproductive age with endometrial polyp after polypectomy is directly related to type of endometrial inflammation: chronic autoimmune, chronic exacerbated or acute endometritis. Immunohistochemical estimators can be used for differentiating therapy, which allowed a 70.3% pregnancy success rate.

Keywords: endometrial polyp, infertility, endometrial inflammation, choice of therapy, pregnancy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bagdasaryan L.Yu., Ponomarev V.V., Penghoyan G.A. Improving diagnosis and treatment for endometrial polyp. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 18–29. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-18-29>

Поступила 04.05.2020

Принята после доработки 01.10.2020

Опубликована 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), полип эндометрия (ПЭ) относят к «Классу XIV. Болезни мочеполовой системы. Невоспалительные болезни женских половых органов (N80-N90)» и кодируют как N84.0. Полип представляет собой моноклональную локализованную пролиферацию стромальных элементов эндометрия, которая включает неопухолевый железистый компонент с формированием образования, возвышающегося над поверхностью слизистой оболочки матки и имеющего сосудистую ножку. По классификации ВОЗ (2014) ПЭ — это опухолеподобное образование. Частота встречаемости ПЭ колеблется в пределах от 3 до 31%, увеличиваясь в перименопаузальном периоде [1–3]. Согласно исследованиям ряда авторов [4–8], эпидемиологическими факторами, влияющими на образование ПЭ, могут быть нарушения менструальной функции и репродукции, трофологические и конституциональные факторы, вредные привычки. К нарушениям менструальной функции и репродуктивным нарушениям относится отсутствие родов или одни роды в анамнезе, раннее начало менструации (9–11 лет), длинный (более 38 дней) или короткий (менее 26 дней) менструальный цикл (МЦ), а также продолжительность менструации, которая может варьировать в пределах до 2 и более 8 дней. К трофологическим и конституциональным факторам относятся низкие/высокие показатели индекса массы тела (ИМТ), гиперпигментации, отягощенный семейный анамнез. Вредные привычки: использование несбалансированных диет, повышенное употребление алкоголя и гиподинамия [4–8]. Клиническими проявлениями могут быть маточные кровотечения, бесплодие, снижение трудоспособности [9–11].

Механизмы, посредством которых ПЭ, возможно, неблагоприятно влияют на фертильность, могут быть связаны с механическим взаимодействием [12]. Железы и строма ПЭ невосприимчивы к стимуляции прогестероном, что приводит к нарушению имплантации в зоне полипа [13]. ПЭ могут также индуцировать местные воспалительные изменения, которые препятствуют нормальной имплантации и развитию эмбриона [14, 15]. Эти воспалительные изменения сопро-

вождаются большим количеством тучных клеток в эндометриальной полости, повышенным уровнем матриксных металлопротеиназ [16]. ПЭ могут продуцировать гликоделин, гликопротеин, которые оказывают подавляющую активность в отношении естественных киллеров клеточной активности, приводя к меньшей восприимчивости эндометрия к имплантации [17, 18]. Также ряд авторов утверждают, что ПЭ снижают уровни предвестника РНК HOXA10 и HOXA11, молекулярные маркеры эндометриальной восприимчивости [19].

Ряд работ продемонстрировал, что резекция ПЭ может улучшить частоту естественного оплодотворения, особенно у пациенток с необъяснимым бесплодием [12, 19]. В проведенном ретроспективном исследовании показано, что из 87 пациенток с овulatoryным бесплодием частота наступления беременности после полипэктомии составила 34,5% в течение года [20]. Подобное исследование показало, что частота естественного оплодотворения составила 76% [21], а после резекции ПЭ 50% [22]. У женщин с субфертильностью гистероскопическая полипэктомия может улучшить фертильность с частотой наступления беременности от 43 до 80% [22, 23].

Цель исследования — оптимизировать ведение пациенток с бесплодием и полипом эндометрия путем дифференцированного выбора послеоперационной терапии.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2») и являлось нерандомизированным контролируемым. Всего было 90 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся для проведения гистероскопии и полипэктомии. Среди этих пациенток у 37 женщин (41,1%) имелись жалобы на первичное и вторичное бесплодие. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование проводилось с 2015 по 2019 г. Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, анализ репродуктивной функции, наличия экстраге-

нитальной и гинекологической патологии, сбор клинических данных анамнеза возникновения полипов эндометрия и возможного их рецидивирования, наличия других гиперпластических процессов эндометрия.

Лабораторные исследования включали проведение общего анализа крови, биохимических показателей: свертывающей системы, печеночных проб, липидов, определение уровня витаминов (фолиевая кислота — витамин В₉, витамин В₁₂), уровня железа (Fe). Для проведения исследований использовали анализатор CobasIntegra, CobasEmira (Roche, Швейцария) и коагулометрический анализатор KC 10AAmelung-Coagulometer (Германия).

Определяли в эндометрии CD16⁺, CD56⁺, HLA-DR (II)⁺. Для морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования предварительно соскоб отмывали от крови, фиксировали в 10% забуференном растворе формалина в течение 16–18 часов. После стандартной гистологической проводки заключали в парафин и делали срезы 3–4 мкм для окраски гематоксилин-эозином и для ИГХ-исследования.

Хронический эндометрит рассматривали как аутоиммунный процесс, при котором имеется инфильтрация клеток эндометрия NK-клетками, В-лимфоцитами, активированными лимфоцитами [HLA-DR (II)⁺]. Методом ИГХ, включающим

клинико-морфологическое обследование, определяли показатели местного иммунитета: количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток CD56⁺, CD16⁺ и маркеры активации HLA-DR (II)⁺, подсчет осуществляли в световом микроскопе при увеличении объектива ×40, окуляра ×10:

- при количестве клеток, экспрессирующих CD56⁺, CD16⁺, HLA-DR (II)⁺, от 0 до 10 в поле зрения диагностировали отсутствие эндометрита;

- при количестве клеток, экспрессирующих CD56⁺, выше 10 и при количестве клеток, экспрессирующих CD16⁺ и HLA-DR (II)⁺, от 0 до 10 в поле зрения диагностировали аутоиммунный хронический эндометрит;

- при количестве клеток, экспрессирующих CD56⁺, CD16⁺, HLA-DR (II)⁺, выше 10 в поле зрения диагностировали обострение аутоиммунного хронического эндометрита;

- при количестве клеток, экспрессирующих CD16⁺ и HLA-DR (II)⁺, выше 10 и при количестве клеток, экспрессирующих CD56⁺, от 0 до 10 в поле зрения диагностировали хронический эндометрит с обострением или острый эндометрит;

- при количестве клеток, экспрессирующих CD16⁺, CD56⁺, выше 10 и при количестве клеток, экспрессирующих HLA-DR (II)⁺, от 0 до 10 в поле

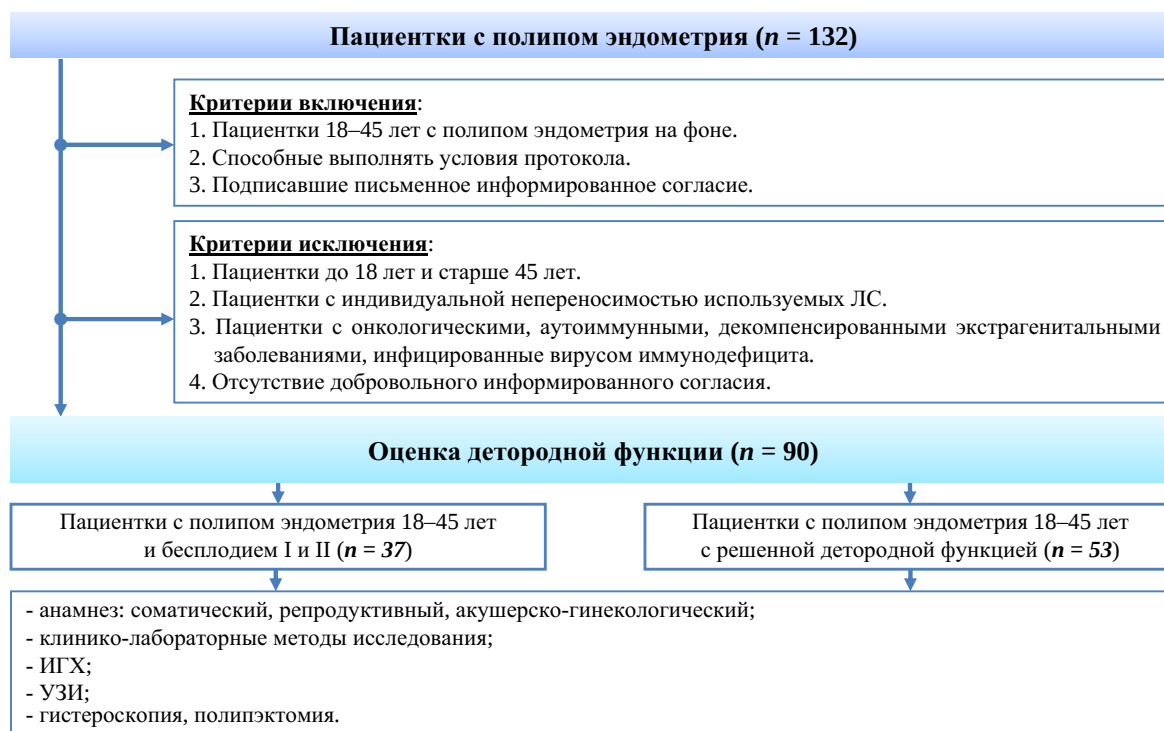


Рис. 1. Дизайн исследования.
Fig. 1. Experimental design.

зрения диагностировали хроническое воспаление с аутоиммунным компонентом, но без активации процесса;

- при количестве клеток, экспрессирующих CD16⁺, выше 10 и при количестве клеток, экспрессирующих HLA-DR (II)⁺, от 0 до 10 в поле зрения диагностировали хронический эндометрит [24].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на аппарате ALOC Aprosound SSD-3500 SX, Япония, на 5–7-й дни МЦ в фолликулиновую фазу и на 22–25-й дни МЦ (лютеиновая фаза). Оценивали: расположение ПЭ относительно стенок матки и дна; длину, ширину и поперечные размеры, объем полипа; объем яичников (см³), толщину эндометрия (мм); размеры матки. Были определены индексы резистентности (ИР) в артериальных сосудах ножки полипа (при их наличии).

Гистероскопия проводилась аппаратом Karl-Storz-Endoscope, производитель «Карл ШторцГмбХ и Ко», Германия, за 3–5 дней до менструации перед удалением полипа и получением соскоба эндометрия и после манипуляции. Удаление полипа проводилось при помощи резектоскопа монополярного RichardWolf, производитель «Рихард Вольф ГмбХ», Германия, после чего проводилось выскабливание цервикального канала и полости матки.

Статистические исследования проведены в среде пакета Statistica 10 (USA, Tibco)¹. Использовали частотный и корреляционный анализ. Считали, что если $|R| \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < |R| \leq 0,75$ — корреляция умеренная, $|R| > 0,75$ — корреляция сильная. Рассчитывали описательные статистики: число женщин в группах (N), среднее (M), стандартную ошибку среднего (m), медиану (Me), верхние и нижние квартили [75%; 25%]. Использовали общепринятый уровень статистической значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных пациенток с бесплодием составил $36,07 \pm 6,14$ года, при медиане, обозначаемой как $Me = 37,0$ года, верхним и нижним квартилями [25%; 75%] — [33,0; 41,0]. Начало менструаций в группе исследования было в $11,9 \pm 1,0$ года при медиане $Me = 12,0$ [11,0; 13,0]. При этом длительность менструации составляла $5,2 \pm 1,2$ дня при $Me = 5,0$ [4,0; 6,0], а длительность МЦ была $28,6 \pm 1,4$ дня при $Me = 28,0$ [28,0; 30,0]. Среднее число беременностей в анамнезе среди обследованных пациенток составило $3,2 \pm 2,0$ при $Me = 3,5$ [2,0; 4,0]. У большей части обследованных (66,67%) менструации были обильными и у каждой пятой (20,0%) — бо-

лезненными. Период пубертата характеризовался высокой частотой перенесенных инфекционных заболеваний: у 40,0% была ОРВИ. Среди экстрагенитальной патологии лидировали заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые были выявлены у 83,33%; инфекции мочевыводящих путей (ИМП) обнаружены у 67,78% и эндокринная патология у 50,0% (табл. 1).

Среди гинекологических заболеваний чаще диагностировали бактериальный вагиноз (БВ) — 90,0%; затем воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) и вагиниты — по 78,89%; аномальные маточные кровотечения (АМК) были выявлены у 70,0%; бесплодие — у 41,11%. При этом первичное бесплодие было у 23 (25,6%) и вторичное — у 14 пациенток (15,56%) (табл. 2).

Важным показателем для выбора после полипэктомии тактики ведения является рецидив процесса, который среди обследованных пациенток составил 20,0% (18 пациенток), причем среди пациенток с бесплодием I частота рецидивов ПЭ составила 73,91% (у 17 пациенток из 23-х с бесплодием I). Среди пациенток с бесплодием II рецидив ПЭ был только у одной, что составило 7,14%. Таким образом, у пациенток с бесплодием I рецидивы ПЭ встречались в 10,4 раза чаще, чем среди пациенток с бесплодием II. Имеется статистически значимое отличие, так как уровень значимости двухстороннего критерия Стьюдента $p = 0,0001$, меньше, чем 0,05.

Полученные при помощи УЗИ данные размеров матки, ПЭ, их расположения и индексы резистентности (ИР) артериального сосуда ножки ПЭ позволили рассчитать корреляционные связи: между объемом ПЭ и объемом матки имеется слабая статистически незначимая взаимосвязь, коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,178$ ($p > 0,05$). Среднее отношений объема полипа эндометрия к объему матки характеризует индекс инвазивного роста (ИИР), рассчитываемого как отношение объемов, он равен 0,006. В репродуктивном возрасте объем полипа умеренно и статистически значимо коррелирует с числом беременностей ($R = -0,306$) ($p < 0,05$).

Не выявлен кровоток в ножке ПЭ у 43,68%, а определялись локусы кровотока у 20,0% пациенток. Согласно исследованиям В. Н. Костюшова и соавт. (2018) [25], в железистых полипах определяется умеренный артериальный кровоток, а при наличии железисто-фиброзных полипов — единичные цветовые сигналы по периферии.

Использование ультразвукового исследования и гистероскопии, сравнение обоих методов пока-

¹ Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином, 2010. 491 с. ISBN: 978-5-9518-0386-3

Таблица 1. Распространенность экстрагенитальной патологии среди обследованных пациенток репродуктивного периода

Table 1. Prevalence of extragenital pathology in patients of reproductive age

№ п/п	Экстрагенитальная патология	Абс., n = 90	%, n = 90
1	ЖКТ	75	83,33
2	ИМП	67	67,78
3	Эндокринная патология	45	50,0
4	Сердечно-сосудистой системы	25	27,78
5	Кожи	13	14,44
6	Травмы	30	33,33

Таблица 2. Частота возникновения гинекологической патологии

Table 2. Prevalence of gynaecological pathology

№ п/п	Генитальная патология	Абс., n = 90	%, n = 90
1	Бактериальный вагиноз	81	90,0
2	ВЗОМТ	71	78,89
3	Вагинит	71	78,89
4	АМК	63	70,0
5	Бесплодие	37	41,11
6	Вульвовагинальный кандидоз	21	23,33

Таблица 3. Расположение полипов, визуализируемое методом УЗИ и ГС*

Table 3. Polyp localisation revealed by ultrasonography and hysteroscopy*

Расположение ПЭ относительно стенок матки	УЗИ, n = 90		ГС, n = 90		p*
	абс.	%	абс.	%	
Передняя	37	41,1	22	24,5	0,017
Задняя	12	13,3	18	20,0	0,228
Правая боковая	9	10,0	11	12,2	0,639
Левая боковая	0	0	4	4,4	0,044
Дно	7	7,8	10	11,1	0,0005
Не определялись	25	27,8	25	27,8	1

Примечание: * — в последнем столбце таблицы приведены уровни значимости отличия долей по двухстороннему критерию Стьюдента.

Note: * — two-tailed Student's test statistics.

зало, что чувствительность при проведении УЗИ составила 82,4%, а при проведении гистероскопии — 100%; специфичность — 31,8 и 36,0% соответственно и общая точность — 70,0 и 82,2% соответственно. Данные о расположении ПЭ при проведении УЗИ и гистероскопии (ГС) представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 2, в 3 случаях из 6 отличие доли не является статистически значимым. Таким образом, использование гистероскопии при проведении полипэктомии является необходимым и обязательным, а ультразвуковое исследование — вспомогательным точным диагностическим методом.

У обследованных пациенток с ПЭ выявлено снижение уровня гемоглобина — $118,5 \pm 12,0$ г/л (норма 120–150 г/л). Уровень железа был

на нижних границах нормы — $11,3 \pm 3,1$ мкмоль/л (норма 9–30 мкмоль/л), как и витамина В₉ — $8,2 \pm 4,0$ нмоль/л (норма 7–36 нмоль/л).

Учитывая, что АМК было у 70,0% пациенток, снижение гемоглобина и уровня железа объяснимо и требует назначения соответствующих препаратов, а низкий уровень фолатов — еще и добавления фолиевой кислоты.

Инфекционным и иммунным факторам отводится особая роль в развитии ПЭ. Хроническое воспаление активирует локальные механизмы иммунитета в эндометрии, способствует клеточному дисбалансу, что ведет к увеличению содержания клеток киллеров (CD16⁺ и CD56⁺) и повышению HLA-DR (II)⁺ [26]. Согласно исследованию В.Н. Эллиниди, Н.М. Калининой (2001)², была проведена оценка клинко-морфологических

² Эллиниди В.Н., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Иммуноморфология эндометрия. Лечение бесплодия: нерешенные проблемы. Саратов, 2001: 158–162.

Таблица 4. Уровень показателей уровней гемоглобина, железа, витамина B₉
Table 4. Levels of haemoglobin, ferrum and vitamin B₉

Показатель	Единицы измерения	$M \pm m, n = 90$ Me [25%; 75%]	Нормальные показатели
Гемоглобин	г/л	118,5 $\pm$ 12,0 121,0 [108,0; 128,0]	120,0–150,0
Железо	мкмоль/л	11,3 $\pm$ 3,1 10,8 [9,0; 12,4]	9,0–30,0
Витамин B ₉	нмоль/л	8,2 $\pm$ 4,0 8,0 [5,1; 9,2]	7,0–36,0

Таблица 5. Распределение частоты определения хронического эндометрита с обострением/острый эндометрит и ХАЭ у пациенток с ПЭ

Table 5. Rates of chronic exacerbated/acute and chronic autoimmune endometritis in patients with endometrial polyp

Экспрессия клеток (сочетание)	Группа исследования, n = 90	
	абс.	%
CD16 ⁺ , CD56 ⁺ , HLA-DR (II) ⁺ выше 10	48	53,33
CD16 ⁺ , HLA-DR (II) ⁺ выше 10 и CD56 ⁺ от 0 до 10	42	46,67

показателей ИГХ методом подсчета числа экспрессирующих клеток CD16⁺, CD56⁺, HLA-DR (II)⁺ (табл. 5) для определения характера воспалительного процесса эндометрия.

Нами выявлено, что обострение хронического аутоиммунного эндометрита (ХАЭ) было у 53,33% пациенток клинической группы, а хронический эндометрит с обострением или острый эндометрит — у 46,67%. Как известно, CD56-лимфоциты ответственны за продукцию провоспалительных цитокинов, а CD16-лимфоциты обладают выраженным цитотоксическим (киллерным) потенциалом, поэтому нарушения в эндометрии могут приводить к возникновению полипов эндометрия на фоне хронического аутоиммунного эндометрита. Наличие воспалительного процесса ведет к необходимости проведения соответствующей терапии, направленной на коррекцию выявленных нарушений, что и было проведено.

При наличии данных за аутоиммунный хронический эндометрит использовали препарат бовгиалуронидаза азоксимер 3000 МЕ. Свечи ректальные № 20 (Bovhyaluronidaze azoximer — Лонгидаза®) в течение 60 дней вводили в задний проход 1 раз в 3 дня. Данный способ хорошо себя зарекомендовал при лечении ВЗОМТ [27, 28]. При хроническом эндометрите с обострением или острым эндометрите использовали антибиотики по выявленной чувствительности, а также параллельно с первого дня терапии препарат бовгиалуронидаза азоксимер 3000 МЕ, свечи ректальные № 10 (Bovhyaluronidaze azoximer — Лонгидаза®) в течение 30 дней по схеме: введение свечей в задний проход 1 раз в 3 дня [27, 28]. Применение представленных выше прописей терапии ВЗОМТ в совокупности с назначением с 11 по 25-й день

менструального цикла дидрогестерона по 20 мг, при отсутствии других лимитирующих факторов, привело среди пациенток с полипэктомией и бесплодием к самостоятельному наступлению беременности у 14 пациенток с бесплодием I (60,9%) и у 12 пациенток — с бесплодием II (85,7%). В естественных циклах беременность наступила у 70,3% пациенток с ПЭ и бесплодием (у 26 пациенток из 37 пациенток с бесплодием). Наблюдение в течение 24 месяцев не выявило рецидивов полипов эндометрия после проведения дифференцированной терапии, основанной на определении ИГХ показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами доказано, что использование гистероскопии при полипэктомии является обязательным и необходимым, а проведение ультразвукового исследования выступает в роли вспомогательного точного диагностического метода.

В результате проведенного исследования показано, что выбор терапии у пациенток после гистероскопии и полипэктомии зависит от данных ИГХ-исследования. Данный метод позволил у 53,33% пациенток выявить обострение хронического аутоиммунного процесса и у 46,67% — острый эндометрит или обострение хронического эндометрита. Полученные данные ИГХ-исследования позволили дифференцированно подходить к выбору противовоспалительной терапии. При остром эндометрите или обострении хронического эндометрита антибиотикотерапия, назначаемая в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями, сочеталась с ферментными препаратами. При аутоиммунном процессе проводилась терапия бовгиалуронидазой

азоксимер по схеме. При этом у тех пациенток, которым сопутствовал диагноз бесплодие, назначалась терапия гестагенами (дидрогестерон) с 11-го по 25-й день менструального цикла, что привело у 70,3% к беременности.

АМК, сопровождающие в 70,0% пациенток с полипами эндометрия, находящихся в репродуктивном возрасте, приводят не только к снижению гемоглобина, но и уровня железа до нижних границ референсных значений. На нижних границах находится и уровень витамина В₉ (фолиевая кислота); соответственно, требуется ее назначение, что особенно актуально в прегравидарном периоде у пациенток с ПЭ и бесплодием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие хронического эндометрита с обострением или острый эндометрит и ХАЭ, определяемые при помощи ИГХ показателей, влияют на частоту наступления беременности у пациенток репродуктивного возраста с полипами эндометрия. Проведение дифференцированной терапии способствовало наступлению беременности более чем у 70%. Кроме этого, необходимо учитывать, что снижение уровня показателей железа и фолиевой кислоты требует на этапе подготовки к беременности назначения не только фолатов в дозе 400 мкг, что соответствует рекомендациям ВОЗ, но и препаратов железа под контролем показателей общего анализа крови и уровня железа.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 83 от 07.11.2019 г. Перед началом исследования все пациентки подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No expert evaluation of the trial protocol was conducted. The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Protocol No. 83 of 07 November, 2019. All patients signed a free written informed consent prior to examination.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гарашова М.А. Частота встречаемости и сочетанности неопластических процессов гениталий в постменопаузальном периоде. *Вестник современной клинической медицины*. 2019; 12(2): 28–32. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).28-32
2. Carvalho F.M., Aguiar F.N., Tomioka R., de Oliveira R.M., Frantz N., Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 170(1): 152–156. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.012
3. Napangama D.K., Kamal A.M., Bulmer J.N. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum. Reprod. Update*. 2015; 21(2): 174–193. DOI: 10.1093/humupd/dmu053
4. Parazzini F., Viganò P., Candiani M., Fedele L. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod. Biomed. Online*. 2013; 26(4): 323–336. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.12.011
5. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(5): 261–275. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255
6. Giannella L., DelliCarpini G., Sopracordevole F., Pappicchio M., Serri M., Giorda G., et al. Atypical endometrial hyperplasia and unexpected cancers at final histology: a study on endometrial sampling methods and risk factors. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(7): 474. DOI: 10.3390/diagnostics10070474
7. Shan M., Carlson K.E., Bujotzek A., Wellner A., Gust R., Weber M., et al. Nonsteroidal bivalent estrogen ligands: an application of the bivalent cestro to the estrogen receptor. *ACS Chem. Biol.* 2013; 8(4): 707–715. DOI: 10.1021/cb3006243
8. Wise L.A., Radin R.G., Kumanyika S.K., Ruiz-Narváez E.A., Palmer J.R., Rosenberg L. Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99(5): 1105–1116. DOI: 10.3945/ajcn.113.073635
9. McParlin C., O'Donnell A., Robson S.C., Beyer F., Moloney E., Bryant A., et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA*. 2016 Oct 4; 316(13): 1392–1401. DOI: 10.1001/jama.2016.14337. PMID: 27701665
10. Weelden W.J., Massuger L.F.A.G., Pijnenborg J.M.A., Romano A. Anti-estrogen treatment in endometrial

- cancer: a systematic review. *Front. Oncol.* 2019; 9: 359. DOI: 10.3389/fonc.2019.00359
11. Shapley M., Blagojevic-Bucknall M., Jordan K.P., Croft P.R. The epidemiology of self-reported intermenstrual and postcoital bleeding in the perimenopausal years. *BJOG.* 2013; 120(11): 1348–1355. DOI: 10.1111/1471-0528.12218
 12. Izhar R., Husain S., Tahir S., Husain S. Fertility outcome after saline sonography guided removal of intrauterine polyps in women with unexplained infertility. *J. Ultrason.* 2019; 19(77): 113–119. DOI: 10.15557/JoU.2019.0016
 13. Adomaitienė L., Nadišauskienė R., Nickkho-Amiry M., Čižauskas A., Palubinskienė J., Holland C., Seif M.W. Proliferation in postmenopausal endometrial polyps — a potential for malignant transformation. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(9): 543. DOI: 10.3390/medicina55090543
 14. Mouhayar Y., Yin O., Mumford S.L., Segars J.H. Hysteroscopic polypectomy prior to infertility treatment: a cost analysis and systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 213: 107–115. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.025
 15. Zhang H., He X., Tian W., Song X., Zhang H. Hysteroscopic resection of endometrial polyps and assisted reproductive technology pregnancy outcomes compared with no treatment: a systematic review. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2019; 26(4): 618–627. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.10.024
 16. Nijkang N.P., Anderson L., Markham R., Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med.* 2019; 7: 2050312119848247. DOI: 10.1177/2050312119848247
 17. Al Chami A., Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. *J. Obstet Gynaecol. India.* 2017; 67(1): 9–14. DOI: 10.1007/s13224-016-0929-4
 18. Elias R.T., Pereira N., Karipcin F.S., Rosenwaks Z., Spandorfer S.D. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2015; 22(4): 590–594. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.12.170
 19. Munro M.G. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* 2019; 111(4): 629–640. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008
 20. Lőrincz J., Molnár S., Jakab A., Herman T., Jashanjeet S., Török P. The effect of localization and histological verification of endometrial polyps on infertility. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 300(1): 217–221. DOI: 10.1007/s00404-019-05155-3
 21. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J., AbiRaad E., Stavroulis A., Sleiman Z., et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int. J. Surg.* 2017; 43: 7–16. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.05.012
 22. Kodaman P.H. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016; 28(3): 184–190. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000277
 23. Bosteels J., Kasius J., Weyers S., Broekmans F.J., Mol B.W., D'Hooghe T.M. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (2): CD009461. DOI: 10.1002/14651858.CD009461.pub3
 24. Калинина Н.М. Хронический эндометрит: подходы к диагностике и терапии. *Consilium Medicum.* 2015; 17(6): 77–80. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.6.77-80
 25. Костюшов В.Н., Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н., Терскова Т.В. Особенности доплерометрических показателей при различных морфологических формах полипов эндометрия. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* 2018; 20(5): 15–19. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-15-19
 26. Zhu Y., Du M., Yi L., Liu Z., Gong G., Tang X. CD4+ T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018; 45(6): 507–513. DOI: 10.1111/1440-1681.12913
 27. Баранов И.И., Кукарская И.И., Карахалис Л.Ю., Суханов А.А., Виницкий А.А. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018; 4(22): 65–71. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-14008
 28. Суханов А.А., Карахалис Л.Ю., Кукарская И.И., Баранов И.И. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Акушерство и гинекология.* 2018; 12: 125–131. DOI: 10.18565/aig.2018.12.125-130

REFERENCES

1. Garashova M.A. Incidence and combination of genital neoplastic processes in post-menopausal period. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 28–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).28-32
2. Carvalho F.M., Aguiar F.N., Tomioka R., de Oliveira R.M., Frantz N., Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 170(1): 152–156. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.012
3. Hapangama D.K., Kamal A.M., Bulmer J.N. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21(2): 174–193. DOI: 10.1093/humupd/dmu053
4. Parazzini F., Viganò P., Candiani M., Fedele L. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod. Biomed. Online.* 2013; 26(4): 323–336. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.12.011

5. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(5): 261–275. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255
6. Giannella L., DelliCarpini G., Sopracordevole F., Papiccio M., Serri M., Giorda G., et al. Atypical endometrial hyperplasia and unexpected cancers at final histology: a study on endometrial sampling methods and risk factors. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(7): 474. DOI: 10.3390/diagnostics10070474
7. Shan M., Carlson K.E., Bujotzek A., Wellner A., Gust R., Weber M., et al. Nonsteroidal bivalent estrogen ligands: an application of the bivalent concept to the estrogen receptor. *ACS Chem. Biol.* 2013; 8(4): 707–715. DOI: 10.1021/cb3006243
8. Wise L.A., Radin R.G., Kumanyika S.K., Ruiz-Narváez E.A., Palmer J.R., Rosenberg L. Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99(5): 1105–1116. DOI: 10.3945/ajcn.113.073635
9. McParlin C., O'Donnell A., Robson S.C., Beyer F., Moloney E., Bryant A., et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA*. 2016 Oct 4; 316(13): 1392–1401. DOI: 10.1001/jama.2016.14337. PMID: 27701665
10. Weelden W.J., Massuger L.F.A.G., Pijnenborg J.M.A., Romano A. Anti-estrogen treatment in endometrial cancer: a systematic review. *Front. Oncol.* 2019; 9: 359. DOI: 10.3389/fonc.2019.00359
11. Shapley M., Blagojevic-Bucknall M., Jordan K.P., Croft P.R. The epidemiology of self-reported intermenstrual and postcoital bleeding in the perimenopausal years. *BJOG*. 2013; 120(11): 1348–1355. DOI: 10.1111/1471-0528.12218
12. Izhar R., Husain S., Tahir S., Husain S. Fertility outcome after saline sonography guided removal of intrauterine polyps in women with unexplained infertility. *J. Ultrason.* 2019; 19(77): 113–119. DOI: 10.15557/JoU.2019.0016
13. Adomaitienė L., Nadišauskienė R., Nickkho-Amiry M., Čižauskas A., Palubinskienė J., Holland C., Seif M.W. Proliferation in postmenopausal endometrial polyps — a potential for malignant transformation. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(9): 543. DOI: 10.3390/medicina55090543
14. Mouhayar Y., Yin O., Mumford S.L., Segars J.H. Hysteroscopic polypectomy prior to infertility treatment: a cost analysis and systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 213: 107–115. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.025
15. Zhang H., He X., Tian W., Song X., Zhang H. Hysteroscopic resection of endometrial polyps and assisted reproductive technology pregnancy outcomes compared with no treatment: a systematic review. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2019; 26(4): 618–627. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.10.024
16. Nijkang N.P., Anderson L., Markham R., Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med.* 2019; 7: 2050312119848247. DOI: 10.1177/2050312119848247
17. Al Chami A., Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. *J. Obstet Gynaecol. India*. 2017; 67(1): 9–14. DOI: 10.1007/s13224-016-0929-4
18. Elias R.T., Pereira N., Karipcin F.S., Rosenwaks Z., Spandorfer S.D. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2015; 22(4): 590–594. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.12.170
19. Munro M.G. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* 2019; 111(4): 629–640. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008
20. Lőrincz J., Molnár S., Jakab A., Herman T., Jashanjeet S., Török P. The effect of localization and histological verification of endometrial polyps on infertility. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 300(1): 217–221. DOI: 10.1007/s00404-019-05155-3
21. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J., AbiRaad E., Stavroulis A., Sleiman Z., et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int. J. Surg.* 2017; 43: 7–16. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.05.012
22. Kodaman P.H. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016; 28(3): 184–190. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000277
23. Bosteels J., Kasius J., Weyers S., Broekmans F.J., Mol B.W., D'Hooghe T.M. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (2): CD009461. DOI: 10.1002/14651858.CD009461.pub3
24. Kalinina N.M. Chronic endometritis. Approaches to diagnosis and treatment. *Consilium Medic.* 2015; 17(6): 77–80 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/2075-1753_2015.6.77-80
25. Kostyushov V.E., Arutyunyan A.F., Gaidukov S.N., Terskova T.V. Features of dopplerometric indicators at various morphological forms of polyps of endometrium. *The Journal of Scientific Articles "Health and Education Millennium"*. 2018; 20(5): 15–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-15-19
26. Zhu Y., Du M., Yi L., Liu Z., Gong G., Tang X. CD4+ T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018; 45(6): 507–513. DOI: 10.1111/1440-1681.12913
27. Baranov I.I., Kukarskaya I.I., Karakhalis L.Yu., Sukhanov A.A., Vinitsky A.A. Complex approach to pelvic inflammatory diseases treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2018; 4(22): 65–71 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2303-9698-2018-14008
28. Sukhanov A.A., Karakhalis L.Yu., Kukarskaya I.I., Baranov I.I. Multicomponent therapy in patients with pelvic inflammatory diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018; 12: 125–131 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2018.12.125-130

ВКЛАД АВТОРОВ

Багдасарян Л.Ю.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Пономарев В.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Пенжоян Г.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Bagdasaryan L.Yu.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Methodology development — methodology development and design.

Ponomarev V.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Penghoyan G.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Багдасарян Лиана Юрьевна* — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — акушер-гинеколог гинекологического отделения стационара государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-7379-9122>

Контактная информация: e-mail: lianochka88@mail.ru; тел.: +7 (918) 435-03-18;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Пономарев Владислав Викторович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий гинекологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-3797-6712>

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8600-0532>

Liana Yu. Bagdasaryan* — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Physician (obstetrics and gynaecology), Gynaecological Inpatient Unit, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0001-7379-9122>

Contact information: e-mail: lianochka88@mail.ru; tel.: +7 (918) 435-03-18;

MitrofanaSedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Vladislav V. Ponomarev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Head of the Gynaecological Inpatient Unit, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0002-8600-0532>

Grigorii A. Penghoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8600-0532>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДЫ

Л. Ю. Карахалис, Н. С. Иванцов*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Дисфункция микробиоты влагалища у беременных ведет к развитию баквагиноза, вульвовагинального кандидоза. Штаммы лактобактерий модулируют провоспалительные реакции эпителия, способствуя устойчивости к инфекциям. В связи с этим использование лактобактерий у беременных с повышенным pH является перспективным.

Цель исследования — определить влияние лактобактерий на микробиоту влагалища и течение беременности и родов.

Методы. Обследована 261 беременная, критерием деления на группы был уровень pH влагалищного отделяемого: 4,5 и выше — 1-я группа ($n = 147$), до 4,5 — 2-я группа ($n = 114$). Возраст в 1-й группе был 29,9 (4,6) года, во 2-й группе — 29,0 (4,6), $p = 0,55$. В сроки скрининга: 11–14, 18–21, 30–34 и в 36–41 неделю беременности проводили pH-метрию влагалищного отделяемого, цервикометрию, определяли условно-патогенную флору, лактобактерии методом масс-спектрометрии. Беременным 1-й группы назначались лактобактерии. Статистический анализ проведен в среде пакета Statistica 10.

Результаты. В 1-й группе на фоне лактобактерий увеличилось число беременных с отсутствием условно-патогенной флоры (УПФ) с 31,29 до 43,53%. Во 2-й группе без использования лактобактерий — снизилось с 53,51 до 35,09%. В 1-й группе *L. jensenii* (коррелируют с частотой баквагиноза) исходно выделены у 9,52%, во 2-й — у 14,91%. В 1-й группе использование лактобактерий повысило долю *L. jensenii* до 14,96%, во 2-й (без лактобактерий) — к снижению до 3,51%. Увеличение числа беременных с *L. jensenii* коррелировало с отсутствием повышения доли УПФ. С увеличением числа беременных с *L. crispatus* (препятствует размножению УПФ) в 1 группе до 14,96% рост УПФ уменьшился, обильный рост УПФ снизился в 1,9 раза. Во 2-й группе с увеличением *L. crispatus* от 7,02 до 30,7% произошло снижение роста УПФ, обильный рост снизился в 3,9 раза при исходно нормальном pH. Показатели цервикометрии между группами не различались. Осложнения беременности при обильном росте лактобактерий отсутствовали. Угроза прерывания беременности в 1-й группе была у 1,4% женщин, во 2-й — у 10,5%. Аномалии родовой деятельности и преждевременный разрыв плодных оболочек чаще были во 2-й группе.

Закключение. Вагинальные изменения на фоне терапии лактобактериями, при менее благоприятном преморбидном фоне в 1-й группе, определяют вагинальное гестационное здоровье при беременности. Многие так называемые «стерильные» ниши, особенно женские родовые пути, функционируют как активные экологические пространства с низкой биомассой, которая содержит уникальную, соответствующую общепринятым представлениям о женской микробиоте, флору. Наиболее значима выявленная связь между состоянием влагалищной микробиоты и материнскими нарушениями в родах.

Ключевые слова: беременность, микробиота, лактобактерии, роды

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С. Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 30–43. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-30-43>

Поступила 09.06.2020

Принята после доработки 28.09.2020

Опубликована 20.12.2020

IMPACT OF VAGINAL MICROBIOTA ON GESTATION AND LABOUR

Lyudmila Yu. Karakhalis, Naira S. Ivantsiv*

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Imbalances of vagina microbiota in pregnant women entail the development of bacterial vaginosis and candidal vulvovaginitis. Lactobacterial strains modulate pro-inflammatory epithelium responses to enhance resistance, which renders lactobacteria promising agents in pregnant women with elevated pH.

Objectives. Assessment of the lactobacterial impact on vaginal microbiota and the course of gestation and labour.

Methods. A total of 261 pregnant women were examined and separated by cohorts according to pH of vaginal fluid: ≥ 4.5 in cohort 1 ($n = 147$), < 4.5 in cohort 2 ($n = 114$). Cohort 1 had age 29.9 (4.6) years, cohort 2 — 29.0 (4.6) years, $p = 0.55$. Screening: at weeks 11–14, 18–21, 30–34 and 36–41 of gestation we performed vaginal pH-metry, cervicometry, determined opportunistic pathogens and lactobacteria with mass spectrometry. Cohort 1 received lactobacteria. Statistical analyses were performed with Statistica 10.

Results. In cohort 1 receiving lactobacteria, the number of women devoid of opportunistic flora increased from 31.29 to 43.53%. In cohort 2 not receiving lactobacteria, this number decreased from 53.51 to 35.09%. In cohort 1, *L. jensenii* (correlates with bacterial vaginosis rate) was primarily isolated in 9.52% women, and in 14.91% — in cohort 2. The rate of *L. jensenii* increased to 14.96% in cohort 1 (receiving lactobacteria) and decreased to 3.51% in cohort 2 (not receiving lactobacteria). A higher *L. jensenii* rate correlated with absent growth of opportunistic pathogens. Increasing the rate of *L. crispatus* (suppresses opportunistic pathogens) to 14.96% in cohort 1 lead to a 1.9-fold diminishing of active opportunistic flora. An increase of *L. crispatus* from 7.02 to 30.7% in cohort 2 suppressed active opportunistic growth 3.9-fold at a normal baseline pH. Cervicometry values were invariant between the cohorts. Pregnancy complications were not observed under abundant lactobacterial growth. The risk of gestation loss occurred in 1.4% of women in cohort 1 and in 10.5% — in cohort 2. Abnormal labour and premature rupture of foetal membranes were more frequent in cohort 2.

Conclusion. With a less favourable premorbid condition in cohort 1, vaginal changes with background lactobacterial therapy facilitate gestational health in pregnancy. Many “sterile” niches, especially the maternal generative passages, represent active low biomass environments inhabited by unique typical maternal microflora. Most remarkable is the correlation between health of vaginal microbiota and abnormal labour.

Keywords: gestation, microbiota, lactobacteria, labour

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Karakhalis L.Yu., Ivantsiv N.S. Impact of Vaginal Microbiota on Gestation and Labour. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 30–43. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-30-43>

Submitted 09.06.2020

Revised 28.09.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

До сегодняшнего дня инфекционные заболевания влагалища продолжают занимать лидирующие позиции в акушерстве и гинекологии. Наибольший интерес вызывают состояния, при которых нарушается нормальная микрофлора, что ведет к развитию вагинальных дисбиозов. Изучение микробиоты влагалища является предметом научных исследований. Сложности изучения данной среды обусловлены ее динамичностью и невозможностью длительного нахождения транзитных микробов в генитальном тракте. Вследствие этого не происходит развития патологических процессов и динамическая среда влагалища находится в равновесии до момента, пока факторы естественной резистентности, иммунные составляющие поддерживают барьерную функцию и тормозят повышенное размножение микроорганизмов. В состав нормальной микрофлоры влагалища может входить более 300 видов бактерий, а сам видовой состав постоянно меняется в зависимости от дня менструального цикла (МЦ), что ведет к нарушению соотношений нормальной вагинальной микробиоты [1, 2]. Развивающаяся дисфункция в составе микробиоты влагалища женщины во время беременности ведет к развитию бактериального вагиноза, который способствует распространению воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), приводя к неблагоприятным исходам беременности, повышая восприимчивость у них к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) [3–6]. Линия защиты от инфекций представлена как анатомическими образованиями, так и нормальной микрофлорой влагалища, которая в норме у беременных составляет в среднем 10^7 бактерий на 1,0 грамма выделений [7, 8] и состоит из подавляющего доминирования *Lactobacillus (L.) crispatus* и *L. iners*. Полученные в последние годы данные позволяют нам считать, что внутриутробная инфекция (хориоамнионит: инфекция хориона, амниона, амниотической жидкости, плаценты и их сочетание) ведет к 40% всех преждевременных родов (ПР) и в 60–70% к самопроизвольному выкидышу [6, 8–10].

Вагинальная микробиота является одной из первых линий защиты от вульвовагинального кандидоза (ВВК). Некоторые штаммы лактобактерий, такие как *L. Rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*, могут быть эффективными методами ле-

чения ВВК. Они модулируют провоспалительные реакции клеток эпителия и способствуют устойчивости к дрожжевым инфекциям [11, 12]. В связи с чем использование лактобактерий у беременных с повышенным pH (выше 4,5) может быть весьма перспективным.

Цель исследования — определить влияние лактобактерий на микробиоту влагалища и течение беременности и родов.

МЕТОДЫ

Проспективно была обследована 261 беременная из числа обратившихся в женскую консультацию № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Родильный дом» МЗ КК). Все пациентки были обследованы согласно приказу МЗ России № 572н от 12.11.2012 г.¹, исследования проводились в соответствии с Федеральным законом от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»². Беременные последовательно включались в исследование после оценки их соответствия критериям включения/исключения, деление на группы проведено в соответствии с уровнем pH вагинального отделяемого при постановке беременной на учет на сроке 6–10 недель: имеющие уровень pH выше 4,5 составили 1-ю группу ($n = 147$) и 4,5 и ниже — 2-ю группу ($n = 114$), что продемонстрировано на рисунке 1.

В декретированные сроки проведения скрининга во время беременности: 11–14 недель (I срок), 18–21 неделя (II срок) и 30–34 недели (III срок) в обеих группах проводили исследования, которые включали pH-метрию, цервикометрию, а также определяли условно-патогенную флору и лактобактерии методом масс-спектрометрии, IV срок проведения исследований был с 36-й недели по 41-ю.

Проведение pH-метрии осуществляли при помощи «Кольпо-теста pH» («Биосенсор АН», Россия) с возможностью его определения в диапазоне от 3,0 до 7,0 с шагом деления 0,2–0,3–0,5 (норма 3,8–4,4).

Для определения условно-патогенной флоры и лактобактерий использовался матрично-активированный лазерный дезорбционно/ионизационный времяпролетный масспектрометр

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”» (с изменениями и дополнениями). М.: 2012.

² Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). М.: 2011.

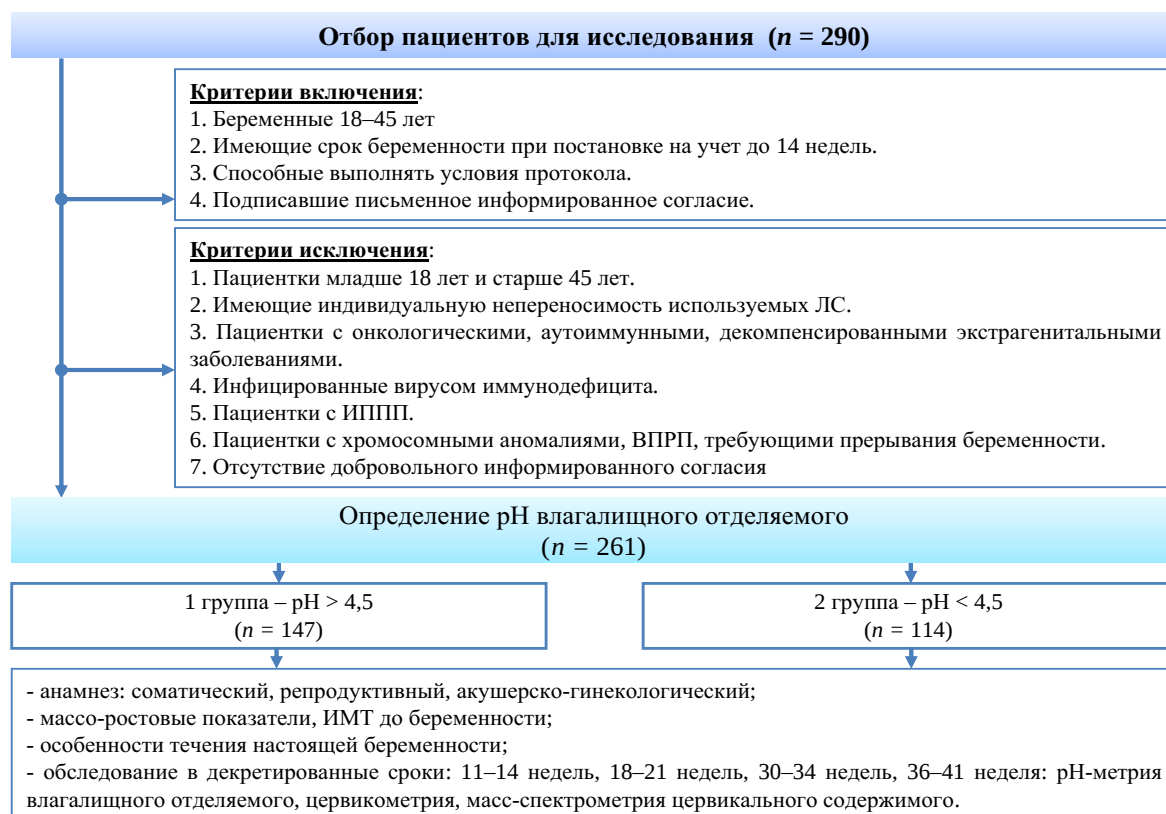


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: ИППП — инфекции, передаваемые половым путем; ЛС — лекарственные средства; ВПП — врожденные пороки развития плода.

Fig. 1. Experimental design.

Note: ИППП — sexually transmitted infections; ЛС — medications; ВПП — congenital foetal malformations.

MALDI-ToF microflex производства фирмы Bruker Daltonics Inc, США. Исследования проводились в лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2»).

Цервикометрия осуществлялась трансвагинальным датчиком УЗИ аппарата Philips ClearVue 550 в указанные сроки. Длину шейки матки определяли в сагиттальном сечении от области наружного до внутреннего зева. Переднезадний размер (толщину) измеряли на уровне внутреннего зева и там же при горизонтальном сечении определяли диаметр внутреннего зева. В обеих группах расширения внутреннего зева не наблюдалось [13, 14].

После проведения скрининга в 11–14 недель беременным в 1-й группе была назначена лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий. Схема назначения состояла из вагинального введения 1 капсулы на ночь в течение 14 дней в указанные выше сроки беременности после измерения pH, прове-

дения цервикометрии и определения состояния влагалищного биотопа. Препарат не противопоказан при беременности и лактации. Во 2-й группе лактобактерии не назначали.

Статистический анализ проведен в среде пакета Statistica 10 (USA, Tibco). При анализе распределений количественных признаков применен критерий хи-квадрат Пирсона, который показал несоответствие распределения количественных показателей нормальному закону. Поэтому при статистическом анализе были применены непараметрические методы. Использовали частотный анализ. Рассчитывали описательные статистики: число женщин в группах (N), среднее (M), стандартное отклонение (m), медиану (Me), нижние и верхние квартили [25%; 75%]. Использовали общепринятый уровень статистической значимости $p = 0,05$. Также использовали для анализа различий в двух зависимых выборках (повторные измерения одной и той же группы больных) критерий Вилкоксона и знаков, которые являются непараметрической альтернативой t -критерия для зависимых выборок. Для сравнения показателей в двух группах использовали критерий Манна — Уитни.

Таблица 1. Репродуктивный анамнез в группах исследования
Table 1. Reproductive history in cohorts

Показатель	1-я группа, n = 147		2-я группа, n = 114	
	абс.	%	абс.	%
Беременность по счету				
Первая	35	23,81	47	41,23
Вторая	72	48,98	38	33,33
Третья	20	13,61	19	16,67
Четвертая и больше	20	13,61	10	8,77
Анамнез акушерский				
Кесарево сечение	16	10,88	12	10,53
Артифициальные аборт	49	33,33	18	15,79

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование была включена 261 беременная, которые, согласно представленному на рисунке 1 дизайну, были стратифицированы в зависимости от уровня pH влагалищного отделяемого на две группы. При сравнении групп по ряду показателей критерием Манна — Уитни не выявлено статистически значимого отличия ($p > 0,05$). Так, возраст беременных в 1-й группе составил 29,9 (4,6) года, при медиане (Me) — 30,0 года, при верхнем и нижнем квартилях [25%; 75%] — [27,0; 32,0]. Во 2-й группе возраст был сравним с 1-й группой и составил 29,0 (4,6) года, при Me = 28,5 [26,0; 32,0], $p = 0,55$. Проведена оценка менструальной функции беременных обеих групп: в 1-й группе менархе пришла в 13,1 (1,0) года при Me = 13,0 [12,0; 14,0] и во 2-й группе соответственно — в 13,6 (1,3) года, Me = 14,0 [13,0; 14,0], $p = 0,18$. Длительность менструации в 1-й группе составила 5,0 (0,6) дней, Me = 5,0, [5,0; 5,0], во 2-й группе: 5,0 (0,4) дней, Me = 5,0, [5,0; 5,0], $p = 0,44$. А вот анализ длительности менструального цикла (МЦ) выявил статистически значимую разницу ($p = 0,001$) между группами: если в 1-й группе длительность МЦ была 28,0 (0,3) дней, при Me = 28,0 [28,0; 28,0], то во 2-й группе соответственно 29,2 (2,4) дня, Me = 28,0 [28,0; 30,0].

Рассчитан был индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / (\text{рост в м})^2$. При этом вес учитывали тот, который был у пациентки до наступления беременности. В 1-й группе ИМТ составил 22,2 (3,9) кг/м², при Me = 22,0 [19,0; 24,0] и во 2-й группе — 22,4 (4,2) кг/м², Me = 21,5 [20,0; 25,0], при $p = 0,8$ между 1-й и 2-й группами.

Нами было изучено число беременностей в обеих группах, предшествующих настоящей, а также при помощи таблиц сопряженности частота артифициальных абортов и оперативных родоразрешений в анамнезе (табл. 1), что слу-

жит характеристикой преморбидного фона у обследованных лиц.

Анализ числа беременностей показал: в 1-й группе в 1,7 раза реже, чем во 2-й, наблюдались первобеременные пациентки и в 1,5 раза чаще повторобеременные. А вот три беременности в 1,2 раза чаще были во 2-й группе, чем в 1-й группе, четыре — в 1,6 раза чаще в 1-й группе. Артифициальные аборт в 2,1 раза чаще были в анамнезе у беременных 1-й группы: (у 33,33% в 1-й группе против 15,79% во 2-й). Частота оперативных родов (кесарево сечение) в обеих группах была одинаковой: 10,88% в 1-й группе и 10,53% — во 2-й.

Частота имеющейся в анамнезе экстрагениальной патологии в обеих группах была сопоставима. На одну пациентку приходилось в 1-й группе 0,8 диагноза из числа имеющейся соматической патологии, а во 2-й — 0,98 диагноза на одну пациентку. На первом месте среди экстрагениальной патологии в обеих группах была анемия: в 1-й группе у 29,9% и во 2-й — у 29,8%. Необходимо отметить, что частота анемии на протяжении последних двух лет среди беременных в Краснодарском крае увеличилась на 3,48% (с 18 355 до 18 994 беременных), увеличилось количество детей с анемиями в возрасте 0–14 лет на 3,7% (с 10 054 до 10 427 детей), занимая при этом первое место среди экстрагениальной патологии по краю³. Относительно частоты гинекологической патологии в обеих группах также не выявлено особых отличий: 0,5 гинекологического диагноза на одну пациентку приходилось в 1-й группе и 0,4 диагноза во 2-й. Показатели уровня ИМТ в обеих группах были сравнимы и составили: в 1-й группе 22,29 (3,9) кг/м², Me = 22,0 [19,0; 24,0] и во 2-й группе — 22,46 (4,2) кг/м², Me = 21,5 [20,0; 25,0] при $p = 0,8$.

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Краевой ОМО по акушерству и гинекологии. Available: <https://docs.miacuban.ru/index.php?c=access&a=login>

Проведенное при помощи таблиц сопряженности исследование наличия условно-патогенной флоры (УПФ) показало, что есть беременные с ее отсутствием, что положительно, но у них при этом отсутствует и нормальная флора (лактобактерии), которая могла бы закрыть имеющуюся свободную нишу. Мы рассматривали отсутствие УПФ как нестабильный вариант. Характеристика роста УПФ в группах представлена в таблице 2.

При проведении масс-спектрометрического исследования в 1-й группе в динамике произошло увеличение числа беременных с отсутствием УПФ: с 31,29% в сроке 11–14 недель до 43,53% в сроке 36–41 неделя, без достоверной разницы. При этом во 2-й группе за этот же период произошло снижение числа случаев выявления УПФ с 53,51 до 35,09%. Мы посчитали обоснованным сопоставить эти показатели с уровнем лактобактерий, которые были

определены в группах в эти же сроки (табл. 3). Как видно из таблицы 3, исходно наиболее распространенными являются и в 1-й, и во 2-й группах *L. jensenii*, являясь, по данным литературы, доминирующими среди американских женщин, а среди шведок (европейская популяция) встречаются у 17%. Известно, что они коррелируют с уменьшением частоты бактериального вагиноза (БВ). В 1-й группе *L. jensenii* были выделены исходно у 9,52% и во 2-й группе — у 14,91%. На протяжении беременности на фоне использования лактобактерий в 1-й группе произошло повышение их уровня до 14,96%, а во 2-й группе (без назначения лактобактерий), наоборот, снижение до 3,51%. Оказалось, что увеличение на 8 человек числа беременных с *L. jensenii* в 1-й группе коррелировало с их выявлением у беременных с установленным отсутствием роста УПФ. Поэтому увеличение числа беременных с отсутствием УПФ в 1-й группе произошло в абсолютных цифрах не у 18, а у 10-ти

Таблица 2. Показатели роста УПФ в группах
Table 2. Opportunistic pathogen growth in cohorts

Сроки проведения анализа Рост УПФ	I (11–14 недель), абс./%	II (18–21 неделя), абс./%	III (30–34 недели), абс./%	IV (36–41 неделя), абс./%
1-я группа, n = 147				
Нет роста	46/31,29	42/30,61	42/30,61	64/43,53
Есть рост	85/57,82	60/40,82	60/40,82	67/45,58
Обильный	46/31,29	46/31,29	35/23,80	24/16,33
Умеренный	35/23,80	7/4,76	21/14,28	35/23,80
Скудный	0	4/2,72	4/2,72	7/4,76
2-я группа, n = 114				
Нет роста	61/53,51	30/26,32	27/23,68	40/35,09
Есть рост	52/45,61	39/34,21	39/34,21	30/26,32
Обильный	35/30,7	22/19,29	18/15,78	9/7,89
Умеренный	39/34,21	39/34,21	39/34,21	39/34,21
Скудный	4/3,51	0	4/3,51	4/3,51

Таблица 3. Выделение лактобактерий в группах в зависимости от срока беременности
Table 3. Lactobacterial profile in cohorts by gestation term

Вид лактобактерий	I (11–14 нед), абс./%	II (18–21 нед), абс./%	III (30–34 нед), абс./%	IV (36–41 нед), абс./%
1-я группа				
<i>L. jensenii</i>	14/9,52	11/7,48	14/9,52	22/14,96
<i>L. gasseri</i>	11/7,48	4/2,72	8/5,44	16/10,88
<i>L. crispatus</i>	0	22/14,96	22/14,96	22/14,96
<i>L. fermentum</i>	4/2,72	4/2,72	4/2,72	4/2,72
<i>L. rhamnosus</i>	0	4/2,72	0	8/5,44
2-я группа				
<i>L. jensenii</i>	17/14,91	8/7,02	8/7,02	4/3,51
<i>L. gasseri</i>	13/11,40	4/3,51	0	4/3,51
<i>L. crispatus</i>	8/7,02	17/14,91	43/37,72	35/30,7
<i>L. fermentum</i>	0	0	0	0
<i>L. rhamnosus</i>	0	0	0	0

беременных. Следовательно, отсутствовал рост УПФ и лактобактерий у 38,1% беременных 1-й группы.

L. crispatus препятствует размножению УПФ. С увеличением числа беременных с *L. crispatus* в 1-й группе от 0 до 14,96%, рост УПФ уменьшился с 57,82 до 45,58%, а обильный рост за этот же период снизился с 31,29 до 16,33% (практически в два раза — в 1,9 раза). Во 2-й группе с увеличением *L. crispatus* с 7,02 до 30,7% произошло снижение роста УПФ с 45,61 до 26,32%, при этом обильный рост снизился с 30,7 до 7,89% (в 3,9 раза) [8, 15–18]

при исходно лучших показателях pH во 2-й группе (менее 4,5). По всей видимости, именно *L. crispatus* препятствует размножению УПФ у беременных.

В этой связи интересным является влияние количества УПФ и лактобактерий на pH и длину шейки матки. В 1-й группе в течение беременности (от 10–14 до 36–41 недели беременности) произошло статистически значимое снижение показателей pH ($p = 0,000$), что изображено на рисунке 2: с 4,926 (0,254) в 11–14 недель беременности pH снизилось до 4,555 (0,309) в 36–41 неделю.

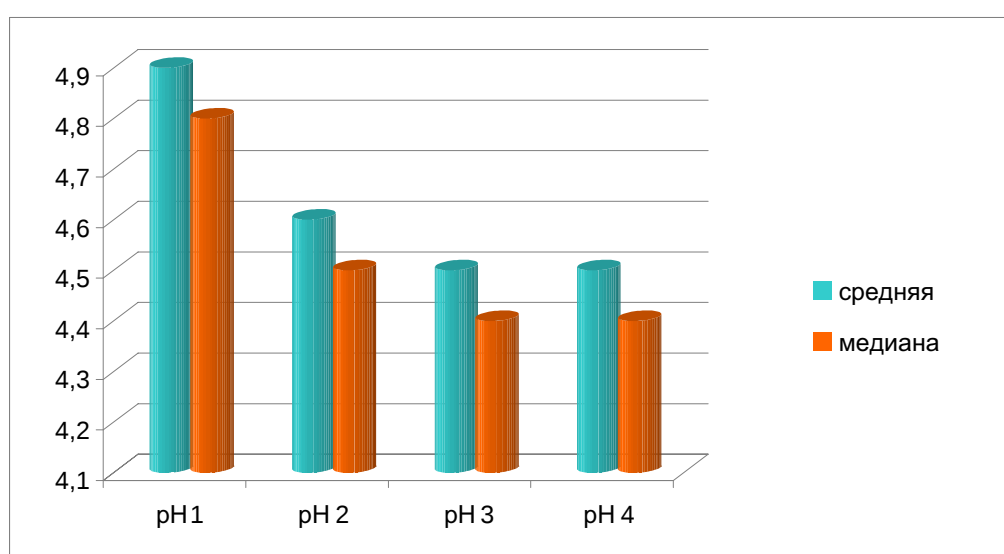


Рис. 2. Изменение уровня pH в 1-й группе на фоне использования лактобактерий.

Fig. 2. pH dynamics in cohort 1 in lactobacterial treatment.

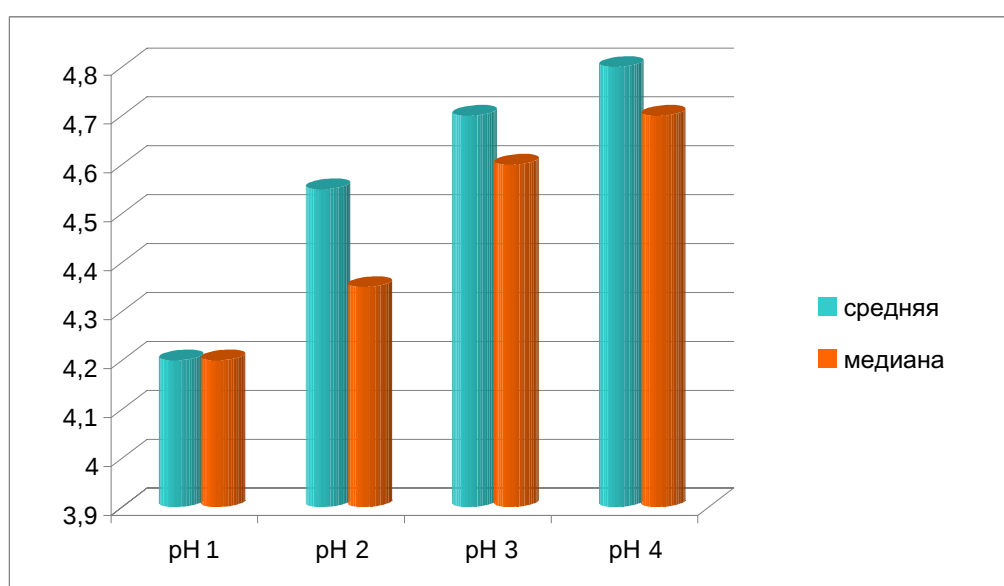


Рис. 3. Уровень pH во 2-й группе в течение беременности.

Fig. 3. pH dynamics in cohort 2 in gestation.

А вот во 2-й группе, наоборот, как отмечено на рисунке 3, pH повысился с 4,288 (0,197) до 4,642 (0,172), $p = 0,000$.

Сопоставив данные pH-метрии с уровнем УПФ и лактобактерий, мы видим, что уменьшение роста УПФ в 1-й группе в течение беременности на фоне использования лактобактерий способствует достоверному снижению pH. Несмотря на снижение обильного роста УПФ во 2-й группе, происходит статистически достоверное повышение pH при отсутствии использования лактобактерий.

Вполне вероятно, что это связано с увеличением в 1-й группе на фоне использования лактобактерий числа беременных с *L. jensenii* с 9,52 до 14,96% (в 1,6 раза), что коррелирует с уменьшением частоты БВ. А во 2-й группе (без использования препарата лактобактерий), наоборот, произошло уменьшение количества *L. jensenii* с 14,91 до 3,51% (в 4,2 раза). По всей видимости, на изменение уровня *L. crispatus* используемые лактобактерии воздействия не оказывают. А выявленная связь препарата с увеличением *L. jensenii* может быть исполь-

зована с целью профилактики бактериального вагиноза и/или его лечения при исходном pH выше 4,5.

Изменение длины шейки матки в течение беременности представлено в таблице 4.

В обеих группах на протяжении беременности происходит плавное уменьшение длины шейки матки. Наши данные согласуются с выводами Г. А. Пенжоян и соавт., опубликованными в 2019 г. [19], о роли инфекции в изменении длины шейки матки. Статистически значимых отличий между группами по критерию Манна — Уитни не выявлено: все уровни значимости p в последнем столбце таблицы $>0,05$. По критериям знаков и Вилкоксона уменьшение длины шейки матки в группах от I исследования до IV статистически значимо ($p < 0,05$) как в 1-й группе, так и в группе 2 (рис. 4).

Таким образом, определение pH влагалищного отделяемого в течение беременности на фоне терапии препаратами лактобактерий или без их использования может характеризовать изменения влагалищного биотопа.

Таблица 4. Длина шейки матки в группах (мм)

Table 4. Cervical length in cohorts, mm

Декретированные сроки, недели	1-я группа, $n = 147$, $M (m)$, $Me [25; 75\%]$	2-я группа, $n = 114$, $M (m)$, $Me [25; 75\%]$	$p =$
I (11–14)	40,14 (3,21) 40,0 [39,0; 42,0]	39,27 (2,46) 39,0 [38,0; 41,0]	0,23
II (18–21)	38,10 (4,29) 39,0 [36,0; 40,0]	37,84 (2,44) 39,0 [36,0; 40,0]	0,70
III (30–34)	36,24 (5,39) 37,0 [36,0; 39,0]	35,77 (4,967) 37,0 [34,0; 38,0]	0,60
IV (36–41)	34,00 (5,49) 34,5 [31,0; 37,0]	34,19 (4,59) 35,0 [33,0; 37,0]	0,80
$p_{11-14 \text{ нед. и } 36-41 \text{ нед.}} =$	0,000	0,000	

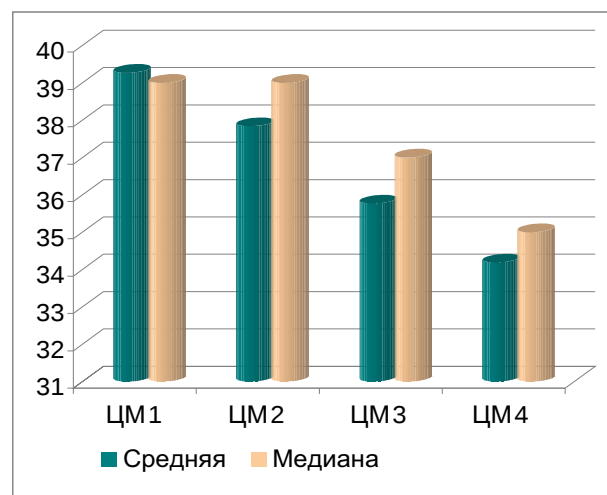
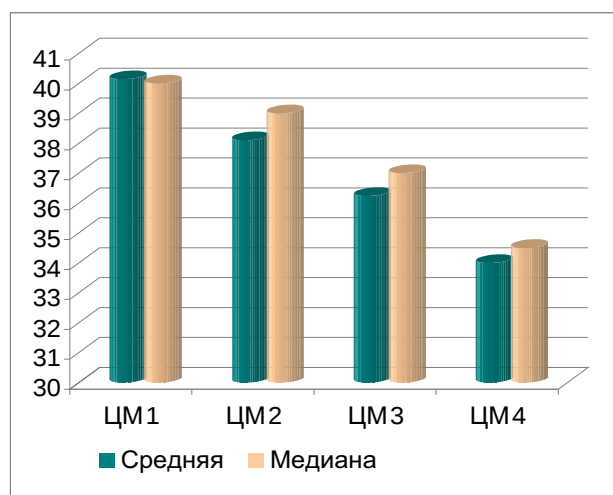


Рис. 4. Изменение длины шейки матки в группах на протяжении беременности.

Fig. 4. Cervical length dynamics in cohorts during gestation.

Таблица 5. Осложнения беременности и родов в группах исследования
Table 5. Complications of gestation and labour in cohorts

Показатель	1-я группа, n = 147		2-я группа, n = 114	
	абс.	%	абс.	%
Угроза:	2	1,4	12	10,5
I триместр	1	0,7	4	3,5
II триместр	1	0,7	7	6,1
III триместр	0	0	1	0,9
Угроза + баквагиноз:	1	0,7	4	3,5
I триместр	1	0,7	2	1,8
II триместр	0	0	2	1,8
III триместр	0	0	0	0
Баквагиноз:			19	16,7
I триместр	0	0	6	5,3
II триместр			12	10,5
III триместр			1	0,9
АРД	49	33,3	66	57,9
ПРПО	45	30,6	62	54,4

Нами проанализировано течение беременности у пациенток клинических групп. В обеих группах была угроза прерывания беременности (диагноз ставился в соответствии с клиникой, описанной в клинических рекомендациях «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения»⁴, 2016, и «Преждевременные роды»⁵, 2016). У части беременных диагностирован бактериальный вагиноз (на основании клинических симптомов и лабораторных признаков в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин⁶, 2019). Также было выявлено сочетание бактериального вагиноза и угрозы прерывания беременности (табл. 5). Однако необходимо отметить, что все осложнения в течении беременности прямо зависели от количества лактобактерий, рост которых отличался объемом, был обильным, умеренным или скудным. При обильном росте лактобактерий осложнений беременности в обеих группах не выявлено. В 1-й группе у 1,4% беременных угроза прерывания в I–II триместрах была выявлена при скудном росте лактобактерий, как и у 0,7% беременных при сочетании угрозы прерывания беременности и бактериального вагиноза. Во 2-й группе угроза прерывания беременности составила 10,5% при ее частоте в I триместре 3,5%; во II — 6,1% и в III триместре — 0,9%. Пациентки с истмико-цервикальной недостаточностью в исследовании не участвовали.

Мы получили следующие данные по течению родов: уровень аномалий родовой деятельности (АРД) в 1-й группе был 33,3%, во 2-й группе — 57,9% (выше в 1,7 раза). Чаще в 1-й группе среди АРД была выявлена слабость родовой деятельности, причем у большинства беременных она сочеталась с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), аналогичная тенденция просматривалась и во 2-й группе. ПРПО также чаще был во 2-й группе (в 1,8 раза). Защита от инфекций как причины ПРПО представлена как анатомическими образованиями, так и нормальной микрофлорой влагалища [7, 8] и состоит из подавляющего доминирования *L. crispatus* и *L. iners*. Скорее всего, это связано с более высоким уровнем инфекционного поражения микробиоты и низким уровнем именно этих лактобактерий. А частота ПРПО в обеих группах говорит о воздействии других механизмов, каких именно — это еще предстоит выяснить.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о полученном клинически значимом эффекте использования лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий у беременных с исходным pH влагалищного отделяемого выше 4,5. Изучение влияния лактобактерий на течение беременности исследуется относительно недавно, как и использование штаммов лактобактерий для поддержания нормального состояния влагалищной микро-

⁴ Клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 07.06.2016 г. № 15–4/10/2–3482). М.: 2016.

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Преждевременные роды». Available: <http://www.chelsma.ru/files/misc/prezhdevremennyyerody.pdf>

⁶ Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд. М.: 2019. 56с. ISBN-978-5-89084-052-3

биоты. Имеющие место вагинальные изменения, происходящие на фоне введения препаратов лактобактерий, при изначально менее благоприятном преморбидном фоне в 1-й клинической группе: повышенный инфекционный индекс, а также более высокое число перенесенных искусственных абортов в анамнезе (в 1-й группе 33,33%, во 2-й группе 15,79%), мы предлагаем определять как «вагинальное гестационное здоровье», которое прямо влияет и на течение послеродового периода. Предлагаемый нами термин «вагинальное гестационное здоровье» может быть использован для характеристики биоценоза влагалища у беременных. Состояние микробиоты не зависит от числа предшествующих беременностей, а вот имеющиеся в анамнезе искусственные аборты, возможно, способствуют не только развитию хронического эндометрита, что неоднократно отмечалось в научной литературе [20, 21], но и изменению микробиоты влагалища.

Мы видим, что вагинальная микробиота изменяется во время беременности. Многие так называемые «стерильные» ниши, особенно это касается женских родовых путей, функционируют как активные экологические пространства с низкой биомассой, которая содержит уникальную, соответствующую общепринятым представлениям о женской микрофлоре флору. Наиболее интересным является выявленная связь между состоянием влагалищной микробиоты и материнскими нарушениями в родах. Эти механизмы предстоит еще изучить.

Знания микробиоты влагалища беременных и ее изменений в течение всей гестации необходимы для диагностики и оценки риска развития моделей неблагоприятных экосистем, их динамики, видовой структуры и функции бактериальных сообществ, совместно составляющих микробиом. Хотелось бы отметить, что у здоровых беременных присутствует большее количество видов лактобацилл. Важным во время беременности является поддержание pH во влагалище. Однако хотелось бы сказать, что факторы, которые сегодня рассматриваются как влияющие на микробиоту влагалища и контролирующие ее, еще недостаточно изучены. Чтобы лучше понять экосистему влагалища беременной женщины, исследования должны быть продолжены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование дает возможность заключить, что состояние

микробиоты влагалища влияет на течение беременности, родов и послеродового периода. При этом уникальная флора родовых путей работает как активное экологическое пространство. Использование у беременных на протяжении всего срока гестации лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий позволило при исходно высоком уровне pH влагалищного отделяемого в 1-й группе по сравнению со 2-й группой снизить в 1,7 раза частоту аномалий родовой деятельности, в 1,8 раза — преждевременный разрыв плодных оболочек. Это определяется в том числе и влиянием лактобактерий на длину цервикального канала и pH влагалищного отделяемого. Сравнение состояния биотопов влагалища беременных в течение всего срока гестации при использовании локального препарата лактобактерий и без его применения доказало, что лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* защищает от инфекций и ведет к подавляющему доминированию *L. crispatus* и *L. iners*, что соответствует нормоценозу.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие. Проведенное исследование одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 57 от 29.11.2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

All persons in the survey provided a free written informed consent. The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Protocol No. 57 of 29 November, 2017.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pines A. Microbiotica in women. *Climacteric*. 2015; 18(5): 666–668. DOI: 10.3109/13697137.2015.1017337
2. Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014; 7(1): 17–44. DOI: 10.3390/nu7010017
3. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2017; (10): 12–18. DOI: 10.18565/aig.2017.10.12–18
4. Смирнова Е.И. Угроза прерывания беременности и бактериальный вагиноз: есть ли связь? *Вестник Новых Медицинских Технологий. Электронное издание*. 2017; 1: 2–7. DOI: 10.12737/25076
5. Топильская Н.И., Савичева А.М., Шипицына Е.В. Применение препарата Лактожиналь для коррекции нарушения микробиоценоза влагалища у беременной с наложенным швом на шейку матки: клинический случай и обзор литературы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(6): 89–95. DOI: 10.17816/JOWD65689–95
6. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(4): 6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546–14
7. Walther-António M.R., Jeraldo P., Berg Miller M.E., Yeoman C.J., Nelson K.E., Wilson B.A., et al. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One*. 2014; 9(6): e98514. DOI: 10.1371/journal.pone.0098514
8. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(1): 116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041
9. Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015; 6: 81. DOI: 10.3389/fphys.2015.00081
10. Romero R., Miranda J., Chaemsaihong P., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Dong Z., et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm premature rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28(12): 1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463
11. Niu X.X., Li T., Zhang X., Wang S.X., Liu Z.H. Lactobacillus crispatus Modulates Vaginal Epithelial Cell Innate Response to Candida albicans. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2017; 130(3): 273–279. DOI: 10.4103/0366-6999.198927
12. Башмакова Н.В., Волкова Н.Ю., Гнатко Е.П., Данькова И.В., Доброхотова Ю.Э., Карахалис Л.Ю. и др. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ). *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 136–142. DOI: 10.18565/aig.2017.6.136–42
13. Ходжаева З.С., Дембовская С.В., Доброхотова Ю.Э., Сичинава Л.Г., Юзько А.М., Мальцева Л.И. и др. Медикаментозная профилактика преждевременных родов (результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ). *Акушерство и гинекология*. 2016; 8: 37–43. DOI: 10.18565/aig.2016.8.37–43
14. Berghella V., Palacio M., Ness A., Alfirevic Z., Nicolaides K.H., Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49(3): 322–329. DOI: 10.1002/uog.17388
15. Будилова О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(4): 34–43. DOI: 10.17816/JOWD65434–43
16. Jaspers V., van de Wijgert J., Cools P., Verhelst R., Verstraeten H., Delany-Moretlwe S., et al. Vaginal Biomarkers Study Group. The significance of Lactobacillus crispatus and L. vaginalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 115. DOI: 10.1186/s12879-015-0825-z
17. Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 276. DOI: 10.1186/s12866-015-0608-0
18. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия — новое слово в клинической микробиологии. *Клиническая Лабораторная диагностика*. 2016; 61(12): 842–848. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-842-848
19. Пенжоян Г.А., Макухина Т.Б., Кривоносова Н.В., Мингалёва Н.В., Сикальчук О.И., Пенжоян М.А., Макухина В.В. Ультразвуковые критерии преждевременных родов на фоне внутриутробного инфицирования плода. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 2(24): 42–50. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12005
20. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 69–74. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74
21. Суханов А.А., Карахалис Л.Ю., Кукарская И.И., Баранов И.И. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов таза. *Акушерство и гинекология*. 2018; 12: 125–131. DOI: 10.18565/aig.2018.12.125–130

REFERENCES

1. Pines A. Microbiota in women. *Climacteric*. 2015; 18(5): 666–668. DOI: 10.3109/13697137.2015.1017337
2. Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014; 7(1): 17–44. DOI: 10.3390/nu7010017
3. Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P. Role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2017; (10): 12–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2017.10.12-18
4. Smirnova E.I. Threat of abortion and bacterial vaginosis: is there a connection? *Journal of New Medical Technologies. eEdition*. 2017; 1: 2–7 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/25076
5. Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Shipitsyna E.V. Lactogin for correction of abnormal vaginal microbiocenosis in pregnant woman with cervical cerclage: clinical case and literature review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(6): 89–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD65689-95
6. Aylamazyan E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(4): 6–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD6546-14
7. Walther-Antônio M.R., Jeraldo P., Berg Miller M.E., Yeoman C.J., Nelson K.E., Wilson B.A., White B.A., Chia N., Creedon D.J. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One*. 2014; 9(6): e98514. DOI: 10.1371/journal.pone.0098514
8. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(1): 116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041
9. Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015; 6: 81. DOI: 10.3389/fphys.2015.00081
10. Romero R., Miranda J., Chaemsaitong P., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Dong Z., et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28(12): 1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463
11. Niu X.X., Li T., Zhang X., Wang S.X., Liu Z.H. Lactobacillus crispatus Modulates Vaginal Epithelial Cell Innate Response to Candida albicans. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2017; 130(3): 273–279. DOI: 10.4103/0366-6999.198927
12. Bashmakova N.V., Volkova N.Yu., Gnatko E.P., Dan'kova I.V., Dobrokhotova Yu.E., et al. Probiotics for prophylaxis of vulvovaginal candidiasis relapses (results of the international multicenter open-label REVOLACT study). *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2017; 6:136–142 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2017.6.136-42
13. Khodzhaeva Z.S., Dembovskaya S.V., Dobrokhotova Yu.E., Sichinava L.G., Yuzko A.M., Maltseva L.I., et al. Drug therapy for preterm birth: Results of the international multicenter open-label Mystery study. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016; 8: 37–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2016.8.37-43
14. Berghella V., Palacio M., Ness A., Alfirevic Z., Nicolaides K.H., Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49(3): 322–329. DOI: 10.1002/uog.17388
15. Budilovskaya O.V. Current views on vaginal lactobacilli in women of reproductive age. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(4):34–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD65434-43
16. Jaspers V., van de Wijert J., Cools P., Verhelst R., Verstraelen H., Delany-Moretlwe S., et al. Vaginal Biomarkers Study Group. The significance of Lactobacillus crispatus and L. vaginalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 115. DOI: 10.1186/s12879-015-0825-z
17. Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 276. DOI: 10.1186/s12866-015-0608-0
18. Pripitnevich V.M., Melkumyan A.R. The mass-spectrometry as a new word in clinical microbiology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016; 61 (12): 842–848 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-842-848
19. Penzhoyan G.A., Makukhina T.B., Krivonosova N.V., Mingaleva N.V., Sykalchuk O.I., Penzhoyan M.A., Makukhina V.V. Ultrasound criteria of preterm labor following fetal infection. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7 (2): 42–50 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12005
20. Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Polina M.L. Chronic endometritis: current aspects. *Kubanskiy Nauchnyy Medicinskiy Vestnik*. 2017; (5): 69–74 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74
21. Sukhanov A.A., Karakhalis L.Yu., Kukarskaya I.I., Baranov I.I. Multicomponent therapy in patients with pelvic inflammatory diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018; 12: 125–131 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2018.12.125-130

ВКЛАД АВТОРОВ

Карахалис Л.Ю.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка дизайна и методологии.

Иванцов Н.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Разработка методологии — разработка дизайна и методологии.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Karakhalis L.Yu.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Ivantsiv N.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Methodology development — methodology development and design.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карахалис Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>

Иванцев Наира Саркисовна* — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0003-4381-5958>

Контактная информация: e-mail: nari_80@mail.ru; тел.: +7 (918) 437-17-80;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Lyudmila Yu. Karakhalis — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>

Naira S. Ivantsiv* — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4381-5958>

Contact information: e-mail: nari_80@mail.ru; tel.: +7 (918) 437-17-80;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЭНДОРЕКТАЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ТРЕХМЕРНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ ИЗОБРАЖЕНИЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ КРИПТОГЕННЫХ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

Д. О. Киселев^{1,*}, И. В. Зароднюк¹, Ю. Л. Трубачева¹, Р. Р. Елигулашвили¹,
А. В. Матинян¹, И. В. Костарев^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Саляма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Единственным радикальным методом лечения свищей прямой кишки является хирургический. При выборе оперативного вмешательства хирургу необходимо знать все точные характеристики свищевого хода. Наиболее распространенными инструментальными методами диагностики свищей прямой кишки являются эндоректальное ультразвуковое исследование (ЭРУЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Цель исследования — провести сравнительную оценку диагностической информативности методик 3D эндоректального ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии в выявлении криптогенных свищей прямой кишки и сопоставить их с данными интраоперационной ревизии.

Методы. В исследование были включены 92 пациента со свищами прямой кишки в возрасте от 27 до 66 лет. У 47 (51,1%) пациентов имелось наружное свищевое отверстие, а у 45 (48,9%) оно было облитерировано. Средний возраст пациентов составил 42,7 ± 15,9 года. Из анамнеза известно, что 58 (63,1%) пациентам в сроки от 14 до 32 дней до обследования производилось хирургическое вскрытие острого парапроктита. Всем пациентам на дооперационном этапе последовательно выполнялось 3D ЭРУЗИ и МРТ, результаты сравнивали с данными интраоперационной ревизии.

Результаты. Частота правильного определения типа свищевого хода с помощью 3D ЭРУЗИ при сравнении с данными интраоперационной ревизии составила 96,7% (89/92). При сравнении аналогичных данных методом МРТ — 82,6% (76/92) ($p = 0,0027$). В оценке вовлечения порций наружного сфинктера методом 3D ЭРУЗИ допущен 1,1% (1/92) неверных результатов, чувствительность составила 96,6%, специфичность — 93,5%, общая точность — 94,5%. При МРТ допущен 21,7% (20/92) неверных результатов, выявлена статистически значимая разница для чувствительности и общей точности ($p < 0,0001$). Частота правильного определения локализации внутреннего свищевого отверстия согласно «условному циферблату» методом 3D ЭРУЗИ составила 97,8% (90/92), методом МРТ — 90% (81/90) ($p = 0,0342$). Следует отметить, что при МРТ в 2 из 92

(2,2%) случаев внутренне свищевое отверстие обнаружить не удалось, что объясняет расхождение. При интраоперационной ревизии общее количество выявленных затеков составило 113. Частота правильного определения локализации затека (-ов) методом 3D ЭРУЗИ составила 97,3% (110/113), методом МРТ — 74,7% (71/95). Отметим, что в 18/113 (15.9%) случаях методом МРТ затеки выявить не удалось ($p < 0,0001$).

Заключение. 3D эндоректальное ультразвуковое исследование имеет статистически значимое преимущество перед магнитно-резонансной томографией при определении локализации внутреннего свищевого отверстия согласно «условному циферблату», определении типа свищевого хода, а также расположения свищевого хода относительно волокон наружного сфинктера у пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки. Также выявлена статистически значимая разница в выявлении параректальных и внутристеночных затеков.

Ключевые слова: эндоректальное ультразвуковое исследование, трехмерная реконструкция изображения, магнитно-резонансная томография, свищ прямой кишки, диагностика

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Киселев Д.О., Зароднюк И.В., Трубачева Ю.Л., Елигулашвили Р.Р., Матинян А.В., Костарев И.В. Возможности методов эндоректального ультразвукового исследования с трехмерной реконструкцией изображения и магнитно-резонансной томографии в диагностике криптогенных свищей прямой кишки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 44–59. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-44-59>

Поступила 10.08.2020

Принята после доработки 10.10.2020

Опубликована 20.12.2020

POWER OF 3D TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DIAGNOSIS OF CRYPTOGENIC RECTAL FISTULAE

Dmitrii O. Kiselev^{1,*}, Irina V. Zarodnyuk¹, Yuliya L. Trubacheva¹,
Revaz R. Eligulashvili¹, Anushavan V. Matinyan¹, Ivan V. Kostarev^{1,2}

¹ Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology,
Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Barrikadnaya str., 2/1 bld. 1, Moscow, 125993, Russia

ABSTRACT

Background. The only radical curative treatment for rectal fistulae is surgery. The choice of surgery requires precise characterisation of the fistulous tract. The most common instrumental methods for rectal fistula diagnosis are transrectal ultrasonography (TRUS) and magnetic resonance imaging (MRI).

Objectives. Comparative assessment of the diagnostic power of 3D TRUS and MRI techniques in revealing cryptogenic anal fistulae with respect to intraoperative examination.

Methods. The study enrolled 92 patients with rectal fistulae aged 27 to 66 years. Fistulous opening was external in 47 (51.1%) and obliterated in 45 (48.9%) patients. The average patient age was 42.7 ± 15.9 years. Surgery for acute paraproctitis 14 to 32 days prior to examination was in history of 58 (63.1%) patients. All patients had preoperative subsequent 3D TRUS and MRI compared with intraoperative examination results.

Results. The rate of correct fistulous tract type diagnosis verified with intraoperative revision was 96.7% (89/92) with 3D TRUS and 82.6% (76/92) with MRI ($p = 0.0027$). The error rate of 3D TRUS estimation of external sphincter involvement was 1.1% (1/92), sensitivity 96.6%, specificity 93.5%, overall accuracy 94.5%. The MRI error rate was 21.7% (20/92), with a statistically significant difference for sensitivity and overall accuracy ($p < 0.0001$). The rate of correct estimation of internal fistulous localisation in “anorectal clock” was 97.8% (90/92) with 3D TRUS and 90% (81/90) with MRI ($p = 0.0342$). Internal fistula was not detected with MRI in 2/92 (2.2%) cases, which explains the deviation. Intraoperative revision identified total 113 abscesses. The rate of correct abscess estimation was 97.3% (110/113) with 3D TRUS and 74.7% (71/95) with MRI. MRI failed to detect abscess in 18/113 (15.9%) cases ($p < 0.0001$).

Conclusion. 3D transrectal ultrasonography is statistically superior over magnetic resonance imaging in estimating internal fistula localisation in “anorectal clock”, fistulous type, as well as the fistulous tract location relative to external sphincteric tissue in patients with transsphincteric anal fistulae. Estimation of pararectal and intramural abscesses was also significantly different.

Keywords: transrectal ultrasonography, 3D image rendering, magnetic resonance imaging, anal fistula, diagnostics

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kiselev D.O., Zarodnyuk I.V., Trubacheva Y.L., Eligulashvili R.R., Matinyan A.V., Kostarev I.V. Power of 3D Transrectal Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Cryptogenic Rectal Fistulae. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 44–59. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-44-59>

Submitted 10.08.2020

Revised 10.10.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Причиной возникновения прямокишечных свищей является хронический воспалительный процесс в морганиевой железе, расположенной в проекции анальной крипты, с последующим распространением инфекции по межсфинктерному и клетчаточному пространствам. Сформированный свищевой ход может дренироваться на коже промежности или слепо заканчиваться в околопрямокишечной клетчатке с образованием патологических полостей. Прямокишечные свищи криптогенного происхождения являются наиболее частой патологией, которая достигает до 50% от всех общепроктологических заболеваний и составляет 6–12 случаев на 100 000 населения [1]. До 95% больных связывают свое заболевание с ранее перенесенным острым парапроктитом [2]. Хроническим парапроктитом (или свищом прямой кишки) наиболее часто страдают лица молодого и трудоспособного возраста, что обуславливает социальную значимость данного заболевания. Единственным радикальным методом лечения свищей прямой кишки является хирургический [1, 2]. При выборе оперативного вмешательства хирургу необходимо знать точную локализацию внутреннего свищевого отверстия, топическое расположение хода свища по отношению к волокнам наружно-сфинктера, особенности его ветвления, нали-

чие затеков, расположенных как в околопрямокишечной клетчатке, так и внутристеночно, так как в противном случае возникает риск развития рецидива заболевания [1–3].

В связи с этим точная диагностика прямокишечных свищей с применением различных инструментальных методов исследований является неотъемлемой частью предоперационного планирования и адекватного хирургического лечения. На сегодня наиболее распространенными инструментальными методами диагностики свищей прямой кишки являются эндоректальное ультразвуковое исследование (ЭРУЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

В 2012 г. M.R. Siddiqui et al. представили систематический обзор работ, посвященных сравнительной оценке эффективности ЭРУЗИ в В-режиме и МРТ в диагностике свищей прямой кишки. Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике выявления свищей прямой кишки составили 87 и 69% соответственно, что сопоставимо с чувствительностью и специфичностью УЗИ — 87 и 43% [4]. Однако некоторые авторы утверждают, что при ЭРУЗИ в В-режиме часть существующей информации может не восприниматься исследователем в истинных пространственных соотношениях как составляющий фрагмент трехмерной структуры и может приводить

к недостаточному восприятию полной картины прямокишечного свища [4, 5].

В зарубежной литературе имеются единичные работы, в которых показано, что методика ЭРУЗИ с трехмерной реконструкцией изображения (3D ЭРУЗИ), опираясь на анатомические ориентиры анального канала, позволяет оперирующему хирургу в объемном изображении продемонстрировать особенности строения свищевого хода и его затеков [6–8]. По нашему мнению, 3D ЭРУЗИ является относительно новым и перспективным методом диагностики заболеваний анального канала и, в частности, свищей прямой кишки. На сегодня в зарубежной литературе имеются единичные сравнительные исследования свищей прямой кишки методами 3D ЭРУЗИ и МРТ, которые представлены на неоднородных группах с использованием разных датчиков сканирования [4, 6, 7]. Однако в отечественной литературе таких исследований нет. Выбор современного метода диагностики свищей прямой кишки остается дискуссионным.

Цель исследования — провести сравнительную оценку диагностической информативности методик 3D эндоректального ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии в выявлении криптогенных свищей прямой кишки и сопоставить их с данными интраоперационной ревизии.

МЕТОДЫ

В проспективное сравнительное нерандомизированное исследование были включены 92 пациента со свищами прямой кишки криптогенного происхождения в возрасте от 27 до 66 лет, давшие письменное информационное согласие. У 47 (51,1%) пациентов имелось наружное свищевое отверстие, а у 45 (48,9%) оно было облитерировано. Средний возраст пациентов составил $42,7 \pm 15,9$ года. Среди больных были 62 (67,4%) мужчины и 30 (32,6%) женщин. Из анамнеза известно, что 58 (63,1%) пациентам в сроки от 14 до 32 дней до обследования производилось хирургическое вскрытие острого парапроктита. Исследования выполнялись последовательно в сроки от 9 до 23 дней перед операцией.

Для отбора пациентов в исследование были определены следующие критерии.

Критерии включения:

1. Наличие клинических симптомов свища прямой кишки криптогенного происхождения.
2. Наличие письменного добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Перианальные осложнения болезни Крона.
2. Посттравматические свищи.
3. Свищи, дренирующие параректальные кисты.
4. Пациенты с анальными трещинами, осложненными свищем прямой кишки.
5. Рецидивные свищи криптогенного происхождения.

Критерий исключения (невыполнение пациентом всех требований информационного согласия) — отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

3D ЭРУЗИ выполнялось на приборе Profocus “B&K Medical” (Дания) радиальным механическим датчиком с опцией 3D и с частотой сканирования 13–16 МГц. Для наилучшей визуализации ампулы прямой кишки подготовка к исследованию включала в себя очистительную клизму в день исследования на основе натрия гидрофосфата гептагидрата (7,2 грамма) и натрия дигидрофосфата моногидрата (19,2 грамма) в объеме 120 миллилитров, «Энема Клини» («Набикасим Индастриз (Пвт) Лтд», Пакистан).

3D ЭРУЗИ выполнялось в положении пациента лежа на левом боку. На сканирующую поверхность ультразвукового датчика надевался одноразовый резиновый резервуар для ультразвуковых исследований, заполненный гелем для ультразвуковых исследований, обеспечивающим полный контакт между сканирующей поверхностью датчика и резиновым резервуаром. Датчик вводился в просвет прямой кишки на глубину до 10 см от края анального канала. Далее производилась автоматическая запись зоны интереса в течение 50 секунд.

3D ЭРУЗИ на аксиальной плоскости позволяет определить место вплетения левой и правой ножки леватора в продольную мышцу, оценивать внутренний сфинктер, найти его дефект и определить точную локализацию внутреннего свищевого отверстия. На коронарной или сагиттальной плоскости можно отчетливо визуализировать все анатомические структуры анального канала, стенку нижнеампулярного отдела прямой кишки, проследить ход свища на всем его протяжении, определить точную топографическую локализацию затеков, расположенных как в околопрямокишечной клетчатке, так и внутрстеночно, оценить локализацию рубцовых и склеротических изменений по отношению к неизменным окружающим тканям. Методика 3D ЭРУЗИ также позволяет использовать все возможные комбинации преломления плоскостей, обеспечи-

вая моделирование патологических изменений на всем протяжении.

MPT выполнялось на высокопольной магнитно-резонансной системе Achieva (Philips, Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Исследование проводилось с использованием матричной 16-канальной приемопередаточной катушки для тела Sense XLTorso с включением как диффузионно-взвешенных изображений, так и с применением внутривенного контрастирования раствором гадолиния. Полученные изображения при МРТ оценивались также в трех проекциях (аксиальная, коронарная, сагиттальная). Время одного исследования составляло 30 минут.

Обеими методиками оценивались следующие свойства свища:

- локализация внутреннего свищевого отверстия;
- расположение основного свищевого хода по отношению к порциям наружного сфинктера;
- наличие затеков и их топическое расположение.

Данные о расположении свищевого хода по отношению к элементам запирающего аппарата прямой кишки оценивали в соответствии с классификацией свищей прямой кишки, опубликованной в клинических рекомендациях по диагностике и лечению взрослых, больных хроническим парапроктитом [9]. По локализации внутреннего отверстия в анальном канале свища классифицированы как задние, передние, боковые [9].

Всем больным, вошедшим в настоящее исследование, выполнены различные оперативные вмешательства:

- 1) иссечение свища в просвет кишки;
- 2) иссечение свища в просвет кишки с ушиванием внутреннего сфинктера;
- 3) LIFT (перевязка свищевого хода в межсфинктерном пространстве);
- 4) иссечение свища, вскрытие и дренирование затеков, пластика внутреннего свищевого отверстия полнослойным лоскутом стенки прямой кишки;
- 5) иссечение свища, монополярная коагуляция свищевого хода с ушиванием внутреннего свищевого отверстия;
- 6) иссечение свища, вскрытие и дренирование затеков, проведение дренирующей латексной лигатуры (1-й этап лечения).

Для проведения диагностического теста данные интраоперационной ревизии в качестве «золотого стандарта» были сопоставлены с ре-

зультатами исследований 3D ЭРУЗИ и МРТ. В результате были получены значения: ИП — истинно положительные, ЛП — ложноположительные, ИО — истинно отрицательные, ЛО — ложноотрицательные. На их основании согласно формулам [10] были рассчитаны показатели: Чувств. — чувствительность, Спец. — специфичность, общая точность, ППЦ — положительная прогностическая ценность, ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью математической программы MedCalc на основе созданной базы данных в программе Excel. Статистический анализ достоверности выявленных различий осуществляли с помощью точного критерия Фишера, так как количество наблюдений делает нашу выборку близкой к малой, к тому же в ряде случаев приходится работать со значениями ниже 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Свищевой ход методом 3D ЭРУЗИ определялся непосредственно от внутреннего свищевого отверстия в виде лентовидной структуры пониженной эхогенности, заполненной неоднородным содержимым различной эхогенности. При МРТ свищевой ход в аксиальной проекции визуализировался в виде гипоинтенсивного ободка с наличием гиперинтенсивного сигнала в центральной его части.

При определении *типа свища* (интрасфинктерный, трансфинктерный, экстрасфинктерный) отмечено расхождение с данными интраоперационной ревизии у 6 пациентов при 3D ЭРУЗИ (3 ложноотрицательных и 3 ложноположительных результата), при МРТ у 32 пациентов (16 ложноотрицательных и 16 ложноположительных результатов) (табл. 1, рис. 1 А, Б).

При сравнении результатов диагностических тестов двух методов визуализации были выявлены статистически значимые различия по общей точности, результаты представлены в таблице 2. Частота правильного определения типа свищевого хода методом 3D ЭРУЗИ по отношению к интраоперационной ревизии составила 89/92 (96,7%), методом МРТ — 76/92 (82,6%), была выявлена статистически значимая разница, $p = 0,0027$. В оценке вовлечения *порций наружного сфинктера* методом 3D ЭРУЗИ допущен 1 неверный результат, чувствительность составила 96,6%, специфичность — 93,5%, общая точность — 94,5%, в то время как при МРТ допущено 20 неверных результатов, выявлена статистически значимая разница для чувствительности и общей точности ($p < 0,0001$).

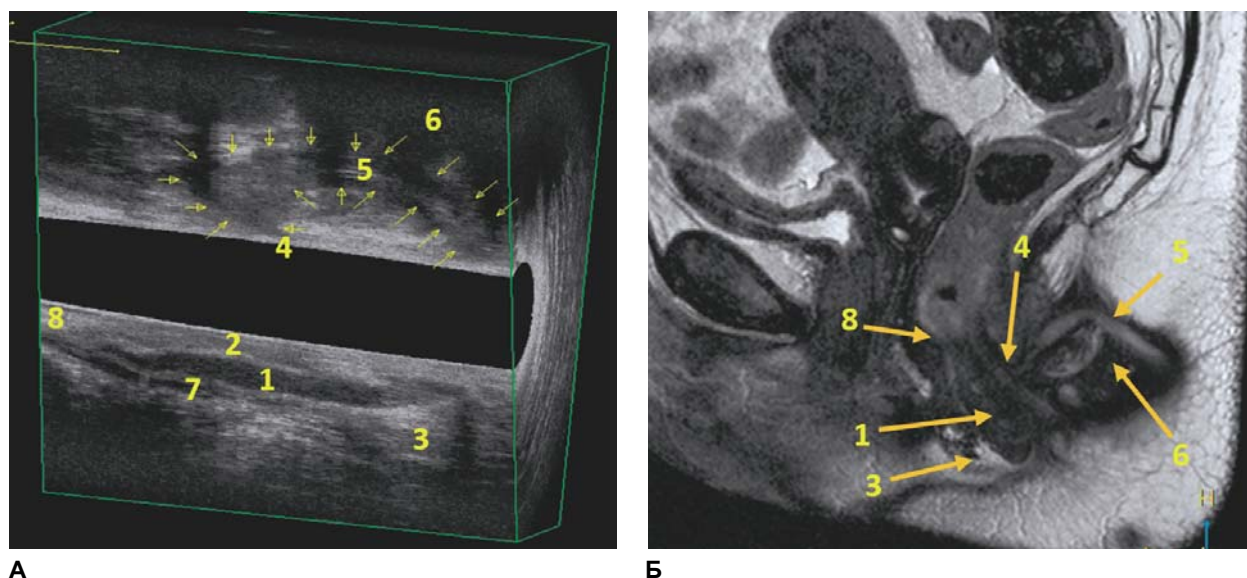


Рис. 1. Пациентка А., 42 года, диагноз: задний экстрасфинктерный свищ. Выполнено 3D ЭРУЗИ (А) и МРТ (Б), сагиттальная проекция на уровне внутреннего свищевого отверстия. 1 — внутренний сфинктер, 2 — эпителий — подэпителиальная выстилка, 3 — наружный сфинктер, 4 — внутреннее свищевое отверстие, 5 — ход экстрасфинктерного свища, 6 — воспалительно измененная ишиоанальная клетчатка по ходу свища, 7 — продольная мышца, 8 — стенка нижеампулярного отдела прямой кишки.
Fig. 1. Patient A., 42 yo, diagnosis: posterior extrasphincteric fistula. 3D TRUS (A) and MRI (Б) sagittal projection at inner fistula. 1 — internal sphincter, 2 — epithelial/subepithelial lining, 3 — external sphincter, 4 — internal fistulous opening, 5 — extrasphincteric fistulous tract, 6 — inflammatory ischioanal tissue along fistulous tract, 7 — longitudinal muscle, 8 — lower ampullary rectal wall.

Таблица 1. Результаты диагностического тестирования методов 3D ЭРУЗИ и МРТ в выявлении трансфинктерных, интрасфинктерных и экстрасфинктерных свищей прямой кишки (n = 92)

Table 1. Power of 3D TRUS and MRI in diagnosis of transsphincteric, intrasphincteric and extrasphincteric anal fistulae (n = 92)

	Тип свища	ИП	ИО	ЛП	ЛО	n	Чувств., %	Спец., %	Общая точность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %
3D ЭРУЗИ	Интра	5	86	0	1	92	83,3	100	98,9	100	98,9
	Транс	30	54	3	0	92	100	94,7	96,6	90,9	100,0
	Экстра	54	36	0	2	92	96,4	100	97,8	100	94,7
МРТ	Интра	4	80	6	2	92	66,7	93,0	91,3	40	97,6
	Транс	25	54	8	5	92	83,3	87,1	85,9	75,8	91,5
	Экстра	47	34	2	9	92	83,9	94,4	88	95,9	79,1

Примечание: ИП — истинно положительные, ЛП — ложноположительные, ИО — истинно отрицательные, ЛО — ложноотрицательные, Чувств. — чувствительность, Спец. — специфичность, ППЦ — положительная прогностическая ценность, ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность, Интра — интрасфинктерный, Транс — трансфинктерный, Экстра — экстрасфинктерный.

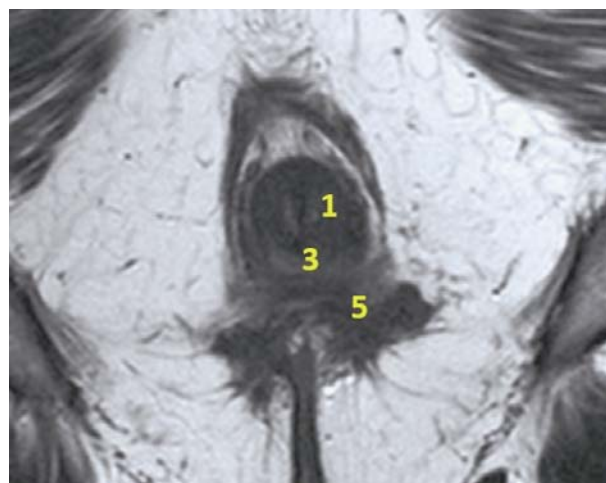
Note: ИП — true positive, ЛП — false positive, ИО — true negative, ЛО — false negative, Чувств — sensitivity, Спец — specificity, ППЦ — positive predictive value, ОПЦ — negative predictive value, Интра — intrasphincteric, Транс — transsphincteric, Экстра — extrasphincteric.

Внутреннее свищевое отверстие на 3D ЭРУЗИ в аксиальной плоскости в проекции внутреннего сфинктера визуализируется как гипоехогенный дефект, направленный в просвет анального канала, нарушающий его целостность. При МРТ внутреннее свищевое отверстие визуализируется в виде гиперинтенсивного участка в области внутреннего сфинктера на T2-ВИ. С помощью метода 3D ЭРУЗИ вну-

треннее свищевое отверстие диагностировано у всех 92/92 (100%) пациентов. При МРТ внутреннее свищевое отверстие выявлено у 90/92 (97,8%) пациентов, в 2/92 (2,2%) случаях его обнаружить не удалось. Чувствительность методов 3D ЭРУЗИ и МРТ составила 100 и 97,8%, общая точность 97,8 и 95,7% соответственно (статистически значимых различий не выявлено, $p > 0,05$).

Таблица 2. Результаты диагностического тестирования методов 3D ЭРУЗИ и МРТ при различных типах свищей ($df = 1$)**Table 2.** Power of 3D TRUS and MRI in diagnosis of various fistulous types ($df = 1$)

Показатель	интра УЗИ / интра МРТ, %	транс УЗИ / транс МРТ, %	экстра УЗИ / экстра МРТ, %
Чувствительность	83,3/6,7 $p = 0,9$	100/83,3 $p = 0,051$	96,4/83,9 $p = 0,052$
Специфичность	100/93 $p = 0,014$	94,7/87,1 $p = 0,21$	100/94,4 $p = 0,49$
Общая точность	98,9/91,3 $p = 0,035$	96,6/85,9 $p = 0,017$	97,8/88 $p = 0,018$



А

Б

Рис. 2. Пациентка Б., 57 лет, диагноз: задний трансфинктерный свищ с ишиоанальным затеком. Выполнено 3D ЭРУЗИ (А) и МРТ (Б) в аксиальной проекции на уровне зубчатой линии. 1 — внутренний сфинктер, 2 — эпителий — подэпителиальная выстилка, 3 — внутреннее свищевое отверстие, 4 — ишиоанальный затек, 5 — воспалительно измененная ишиоанальная клетчатка.

Fig. 2. Patient B., 57 yo, diagnosis: posterior transsphincteric fistula with ischioanal abscess. 3D TRUS (A) and MRI (B) sagittal projection at serrated margin. 1 — internal sphincter, 2 — epithelial/subepithelial lining, 3 — internal fistulous opening, 4 — ischioanal abscess, 5 — inflammatory ischioanal tissue.

На рисунке 2 (А, Б) продемонстрированы возможности методов в визуализации анального канала и свищевого хода в аксиальной плоскости.

Согласно классификации Ассоциации колопроктологов России внутреннее свищевое отверстие принято разделять относительно «условного циферблата» на переднюю, заднюю, левую и правую боковые крипты [9]. Частота совпадений и расхождений в определении внутреннего свищевого отверстия по отношению к интраоперационной ревизии представлена в таблице 3. Частота правильного определения локализации внутреннего свищевого отверстия согласно «условному циферблату» методом 3D ЭРУЗИ составила 90/92 (97,8%), методом МРТ — 81/90 (90%) (выявлена статистически значимая разница, $p = 0,0342$). Отметим, что в 2 случаях МРТ не выявила внутреннего свищевого отверстия.

По данным 3D ЭРУЗИ затеки или гнойные полости имели вид жидкостных скоплений, за-

полненных содержимым различной экзогенности в зависимости от стадии воспалительного процесса, и локализовались как в клетчаточных пространствах, так и внутристеночно (межсфинктерно и подслизисто). При МРТ — имели вид ограниченных жидкостных образований, а содержимое затека имело неоднородный гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ.

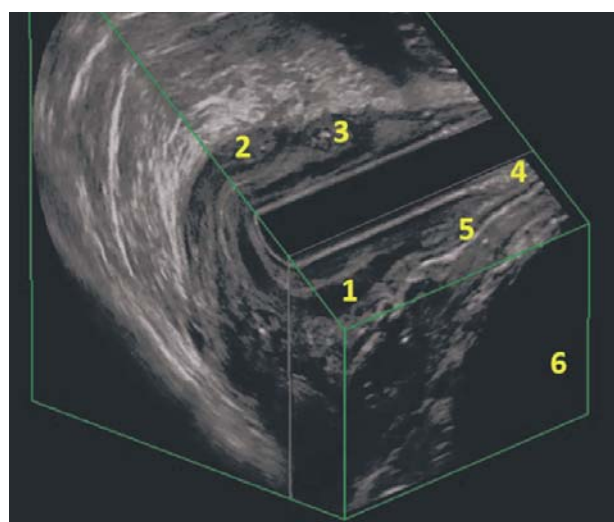
При интраоперационной ревизии осложнение в виде затеков было выявлено у 68/92 (73,9%) пациентов, при этом у 15/68 (22%) имело место сочетание двух и более затеков (рис. 3 А, Б).

Результаты диагностических тестов методов визуализации в выявлении затеков представлены в таблице 4. При сравнении чувствительности, специфичности и общей точности выявлена статистически значимая разница для чувствительности и общей точности, $p = 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно. Следует отметить, что общее количество затеков, выявленных при интраоперационной ревизии, составило 113. По данным

Таблица 3. Количество и доля совпадений и расхождений с интраоперационной ревизией в определении локализации внутреннего свищевого отверстия согласно «условному циферблату» по данным методик 3D ЭРУЗИ и МРТ

Table 3. Number and proportion of positive and negative 3D TRUS and MRI estimations of internal fistulous opening in “anorectal clock” vs. intraoperative revision

	Локализация внутреннего свищевого отверстия	Число совпадений при сравнении с интраоперационной ревизией, абс. значение (%)	Число расхождений при сравнении с интраоперационной ревизией, абс. значение (%)
3D ЭРУЗИ	Передняя	20 (21,7)	1 (1,1)
	Задняя	61 (66,3)	1 (1,1)
	Боковая	9 (9,8)	—
	Всего	90 (97,8)	2 (2,2)
МРТ	Передняя	18 (20)	4 (4,4)
	Задняя	58 (64,5)	3 (3,3)
	Боковая	5 (5,5)	2 (2,3)
	Всего	81 (90)	9 (10)



А



Б

Рис. 3. Пациентка В., 39 лет, диагноз: задний экстрасфинктерный свищ с пельвиоректальным и подслизистым затеком. Выполнено 3D ЭРУЗИ (А) и МРТ (Б). 1 — внутренний сфинктер, 2 — пельвиоректальный затек, 3 — подслизистый затек, 4 — стенка нижеампулярного отдела прямой кишки, 5 — продольная мышца, 6 — просвет мочевого пузыря.

Fig. 3. Patient V. 39 yo, diagnosis: posterior extrasphincteric fistula with pelvirectal and submucosal abscess. 3D TRUS (A) and MRI (B). 1 — internal sphincter, 2 — pelvirectal abscess, 3 — submucosal abscess, 4 — lower ampullary rectal wall, 5 — longitudinal muscle, 6 — bladder lumen.

УЗИ были выявлены все затеки (в ряде случаев наблюдались ложноположительные выявления), при МРТ в 18 случаях затеки не выявлены (что обуславливает разницу в итоговом количестве: 113 против 95). Количество совпадений и расхождений по отношению к интраоперационной ревизии в определении локализации затеков, выявленных методами диагностики у больных свищами прямой кишки, представлена в таблице 5. Частота правильного определения локализации затека методом 3D ЭРУЗИ по отношению к интраоперационной ревизии составила 110/113 (97,3%), методом МРТ — 71/95 (74,7%) (выявлена статистически значимая разница, $p < 0,0001$).

Ложные результаты МРТ в локализации затеков возникали в тех случаях, когда они располагались на границе межсфинктерного пространства, пельвиоректального пространства и интимно прилежали к стенке прямой кишки. При 3D ЭРУЗИ внутростеночные затеки имеют однородную или неоднородную структуру пониженной эхогенности с наличием неравномерного расширения. При работе с тремя плоскостями полученного «куба» более наглядно и объемно удается визуализировать данные патологические изменения (рис. 4). Допущенные обоими методами диагностики ложноположительные результаты в определении клетчаточных затеков ошибочно трактовались при широком ходе свища или его

Таблица 4. Результаты диагностического тестирования методов 3D ЭРУЗИ и МРТ в выявлении затеков у больных свищами прямой кишки ($n = 92$)

Table 4. Power of 3D TRUS and MRI in diagnosis of abscesses in rectal fistulae ($n = 92$)

Метод исследования	ИП	ИО	ЛП	ЛО	n	Чувств., %	Спец., %	Общая точность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %
3D ЭРУЗИ	68	24	0	0	92	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
МРТ	58	22	2	10	92	85,3	91,7	87,0	96,7	68,8

Примечание: ИП — истинно положительные, ЛП — ложноположительные, ИО — истинно отрицательные, ЛО — ложноотрицательные, Чувств. — чувствительность, Спец. — специфичность, ППЦ — положительная прогностическая ценность, ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность.

Note: ИП — true positive, ЛП — false positive, ИО — true negative, ЛО — false negative, Чувств. — sensitivity, Спец. — specificity, ППЦ — positive predictive value, ОПЦ — negative predictive value.

Таблица 5. Количество совпадений (ИП) и расхождений (ЛП) в локализации затеков по отношению к интраоперационной ревизии по данным МРТ и 3D ЭРУЗИ

Table 5. Number and proportion of positive (ИП) and negative (ЛП) 3D TRUS and MRI estimations of abscesses vs. intraoperative revision.

Затеки	3D ЭРУЗИ, абс.		МРТ, абс.		Ревизия, абс.
	ИП	ЛП	ИП	ЛП	
Межсфинктерный	5	1	0	7	5
Подслизистый	10	2	6	7	10
Пельвиоректальный	48	1	39	4	48
Ишиоанальный	34	1	21	5	36
Подкожный	13	1	5	1	14
Всего	116		95		113

Примечание: ИП — истинно положительные, ЛП — ложноположительные.

Note: ИП — true positive, ЛП — false positive.

изгибе, ложноотрицательные — при пограничном расположении затека относительно ножки леватора и его малыми размерами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неадекватная предоперационная диагностика пациентов со свищами прямой кишки или вовсе ее отсутствие могут приводить к не выявлению отрогов и затеков по ходу свища, что приводит к рецидиву заболевания [7–9]. Последующие многочисленные операции по этому поводу могут вызвать анальную инконтиненцию и даже инвалидизацию [2, 3, 8, 9, 11, 12].

К традиционным методам предоперационной диагностики прямокишечных свищей относят: пальцевой осмотр, зондирование свища, пробу с красителем, рентгеновскую фистулографию. Некоторые методы являются операторозависимыми, другие имеют ряд недостатков в диагностике характеристик свища и не могут отвечать всем требованиям хирурга [8, 10, 12]. Большинство как отечественных, так и зарубежных авторов отдают предпочтение при диагностике свищей прямой кишки МРТ и 3D ЭРУЗИ [5, 6, 8, 10]. Методика диагностики анального канала и ампулы прямой кишки с помощью 3D ЭРУЗИ является достаточно перспективной, так как дает возможность интерпретировать полученные изображения после проведенного исследования как сразу

на приборе, так и интегрировать их в компьютер, что в отсроченный период времени позволяет выносить данный клинический пример на коллегиальное или экспертное обсуждение, делая его объективным. Данный метод диагностики является наиболее экономичным, не имеет противопоказаний, может использоваться как на дооперационном этапе, так и при динамическом наблюдении после хирургического вмешательства [5, 6, 8]. Трехмерное эндоректальное изображение построено на основе большого числа (от 240 до 300) последовательных трансаксиальных двухмерных срезов на протяжении 60 мм с заданным интервалом сканирования 0,15 или 0,2 мм. Всевозможные преломления и комбинации исследуемых плоскостей под заданным углом позволяют объемно оценить строение свищевого хода относительно анатомических ориентиров, наглядно визуализировать внутреннее свищевое отверстие, а также дать точную локализацию затеков, расположенных как внутристеночно, так и в околопрямокишечной клетчатке [5, 8, 12, 13]. В свою очередь, МРТ является неинвазивным методом диагностики и позволяет отчетливо визуализировать мягкие ткани перианальной области. Однако МРТ является дорогостоящей методикой и имеет целый ряд противопоказаний, а вводимый внутривенный контрастный препарат может вызвать аллергическую реакцию [4, 14].

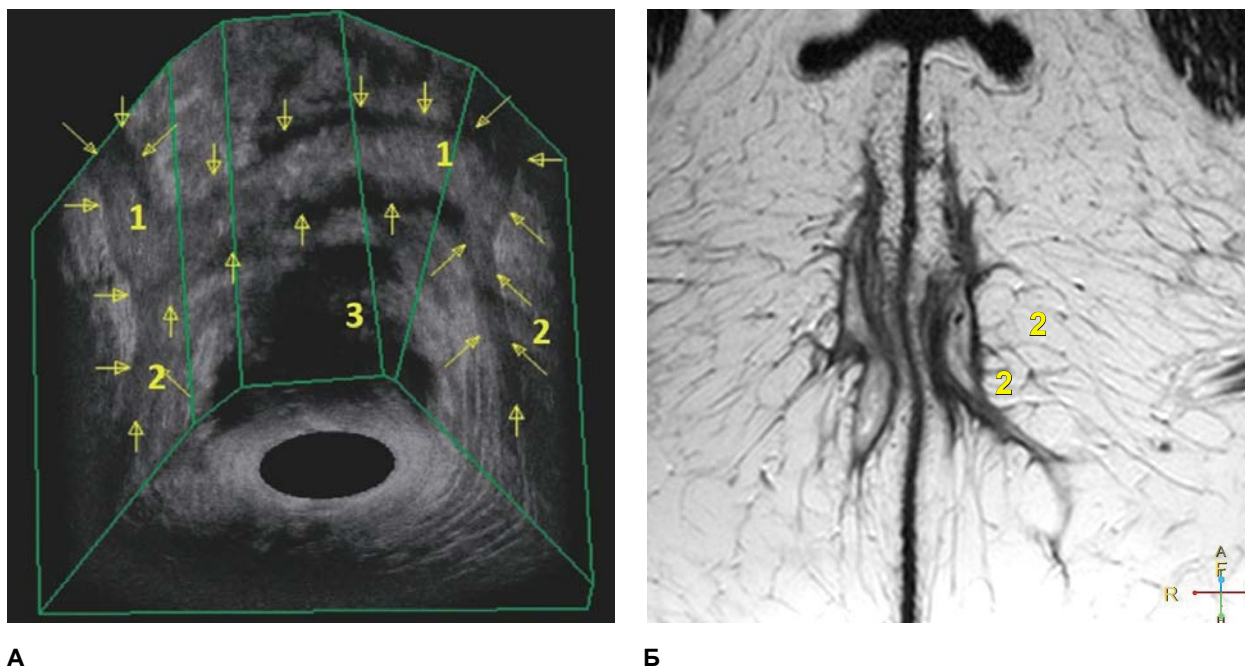


Рис. 4. Пациент Г., 43 года. Подковообразный затек, расположенный в пельвиоректальной и ишиоанальной клетчатке. Выполнено 3D ЭРУЗИ (А), комбинированные сечения, и МРТ (Б), аксиальная проекция на уровне ишиоанальной клетчатки. 1 — пельвиоректальный затек, 2 — ишиоанальный затек, 3 — воспалительно измененная ишиоанальная клетчатка.

Fig. 4. Patient G., 43 yo. Horseshoe abscess in pelvirectal and ischioanal tissue. Combined 3D TRUS sections (A) and MRI axial projection (B) at ischioanal tissue. 1 — pelvirectal abscess, 2 — ischioanal abscess, 3 — inflammatory ischioanal tissue.

В нашей работе при определении *типа свища* методом 3D ЭРУЗИ допущено 6 неверных результатов, при МРТ — 32 результата. В оценке вовлечения *порций наружного сфинктера* у транссфинктерных свищей методом 3D ЭРУЗИ допущен 1 неверный результат, при МРТ — 20 неверных результатов. Была выявлена статистически значимая разница для обоих параметров, $p < 0,0001$. По нашему мнению, ложноотрицательные результаты обусловлены отсутствием гнойного содержимого в просвете свища и его частичной облитерацией, а ложноположительные — пограничным расположением хода свища относительно порций наружного сфинктера и вне его. Преимущество 3D ЭРУЗИ связано с возможностью получения мультипланарных объемных изображений, что обеспечивает визуализацию свищевого хода на всем его протяжении.

В исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов установлено, что при ЭРУЗИ в В-режиме внутреннее свищевое отверстие определяется по пузырькам газа и склеротическим изменениям внутреннего сфинктера в проекции зубчатой линии (в проекции вплетания левой и правой ножки леватора в продольную мышцу анального канала) [8, 11, 15]. В работе S.M. Murad-Regadas et al. (2010) показана высокая точность 3D ЭРУЗИ в правильной интер-

претации мышц как наружного, так и внутреннего сфинктера на фоне воспалительного процесса и фиброза [16]. Так, в нашей работе внутреннее свищевое отверстие определялось относительно «условного циферблата» и по локализации подразделялось на переднюю, заднюю, левую и правую боковые крипты. Частота правильного определения локализации внутреннего свищевого отверстия согласно «условному циферблату» методом 3D ЭРУЗИ составила 97,8% (90/92), методом МРТ — 90% (81/90), выявлена статистически значимая разница, $p = 0,0342$. Методом 3D ЭРУЗИ затек диагностирован у 100% (68) пациентов, методом МРТ — у 85,3% (58). При сравнении чувствительности, специфичности и общей точности выявлена статистически значимая разница для чувствительности и общей точности, $p = 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно, для специфичности статистической разницы выявлено не было, $p > 0,05$. 3D ЭРУЗИ позволяет лучше локализовать внутреннее свищевое отверстие и диагностировать затеки благодаря лучшей визуализации внутреннего сфинктера, межсфинктерного пространства и пельвиоректального пространства благодаря возможности получения объемных изображений.

При проведении МР-диагностики пациентам с прямокишечными свищами необходимо

принимать во внимание, что анальный канал условно располагается под углом 45 градусов относительно сагиттальной плоскости. В связи с этим радиологу необходимо делать косые коронарные и аксиальные проекции, а это может привести к искажению восприятия хода свища относительно порций наружного сфинктера [1, 17].

В нашем исследовании эндоректальное ультразвуковое исследование с трехмерной реконструкцией изображения продемонстрировало высокую диагностическую эффективность в выявлении точной локализации внутреннего свищевого отверстия согласно «условному циферблату», определении типа свищевого хода, а также расположения свищевого хода относительно волокон наружного сфинктера у пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки, наличия затеков по ходу свища, что имеет принципиальное значение для выбора оперативного вмешательства. В своих работах F. C. Regadas et al. (2015) и J. H. Ding et al. (2015) рекомендуют всем пациентам проводить предоперационную диагностику с помощью методики 3D ЭРУЗИ для того, чтобы запланировать оптимальный объем хирургического вмешательства. Авторы считают, что данная методика позволяет выявить ответвления свища, которые не определяются при ревизии под наркозом [15, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

3D ЭРУЗИ является высокоинформативным методом диагностики для обследования пациентов со свищами прямой кишки криптогенного происхождения. Ультразвуковое исследование анального канала с трехмерной реконструкцией изображения позволяет в полном объеме оценить ход свища, визуализировать затеки и добавочные отроги. 3D ЭРУЗИ имеет статистически значимое преимущество перед МРТ в определении точной локализации внутреннего свищевого отверстия согласно «условному циферблату», выявлении типа свища, определении хода сви-

ща относительно волокон наружного сфинктера, а также в диагностике параректальных и внутристеночных затеков. Однако в выявлении внутреннего свищевого отверстия обе методики достаточно информативны, статистических различий выявлено не было.

3D ЭРУЗИ в отличие от МРТ не имеет противопоказаний, отличается доступностью и наглядностью, делая данную методику предпочтительной для оперирующих хирургов. 3D ЭРУЗИ может быть рекомендовано как метод выбора для диагностики криптогенных свищей прямой кишки.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие. Проведенное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Саляма Адилья, д. 2, г. Москва, 123423, Россия), протокол № 82 от 07.12.2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

All persons in the survey provided a free written informed consent. The study was approved by the Local Independent Committee for Ethics of the Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Ministry of Health of the Russian Federation (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia), Protocol No. 82 of 07.12.2017.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елигулашвили Р.Р., Зароднюк И.В., Шелыгин Ю.А., Костарев И.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике свищей прямой кишки. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018; 8(3): 213–226. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-3-213-226
2. Мусин А.И., Костарев И.В. Особенности тактики лечения острого парапроктита. *Анналы хирургии*. 2017; 22(2): 81–87. DOI: 10.18821/1560-9502-2017-22-2-81-87
3. Мусин А.И., Костарев И.В. Дренирующая лигатура при сфинктеросохраняющем лечении свищей прямой кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; 8(2): 65–72. DOI: 10.17116/hirurg-ia201808265
4. Siddiqui M.R., Ashrafian H., Tozer P., Daulatzai N., Burling D., Hart A., et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis. Colon. Rectum*. 2012; 55(5): 576–585. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318249d26c
5. Albir G.M., Botello S.G., Valero P.E., Santafe A.S., Macias A.E., Lorente B.F., Garcia-Granero E. Evaluación de las fistulas perianales mediante ecografía endoanal tridimensional y correlación con los hallazgos

- intraoperatorios. *Cir. Esp.* 2010; 87(5): 299–305. DOI: 10.1016/j.ciresp.2010.02.006
6. Brilliantino A., Iacobellis F., Di Sarno G., D'Aniello F., Izzo D., Paladino F., et al. Role of tridimensional endoanal ultrasound (3D-EAUS) in the preoperative assessment of perianal sepsis. *Int. J. Colorectal Dis.* 2015; 30(4): 535–542. DOI: 10.1007/s00384-015-2167-0
 7. Visscher A.P., Schuur D., Slooff R.A., Meijerink W.J., Deen-Molenaar C.B., Felt-Bersma R.J. Predictive factors for recurrence of cryptoglandular fistulae characterized by preoperative three-dimensional endoanal ultrasound. *Colorectal Dis.* 2016; 18(5): 503–509. DOI: 10.1111/codi.13211
 8. Mihmanli I., Kantarci F., Dogra V.S. Endoanorectal ultrasonography. *Ultrasound Q.* 2011; 27(2): 87–104. DOI: 10.1097/RUQ.0b013e31821c7f21
 9. Шельгин Ю.А., Васильев С.В., Веселов А.В., Грошин В.С., Кашников В.Н., Королик В.Ю. и др. Свищ заднего прохода. *Коллопроктология.* 2020; 19(3): 10–25 DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-10-25
 10. Шайдуров А.А. Математическая модель анализа медицинских данных на основе соотношения ошибок первого и второго рода. *Известия Алтайского государственного университета.* 2013; 1(2): 131–134. DOI: 10.14258/izvasu(2013)1.2-26
 11. Костарев И.В., Титов А.Ю., Мудров А.А., Аносов И.С. Результаты лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки методом переведения свищевого хода в межсфинктерное пространство. *Анналы хирургии.* 2016; 21(6): 390–395. DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-6-390-395
 12. Sugrue J., Nordenstam J., Abcarian H., Bartholomew A., Schwartz J.L., Mellgren A., Tozer P.J. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech. Coloproctol.* 2017; 21(6): 425–432. DOI: 10.1007/s10151-017-1645-5
 13. Criado J.M., Salto L.G., Rivas P.F., Hoyo L.F., Velasco L.G., Vacas M.I., et al. MR imaging evaluation of perianal fistulas: spectrum of imaging features. *Radiographics.* 2012; 32(1): 175–194. DOI: 10.1148/rgr.321115040
 14. Шельгин Ю.А., Елигулашвили Р.Р., Зароднюк И.В., Костарев И.В., Черножукова М.О. Применение магнитно-резонансной томографии у больных хроническим парапроктитом (предварительные результаты). *Медицинская визуализация.* 2017; 1: 75–84. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-75-84
 15. Regadas F.S., Murad-Regadas S.M. Commentary on “Impact of 3-dimensional endoanal ultrasound on the outcome of anal fistula surgery: a prospective cohort study”. *Colorectal Dis.* 2015; 17(12): 1112–1113. DOI: 10.1111/codi.13140
 16. Murad-Regadas S.M., Regadas F.S., Rodrigues L.V., Holanda Ede C., Barreto R.G., Oliveira L. The role of 3-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of anterior transsphincteric fistula. *Dis. Colon. Rectum.* 2010; 53(7): 1035–1040. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181dce163
 17. Liang C., Lu Y., Zhao B., Du Y., Wang C., Jiang W. Imaging of anal fistulas: comparison of computed tomographic fistulography and magnetic resonance imaging. *Korean. J. Radiol.* 2014; 15(6): 712–723. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.6.712
 18. Ding J.H., Bi L.X., Zhao K., Feng Y.Y., Zhu J., Zhang B., et al. Impact of three-dimensional endoanal ultrasound on the outcome of anal fistula surgery: a prospective cohort study. *Colorectal Dis.* 2015; 17(12): 1104–1112. DOI: 10.1111/codi.13108

REFERENCES

1. Eligulashvili R.R., Zorodnyuk I.V., Shelygin Y.A., Kostarev I.V. Magnetic-resonance tomography in diagnostics of perianal fistulas. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2018; 8(3): 213–226 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-3-213-226
2. Musin A.I., Kostarev I.V. Management of anal abscess. *Annaly Khirurgii (Russian Journal of Surgery).* 2017; 22(2): 81–87 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9502-2017-22-2-81-87
3. Musin A.I., Kostarev I.V. Seton drainage in sphincter-sparing treatment of rectal fistulas. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018; 8: 65–72 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia201808265
4. Siddiqui M.R., Ashrafian H., Tozer P., Daulatzai N., Burling D., Hart A., et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis. Colon. Rectum.* 2012; 55(5): 576–585. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318249d26c
5. Albir G.M., Botello S.G., Valero P.E., Santafe A.S., Macias A.E., Lorente B.F., Garcia-Granero E. Evaluacion de las fistulas perianales mediante ecografia endoanal tridimensional y correlacion con los hallazgos intraoperatorios. *Cir. Esp.* 2010; 87(5): 299–305. DOI: 10.1016/j.ciresp.2010.02.006
6. Brilliantino A., Iacobellis F., Di Sarno G., D'Aniello F., Izzo D., Paladino F., et al. Role of tridimensional endoanal ultrasound (3D-EAUS) in the preoperative assessment of perianal sepsis. *Int. J. Colorectal Dis.* 2015; 30(4): 535–542. DOI: 10.1007/s00384-015-2167-0
7. Visscher A.P., Schuur D., Slooff R.A., Meijerink W.J., Deen-Molenaar C.B., Felt-Bersma R.J. Predictive factors for recurrence of cryptoglandular fistulae characterized by preoperative three-dimensional endoanal ultrasound. *Colorectal Dis.* 2016; 18(5): 503–509. DOI: 10.1111/codi.13211
8. Mihmanli I., Kantarci F., Dogra V.S. Endoanorectal ultrasonography. *Ultrasound Q.* 2011; 27(2): 87–104. DOI: 10.1097/RUQ.0b013e31821c7f21

9. Shelygin Y.A., Vasiliev S.V., Veselov A.V., Groshil-in V.S., Kashnikov V.N., Korolik V.Y., et al. Anal fistula. *Koloproktologia*. 2020; 19(3): 10–25 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-10-25
10. Shaidurov A.A. Mathematical model for analysis of medical data based on relative errors of the first and second kind. *Izvestiya of Altai State University*. 2013; 1(2): 131–134 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14258/izvasu(2013)1.2-26
11. Kostarev I.V., Titov A.Yu., Mudrov A.A., Anosov I.S. Conversion of suprasphincteric fistula track into intersphincteric: results of a single center prospective trial. *Annaly Khirurgii (Annals of Surgery, Russian journal)*. 2016; 21(6): 390–395 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-6-390-395
12. Sugrue J., Nordenstam J., Abcarian H., Bartholomew A., Schwartz J.L., Mellgren A., Tozer P.J. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech. Coloproctol*. 2017; 21(6): 425–432. DOI: 10.1007/s10151-017-1645-5.
13. Criado J.M., Salto L.G., Rivas P.F., Hoyo L.F., Velasco L.G., Vacas M.I., et al. MR imaging evaluation of perianal fistulas: spectrum of imaging features. *Radiographics*. 2012; 32(1): 175–194. DOI: 10.1148/rgr.321115040
14. Shelygin Y.A., Eligulashvili R.R., Zarodnyuk I.V., Kostarev I.V., Chernozhukova M.O. The Use of Magnetic Resonance Imaging in Patients with Chronic Paraproctitis (Preliminary Results). *Medical Visualization*. 2017; 1: 75–84 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-75-84
15. Regadas F.S., Murad-Regadas S.M. Commentary on «Impact of 3-dimensional endoanal ultrasound on the outcome of anal fistula surgery: a prospective cohort study». *Colorectal Dis*. 2015; 17(12): 1112–1113. DOI: 10.1111/codi.13140
16. Murad-Regadas S.M., Regadas F.S., Rodrigues L.V., Holanda Ede C., Barreto R.G., Oliveira L. The role of 3-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of anterior transsphincteric fistula. *Dis. Colon. Rectum*. 2010; 53(7): 1035–1040. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181dce163
17. Liang C., Lu Y., Zhao B., Du Y., Wang C., Jiang W. Imaging of anal fistulas: comparison of computed tomographic fistulography and magnetic resonance imaging. *Korean. J. Radiol*. 2014; 15(6): 712–723. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.6.712
18. Ding J.H., Bi L.X., Zhao K., Feng Y.Y., Zhu J., Zhang B., et al. Impact of three-dimensional endoanal ultrasound on the outcome of anal fistula surgery: a prospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2015; 17(12): 1104–1112. DOI: 10.1111/codi.13108

ВКЛАД АВТОРОВ

Киселев Д.О.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Зароднюк И.В.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка или дизайн методологии, создание моделей.

Трубачева Ю.Л.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, пациентов, лабораторных образцов, животных, измерительных приборов, вычислительных ресурсов или иных инструментов для анализа.

Елигулашвили Р.Р.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Создание программного обеспечения — программирование, разработка программного обеспечения, проектирование компьютерных программ, тестирование существующих компонентов кода.

Матинян А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Костарев И.В.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание и/или презентация опубликованной работы в части визуализации/отображении данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Kiselev D.O.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Zarodnyuk I.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development or design, model development.

Trubacheva Yu.L.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of reagents, materials, patients, laboratory samples, animals, measuring equipment, computing or other resources for analyses.

Eligulashvili R.R.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Software development — programming, software development, software design, existing code testing.

Matinyan A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kostarev I.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation, creation and/or presentation of the published work with data visualisation/display.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Киселев Дмитрий Олегович* — аспирант, врач отделения ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8332-7540>

Контактная информация: e-mail: dokiselev@yandex.ru; тел.: +7 (499) 199-66-86, +7 (903) 151-40-30;

ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия.

Зароднюк Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, руководитель отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9442-7480>

Трубачева Юлия Леонидовна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Елигулашвили Реваз Рамазович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9885-6824>

Матинян Анушаван Ваагнович — аспирант, врач отделения малоинвазивной проктологии и тазовой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7916-4707>

Dmitrii O. Kiselev* — Postgraduate Student, Physician, Department of Ultrasonic Diagnosis, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.

<https://orcid.org/0000-0001-8332-7540>

Contact information: e-mail: dokiselev@yandex.ru; tel.: +7 (499) 199-66-86, +7 (903) 151-40-30;

Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia.

Irina V. Zarodnyuk — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Diagnosis, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.

<https://orcid.org/0000-0002-9442-7480>

Yuliya L. Trubacheva — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasonic Diagnosis, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.

<https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Revaz R. Eligulashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of X-ray Diagnosis, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.

<https://orcid.org/0000-0001-9885-6824>

Anushavan V. Matinyan — Postgraduate Student, Physician, Department of Minimally Invasive Proctology and Pelvic Surgery, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.

<https://orcid.org/0000-0002-7916-4707>

Костарев Иван Васильевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением малоинвазивной проктологии и тазовой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры колопроктологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1778-0571>

Ivan V. Kostarev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Minimally Invasive Proctology and Pelvic Surgery, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology; Assoc. Prof., Chair of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

<https://orcid.org/0000-0002-1778-0571>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ДИНАМИКА СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МИКРОАНГИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

Е. С. Крутиков, В. А. Житова*

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Негативное влияние хронической гипергликемии на сосудистую стенку при сахарном диабете характеризуется формированием эндотелиальной дисфункции и последующим развитием диабетической микроангиопатии. Коррекция микроангиопатии включает адекватный гликемический контроль с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина. Но, учитывая многогранность метаболических и сосудистых изменений, необходим комплексный подход, направленный также на нормализацию реологических нарушений, ликвидацию гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования — оценка показателей сосудистых факторов (фактора Виллебранда, десквамированных эндотелиальных клеток, антитромбина III, протеина С, VEGF) и показателей капилляроскопии при лечении метилэтилпиридином пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в сравнении с терапией сулодексидом.

Методы. Обследовано 89 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, которые были разделены на две группы: 1-я группа — 42 пациента, получавших сулодексид; 2-я группа — 47 пациентов, получавших метилэтилпиридин. Продолжительность курса терапии составила 14 суток. В обеих группах до и после курса лечения определяли показатели состояния эндотелия: активность фактора Виллебранда, VEGF, количество десквамированных эндотелиальных клеток; показатели противосвертывающей системы: активность антитромбина III, протеина С; а также выполняли капилляроскопию с функциональной пробой и оксигенометрией.

Результаты. У пациентов с сахарным диабетом до начала терапии выявлены признаки эндотелиальной дисфункции, снижение антикоагулянтной защиты крови и констрикция капилляров. После проведенного лечения отмечалось значительное снижение активности фактора Виллебранда, VEGF и десквамированных эндотелиальных клеток как в 1-й, так и во 2-й группе. Отмечена положительная динамика показателей активности противосвертывающей системы; при капилляроскопии регистрировалось уменьшение диаметра переходных отделов капилляров и некоторое улучшение функциональных показателей.

Заключение. В ходе проведенного исследования у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа установлено наличие эндотелиальной дисфункции и усиление прокоагулянтной активности крови. После курса терапии и сулодексидом, и метилэтилпиридином отмечалась тенденция к нормализации показателей эндотелиальной дисфункции и антикоагулянтной защиты крови. Метилэтилпиридин, как и сулодексид, может применяться в комплексной коррекции микроангиопатии у пациентов с длительностью сахарного диабета 1-го типа менее 10 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, метилэтилпиридинол, сулодексид, фактор Виллебранда, микроангиопатия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Крутиков Е.С., Житова В.А. Динамика сосудистых факторов при лечении микроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 60–70. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-60-70>

Поступила 25.07.2020

Принята после доработки 10.10.2020

Опубликована 20.12.2020

VASCULAR FACTOR DYNAMICS IN THERAPY FOR MICROANGIOPATHY WITH UNDERLYING TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Evgeniy S. Krutikov, Viktoriya A. Zhitova*

Georgievsky Medical Academy,
Lenina blvd., 5/7, Simferopol, 295051, Russia

ABSTRACT

Background. The adverse impact of chronic hyperglycaemia on vascular wall in diabetes mellitus includes endothelial dysfunction with subsequent development of diabetic microangiopathy. Microangiopathy can be corrected via adequate glycaemic control for establishing a target level of glycated haemoglobin. Considering a multiplex nature of metabolic and vascular regulation, a comprehensive approach is required for simultaneous correction of rheological disorders, hypercoagulation and endothelial dysfunction.

Objectives. Estimation of vascular factors (von Willebrand factor, desquamated endothelium, antithrombin III, protein C, VEGF) and capillaroscopic patterns in therapy for type 1 diabetes with methylethylpyridinol in comparison with sulodexide.

Methods. A total of 89 patients with type 1 diabetes were examined and separated by two cohorts: 42 patients receiving sulodexide (cohort 1) and 47 patients receiving methylethylpyridinol (cohort 2). Therapy duration was 14 days. Both cohorts were estimated pre- and post-treatment endothelial conditions (activity of von Willebrand factor, VEGF, desquamated endothelial cell count), anticoagulant indicators (activity of antithrombin III, protein C) and had capillaroscopy with functional test and oximetry.

Results. Diabetes patients in pre-treatment exhibited signs of endothelial dysfunction, reduced blood anticoagulant protection and capillary constriction. Both cohorts in post-treatment showed the significantly reduced von Willebrand factor, VEGF activity and desquamated endothelial cell count. The anticoagulant system revealed positive dynamics; capillaroscopy reported limiting of the capillary transition zonal diameter and a certain improvement in functional performance.

Conclusion. Patients with type 1 diabetes were revealed with endothelial dysfunction and an increased blood procoagulant activity. Both sulodexide and methylethylpyridinol treatments improved endothelial dysfunction and anticoagulant blood protection. Both preparations can be used for complex microangiopathy correction in patients with <10-years history of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, endothelial dysfunction, methylethylpyridinol, sulodexide; von Willebrand factor, microangiopathy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Krutikov E.S., Zhitova V.A. Vascular factor dynamics in therapy for microangiopathy with underlying type 1 diabetes mellitus. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 60–70. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-60-70>

Submitted 25.07.2020

Revised 10.10.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Начинаясь как метаболическая патология, сахарный диабет (СД) уже спустя несколько лет приводит к формированию стойких патологических изменений сосудов. В дальнейшем сосудистая патология становится лидирующей причиной ухудшения качества жизни пациентов, их инвалидизации и летальных исходов [1].

Главной точкой приложения всех метаболических цепочек глюкозотоксичности является сосудистая стенка: на фоне повышения синтеза вазоконстрикторов, прокоагулянтов, повышения проницаемости базальной мембраны нарушается функционирование эндотелиальных клеток и, следовательно, всего микроциркуляторного русла [2–4]. Именно с теорией эндотелиотоксичности продуктов обмена глюкозы при СД связывают формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) и развитие диабетической микроангиопатии [5–7].

Коррекция данных нарушений включает в первую очередь адекватный гликемический контроль с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина. Однако, учитывая многогранность метаболических и сосудистых изменений, необходим комплексный подход, направленный также на нормализацию реологических нарушений, ликвидацию гиперкоагуляции и ЭД. В этом случае используются различные по своему химическому строению лекарственные вещества: гликозамиогликаны, антиоксиданты, витамины, гемодериваты и др. [8–10].

В клинической практике для достижения антиагрегантного, антитромботического, ангиопротекторного и фибринолитического эффектов применяется препарат сулодексид. Доказана его способность восстанавливать структуру эндотелиальных клеток и заряд базальной мембраны, корректировать умеренные реологические нарушения и снижать уровень протеинурии. Однако стоимость курсового лечения данным препаратом и относительно невысокая эффективность требуют поиска новых способов коррекции сосудистых и метаболических нарушений у больных с диабетическими микроангиопатиями.

Как одно из перспективных средств может рассматриваться отечественный препарат метилэтилпиридинол — ангиопротектор, антигипоксанта

и антиоксидант. Он способствует уменьшению вязкости крови, агрегационной активности тромбоцитов и проницаемости сосудистой стенки; имеет фибринолитическую активность. В настоящее время метилэтилпиридинол активно применяется для местного лечения диабетической ретинопатии, а также в неврологии и кардиологии в комплексной терапии последствий нарушений мозгового и сердечного кровообращения. В то же время не изучено влияние метилэтилпиридинола на течение как дисфункции эндотелия, так и диабетической микроангиопатии в целом.

Цель исследования — оценка показателей сосудистых факторов (фактора Виллебранда, антитромбина III и протеина C, VEGF, десквамированных эндотелиальных клеток) и показателей капилляроскопии при лечении метилэтилпиридинолом пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в сравнении с терапией сулодексидом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования. В проспективное рандомизированное контролируемое одноцентровое простое слепое выборочное исследование были включены 89 пациентов (43 мужчин и 46 женщин) с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте $21,1 \pm 4,9$ года.

Исследуемые пациенты при поступлении в стационар были рандомизированы 1:1 на две группы: 1-я группа — 42 (47,2%) пациента, получавших в качестве дополнительной терапии сулодексид; 2-я группа — 47 (52,8%) пациентов, которые получали в дополнение к стандартной терапии метилэтилпиридинол. В качестве контроля была взята группа из 20 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения. В исследование включали пациентов с длительностью сахарного диабета 1-го типа менее 10 лет, получавших стационарное лечение в условиях терапевтического отделения 7-й городской клинической больницы г. Симферополя и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: пролиферативная диабетическая ретинопатия при офтальмоскопии глазного дна в условиях мидриаза; хроническая болезнь почек стадии 3Б и выше в соответствии с классификацией K/DOQI (National Kidney Foundation, 2002);

перенесенные сердечно-сосудистые события по данным анамнеза и медицинской документации (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения); хроническая артериальная недостаточность стадии 2Б и выше (по R. Fontaine, 1954); хроническая сердечная недостаточность стадии 3 и выше (по функциональной классификации New York Heart Association, 1994); наследственная гиперхолестеринемия; заболевания печени; заболевания легких; травмы верхних конечностей в анамнезе; прием антиагрегантов, антикоагулянтов и оральных контрацептивов.

Условия проведения. Исследование проводилось на базе 7-й городской клинической больницы г. Симферополя с ноября 2017 по май 2018 г.

Продолжительность исследования. Продолжительность периода наблюдения составила 14 суток. Начальная и финишная точки для пациентов 1-й и 2-й групп равнялись соответственно 0 дню (при поступлении в стационар) и 14-му дню наблюдения.

Описание медицинского вмешательства. Протокол ведения пациентов включал стандартное комплексное обследование и лечение согласно алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (базис-болюсная терапия инсулинами, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину 2) [12]. Дополнительно к этому пациенты 1-й группы получали сулодексид («Весел Дуэ Ф», Alfa Wassermann) в дозе 600 ЛЕ/сут. внутривенно капельно на физиологическом растворе курсом 14 инъекций; 2-й группы — метилэтилпиридинол («Кардиоксипин», ОАО «Биосинтез») по 600 мг/сут. внутривенно капельно на физиологическом растворе курсом 14 инъекций.

Исходы исследования

Основным исходом исследования являлись показатели ЭД (активность фактора Виллебранда, уровень фактора роста сосудистого эндотелия, количество десквамированных эндотелиальных клеток) и активности факторов противосвертывающей системы (антитромбин III, протеин С), а также их изменение на фоне применения сулодексида и метилэтилпиридинола у пациентов с СД 1-го типа.

Дополнительными ожидаемыми результатами исследования были показатели капилляроскопии (длина капиллярных петель, диаметр артериальных, переходных, венозных отделов капилляров) и функциональные показатели (время восстановления капилляроскопических показа-

телей при выполнении пробы с холодным воздействием, уровень оксигенации капиллярной крови).

Анализ в подгруппах

Методы регистрации исходов. В обеих группах до и после курса лечения, а также в группе контроля определяли следующие показатели состояния эндотелия: активность фактора Виллебранда (фВФ) посредством агглютинации тромбоцитов в присутствии ристоцетина (ристомицина) (НПО «Ренам», Россия), уровень фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) методом ИФА в сыворотке крови (ООО «Хема», Россия), количество десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в периферической крови (по методу J. Hladovec).

Во время исследования определяли следующие показатели противосвертывающей системы: активность антитромбина III оптическим методом регистрации количества паранитроанилина, выделенного после нейтрализации анти-тромбином III тромбина (НПО «Ренам», Россия), и активность протеина С оптическим методом измерения уровня паранитроанилина, высвобождающегося при гидролизации протеином С хромогенного субстрата (НПО «Ренам», Россия).

Всем исследуемым выполняли капилляроскопию с функциональной пробой (холодовое воздействие) с использованием цифрового микроскопа Dino-Lite CapillaryScope 500 Pro (Нидерланды), оценивая следующие показатели: длину капиллярных петель ($l_{\text{кап.}}$), диаметр артериальных ($d_{\text{арт.}}$), переходных ($d_{\text{пер.}}$), венозных ($d_{\text{вен.}}$) отделов капилляров. Полученные результаты выражали в мкм. Также производили оксигенометрию с помощью пульсоксиметра Onyx 9500 (Nonin, США) на безымянном пальце руки исследуемого. Данные указывали в %.

Для проведения пробы с холодным воздействием кисть руки помещали на 5 мин в воду с температурой 5–7 °С. По окончании данного времени регистрировали аналогичные морфологические показатели состояния капиллярной сети, оксигенометрию и время восстановления капилляроскопических показателей ($t_{\text{восст.}}$) до исходных значений в состоянии покоя.

Статистический анализ. Для статистической обработки материала использовали программный комплект Statistica 13 for Windows (StatSoft, США). С целью оценки типа распределения данных применяли критерий Колмогорова — Смирнова, при значениях $p > 0,05$ распределение считали не отличающимся от нормального. Межгрупповые и внутригрупповые различия ко-

личественных признаков при нормальном распределении показателей оценивались с использованием критерия Стьюдента, а при отклонении от нормального — критерия Манна — Уитни. Различия принимали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования. В ходе исследования было проведено клиничко-лабораторное обследование 89 пациентов с СД 1-го типа на момент включения, а также спустя 14 суток с дальнейшей статистической обработкой результатов (рис. 1).

Средний уровень гликированного гемоглобина у исследуемых пациентов составил $9,2 \pm 1,6\%$, что является фактором высокого риска развития диабетической микроангиопатии [11]. У 49 (55,1%) пациентов с СД отмечался повышенный уровень альбумина в моче, который в среднем составил $54,7$ [43,7; 64,2] мг/сут. Среднее артериальное давление в группе исследуемых больных составило 98 ± 3 мм рт. ст. У 8 (9,0%) пациентов была выявлена артериальная гипертензия.

Основные результаты исследования. При сравнительном анализе результатов исследования у пациентов с СД до начала терапии по сравнению с контролем были выявлены признаки ЭД. Так, активность фВФ была в 2,3 раза выше ($p = 0,011$ для 1-й группы и $p = 0,008$ для 2-й группы), уровень VEGF — в 5 раз ($p = 0,002$ для 1-й группы и $p = 0,002$ для 2-й груп-

пы), а количество ДЭК — в 5,5 раза ($p = 0,002$ для 1-й группы и $p = 0,001$ для 2-й группы).

У пациентов с СД 1-го типа также были выявлены признаки дисбаланса факторов свертывающей и противосвертывающей систем в сторону гиперкоагуляции. Об этом свидетельствовало снижение в плазме крови активности основного плазменного фактора противосвертывающей системы — антитромбина III на 40% ($p = 0,019$ для 1-й группы и $p = 0,014$ для 2-й группы) и протеина С на 36% ($p = 0,022$ для 1 группы и $p = 0,018$ для 2-й группы).

По окончании курса терапии определялось значительное снижение активности фВФ как в 1-й ($p = 0,006$), так и во 2-й группе ($p = 0,004$) в сравнении с показателем до лечения (табл. 1). Однако во 2-й группе изменения данного показателя были более выраженными ($p = 0,037$ в сравнении с 1-й группой после лечения).

Уровень VEGF после курса терапии также снижался у пациентов 1-й и 2-й групп на 36,2 и 31,0% соответственно ($p = 0,009$ для 1-й группы и $p = 0,007$ для 1-й группы в сравнении с аналогичным показателем до лечения).

Количество ДЭК в периферической крови имело тенденцию к нормализации. Среди пациентов, получавших курс метилэтилпиридинола, количество эндотелиоцитов снизилось на 36,4% ($p = 0,006$) в сравнении с показателем до лечения. У пациентов, получавших сулодексид, зафиксировано снижение уровня ДЭК почти в 2 раза ($p = 0,001$). Между исследуемыми



Рис. 1. Схема проведения исследования.
Fig. 1. Experimental design.

Таблица 1. Показатели эндотелиальной дисфункции и активности факторов антикоагулянтной защиты у пациентов с СД 1-го типа до и после лечения**Table 1.** Endothelial dysfunction and anticoagulant protection factor activity values in type 1 diabetes in pre- and post-treatment

Показатель	Контроль (n = 20)	1-я группа (до лечения) (n = 42)	1-я группа (после лечения) (n = 42)	2-я группа (до лечения) (n = 47)	2-я группа (после лечения) (n = 47)
VEGF (нг/мл)	204 [168; 221]	1022 [802; 1184]*	704 [518; 878]**	1063 [819; 1214]*	678 [481; 810]**
фВФ (%)	74 [63; 90]	171 [122; 213]*	137 [102; 168]**	169 [120; 202]*	110 [81; 139]**
ДЭК, 10 ⁴ (кл/л)	2 [0; 2]	12 [8; 15]*	6 [4; 9]**	11 [7; 13]*	7 [4; 11]**
Антитромбин III (%)	101 [84; 116]	60 [47; 81]*	89 [68; 114]**	63 [51; 82]*	73 [58; 94]**
Протеин С (%)	88 [72; 104]	58 [37; 74]*	60 [42; 75]**	55 [38; 71]*	84 [64; 122]**

Примечание: * — $p < 0,05$ — статистически значимое различие между исследуемой и контрольной группами; ** — $p < 0,05$ — статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами; *** — $p < 0,05$ — статистически значимое различие до и после лечения в одной группе.

Note: * $p < 0.05$ — statistical significance of study vs. control cohort; ** $p < 0.05$ — statistical significance of cohort 1 vs. 2; *** $p < 0.05$ — statistical significance of pre- vs. post-treatment within cohort.

группами статистически значимых различий не выявлено.

У пациентов с СД как 1-й, так и 2-й группы после лечения отмечена положительная динамика показателя активности антитромбина III. Однако в 1-й группе данные изменения имели статистическую значимость в сравнении не только с показателем до лечения ($p = 0,016$), но и со 2-й группой по окончании курса терапии ($p = 0,024$).

Уровень протеина С статистически значимо после лечения был выше во 2-й группе ($p = 0,021$ в сравнении с 1-й группой после лечения), что соответствует показателям в группе контроля.

Таким образом, у исследуемых пациентов с СД 1-го типа определялись ЭД и снижение функциональной активности факторов противосвертывания. Проведенная терапия оказала положительное влияние как на состояние эндотелия, так и на баланс свертывающей и противосвертывающей систем в обеих исследуемых группах.

Дополнительные результаты исследования. Капилляроскопия с холодовой пробой выявила выраженную вазоконстрикцию в обеих группах пациентов с СД. Регистрировалось укорочение капиллярных петель ($p = 0,023$ для 1-й группы и $p = 0,026$ для 2-й группы), уменьшение $d_{\text{арт}}$ ($p = 0,014$ для 1-й группы и $p = 0,016$ для 2-й группы) в сравнении с аналогичными показателями в покое. У пациентов с СД 1-го типа также отмечалось уменьшение функциональных резервов капиллярного звена — снижалась оксигенация ($p = 0,028$ для 1-й группы и $p = 0,027$ для 2-й группы в сравнении с холодовой пробой в покое), удлиня-

лось $t_{\text{восст.}}$ ($p = 0,017$ для 1 и $p = 0,02$ для 2-й групп соответственно), требовалось больше времени для нормализации капилляроскопических показателей.

При проведении капилляроскопии с холодовой пробой после терапии метилэтилпиридином отмечалось выраженное снижение $d_{\text{пер.}}$ ($p = 0,024$ в сравнении с показателем до лечения и $p = 0,031$ в сравнении с 1-й группой). Уровень оксигенации периферической крови во 2-й группе был практически идентичен контрольной группе, а $t_{\text{восст.}}$ сократилось на 8,3% в сравнении с показателем до лечения ($p = 0,036$). В группе пациентов, получавших сулодексид, регистрировалось уменьшение $d_{\text{пер.}}$ и некоторое улучшение функциональных показателей. Однако данные изменения не имели статистической значимости (табл. 2).

Нежелательные явления. Во время проведения исследования не было отмечено нежелательных явлений как в 1-й, так и во 2-й группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования. Проведенное исследование выявило у пациентов с длительностью СД 1-го типа менее 10 лет повышение VEGF, активности фВФ и ДЭК, что указывает на наличие ЭД, а также повышение активности антитромбина III и протеина С, подтверждающее усиление прокоагулянтной активности крови. Терапия сулодексидом у пациентов с СД 1-го типа приводила к более значимому повышению активности антитромбина III в сравнении с метилэтилпиридином. Оценка эффективности терапии метилэтилпиридином для коррекции ЭД выявила преимущества

Таблица 2. Капилляроскопия с холодной пробой у пациентов с СД 1-го типа до и после проведенного лечения
Table 2. Capillaroscopy with cold test in type 1 diabetes in pre- and post-treatment

Показатель	Контроль (n = 20)	1-я группа (до лечения) (n = 42)	1-я группа (после лечения) (n = 42)	2-я группа (до лечения) (n = 47)	2-я группа (после лечения) (n = 47)
$I_{\text{кап.}}$ (мкм)	171,7 [152,5; 219,9]	147,4 [108,4; 181,6]*	148,2 [107,8; 182,4]*	144,8 [110,2; 178,5]*	147,3 [111,5; 179,3]*
$d_{\text{арт.}}$ (мкм)	9,2 [8,5; 10,2]	6,4 [5,2; 8,4]*	6,3 [5,1; 8,2]*	6,2 [5,1; 8,7]*	6,5 [5,2; 9,1]*
$d_{\text{пер.}}$ (мкм)	13,4 [12,1; 15,2]	17,2 [14,3; 20,2]*	15,2 [12,8; 18,7]*	16,8 [13,8; 23,5]*	13,3 [11,8; 17,7]**/****
$d_{\text{вен.}}$ (мкм)	14,4 [13,1; 16,8]	14,3 [11,6; 17,1]	14,2 [11,3; 16,9]	14,1 [11,4; 17,3]	14,4 [11,2; 17,9]
Оксигенация (%)	98 [97; 98]	95,5 [94; 97]*	95 [95; 98]*	95 [94; 97]*	96 [95; 98]
$t_{\text{восст.}}$ (с)	220 [195; 270]	295 [265; 410]*	285 [245; 380]*	290 [245; 400]*	240 [215; 365]**/****

Примечание: * — $p < 0,05$ — статистически значимое различие между исследуемой и контрольной группами; ** — $p < 0,05$ — статистически значимое различие в одной группе до и после лечения; *** — $p < 0,05$ — статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами.

Note: * $p < 0.05$ — statistical significance of study vs. control cohort; ** $p < 0.05$ — statistical significance of pre- vs. post-treatment within cohort; *** $p < 0.05$ — statistical significance of cohort 1 vs. 2.

данного препарата в снижении активности фВФ и повышении протеина С.

Обсуждение основного результата исследования. Выявленное в ходе нашего исследования снижение активности антикоагулянтных факторов также может ускорять развитие диабетической микроангиопатии за счет ухудшения реологических свойств крови, в первую очередь на уровне капилляров. Данные изменения усиливают выраженность хронической гипоксии и нарушений трофики эндотелиоцитов.

В то же время активированный фВФ участвует в процессах свертывания крови (обеспечивает прикрепление тромбоцитов к поврежденному эндотелию), а протеин С является цитопротективным агентом (препятствует гипоксическому повреждению эндотелиоцитов, снижает уровни цитокинов, молекул адгезии, индикаторов апоптоза [активность каспазы-3, деградация ДНК, миграция фосфатидилсерина] и лейкоцитарной инфильтрации) [13]. Поэтому для эффективной профилактики микроангиопатии следует выбирать средства, направленные на нормализацию сразу трех основных компонентов нарушения микроциркуляции: ДЭ, гиперкоагуляции, реологических нарушений.

Сравнивая эффективность терапии препаратами с множественными фармакологическими эффектами — метилэтилпиридинола и сулодексида, установили их положительное влияние как на функциональное состояние эндотелия, так и на показатели антикоагулянтной защиты крови. Однако использование метилэтилпиридинола приводило к более выраженному сни-

жению активности факторов ЭД (фВФ, VEGF) в сравнении с аналогичным курсом сулодексида. Учитывая важность формирования ЭД не только в патогенезе диабетических микроангиопатий, но и в формировании общего сердечно-сосудистого риска [14, 15], метилэтилпиридинол может быть рекомендован для коррекции ЭД и нормализации активности антикоагулянтной защиты у пациентов с СД 1-го типа.

Таким образом, применение метилэтилпиридинола, который уже зарекомендовал себя как ангиопротектор в лечении диабетической ретинопатии, может быть расширено с целью коррекции ЭД и активности факторов противосвертывания в комплексной профилактике диабетической микроангиопатии.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является его дизайн — одномоментное, без предварительного расчета размера выборки, а также обследование ограниченного контингента пациентов с СД (только 1-го типа и длительностью заболевания менее 10 лет, без заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных повлиять на капилляроскопическую картину).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования у пациентов с СД 1-го типа установлено наличие ЭД, что подтверждалось регистрацией повышения VEGF, активности фВФ и ДЭК. Наличие СД у исследуемых лиц также приводило к усилению прокоагулянтной активности крови посредством повышения активности антитромбина III и протеина С.

После курса терапии и сулодексидом, и метилэтилпиридином отмечалась тенденция к нормализации показателей ЭД, а также повышение антикоагулянтной защиты крови.

Метилэтилпиридинол, как и сулодексид, может применяться в комплексной коррекции микроангиопатии у пациентов с длительностью СД 1-го типа менее 10 лет.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие. Проведенное исследование одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный универси-

тет им. В.И. Вернадского» (бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, Россия), протокол № 11 от 26.06.2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

All persons in the survey provided a free written informed consent. The study was approved by the Committee for Ethics of Vernadsky Crimean Federal University (Lenina blvd., 5/7, Simferopol, Russia), Protocol No. 11 of 26 June, 2017.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Irace C., Messiniti V., Tassone B., Cortese C., Barrett E.J., Gnasso A. Evidence for congruent impairment in micro and macrovascular function in type 1 diabetes. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187525. DOI: 10.1371/journal.pone.0187525
2. Yoshida S., Murata M., Noda K., Matsuda T., Saito M., Saito W., et al. Proteolytic cleavage of vascular adhesion protein-1 induced by vascular endothelial growth factor in retinal capillary endothelial cells. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2018; 62(2): 256–264. DOI: 10.1007/s10384-017-0555-4
3. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12(6): 733–742. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
4. Scardina G., Citarrella R., Messina P. Diabetic Microangiopathy of Oral Mucosa Depends on Disease Duration and Therapy. *Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 5613–5619. DOI: 10.12659/msm.902612
5. Maldonado G., Guerrero R., Paredes C., Ríos C. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. *Microvasc. Res.* 2017; 112: 41–46. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.03.001
6. De Ciuceis C., Agabiti-Rosei C., Rossini C., Caletti S., Coscignano M.A., Ferrari-Toninelli G., et al. Microvascular density and circulating endothelial progenitor cells before and after treatment with incretin mimetics in diabetic patients. *High. Blood. Press. Cardiovasc. Prev.* 2018; 25(4): 369–378. DOI: 10.1007/s40292-018-0279-7
7. Sové R.J., Goldman D., Fraser G.M. A computational model of the effect of capillary density variability on oxygen transport, glucose uptake, and insulin sensitivity in prediabetes. *Microcirculation*. 2017; 24(2). DOI: 10.1111/micc.12342
8. Dehdashtian E., Mehrzadi S., Yousefi B., Hosseinzadeh A., Reiter R.J., Safa M., et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci.* 2018; 193: 20–33. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.001
9. De Ciuceis C., Savoia C., Arrabito E., Porteri E., Mazza M., Rossini C., Duse S., Semeraro F., Agabiti Rosei C., Alonzo A., Sada L., La Boria E., Sarkar A., Petroboni B., Mercantini P., Volpe M., Rizzoni D., Agabiti Rosei E. Effects of a long-term treatment with aliskiren or ramipril on structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 2014; 64(4): 717–724. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.114.03380
10. Deng Y., Han X., Yao Z., Sun Y., Yu J., Cai J., et al. PPAR α Agonist Stimulated Angiogenesis by Improving Endothelial Precursor Cell Function Via a NLRP3 Inflammasome Pathway. *Cell Physiol. Biochem*. 2017; 42(6): 2255–2266. DOI: 10.1159/000479999
11. Ильин А.В., Арбузова М.И., Князева А.П. Гликированный гемоглобин как ключевой параметр при мониторинге больных сахарным диабетом. Оптимальная организация исследований. *Сахарный диабет*. 2008; 11(2): 60–64. DOI: 10.14341/2072-0351-5762
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8
13. Shahzad K., Gadi I., Nazir S., Al-Dabet M.M., Kohli S., Bock F., et al. Activated protein C reverses epigenetically sustained p66Shc expression in plaque-associated macrophages in diabetes. *Commun. Biol.* 2018; 1: 104. DOI: 10.1038/s42003-018-0108-5

14. Roustit M., Loader J., Deussenbery C., Baltzis D., Veves A. Endothelial Dysfunction as a Link Between Cardiovascular Risk Factors and Peripheral Neuropathy in Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(9): 3401–3408. DOI: 10.1210/jc.2016-2030
15. Uyar S., Balkarlı A., Erol M.K., Yeşil B., Tokuç A., Durmaz D., et al. Assessment of the relationship between diabetic retinopathy and nailfold capillaries in type 2 diabetics with a noninvasive method: nailfold videocapillaroscopy. *J. Diabetes. Res.* 2016; 2016: 7592402. DOI: 10.1155/2016/7592402

REFERENCES

1. Irace C., Messiniti V., Tassone B., Cortese C., Barrett E.J., Gnasso A. Evidence for congruent impairment in micro and macrovascular function in type 1 diabetes. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0187525. DOI: 10.1371/journal.pone.0187525
2. Yoshida S., Murata M., Noda K., Matsuda T., Saito M., Saito W., et al. Proteolytic cleavage of vascular adhesion protein-1 induced by vascular endothelial growth factor in retinal capillary endothelial cells. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2018; 62(2): 256–264. DOI: 10.1007/s10384-017-0555-4
3. Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016; 12(6): 733–742 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
4. Scardina G., Citarrella R., Messina P. Diabetic Microangiopathy of Oral Mucosa Depends on Disease Duration and Therapy. *Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 5613–5619. DOI: 10.12659/msm.902612
5. Maldonado G., Guerrero R., Paredes C., Ríos C. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. *Microvasc. Res.* 2017; 112: 41–46. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.03.001
6. De Ciuceis C., Agabiti-Rosei C., Rossini C., Caletti S., Coschignano M.A., Ferrari-Toninelli G., et al. Microvascular density and circulating endothelial progenitor cells before and after treatment with incretin mimetics in diabetic patients. *High. Blood. Press. Cardiovasc. Prev.* 2018; 25(4): 369–378. DOI: 10.1007/s40292-018-0279-7
7. Sové R.J., Goldman D., Fraser G.M. A computational model of the effect of capillary density variability on oxygen transport, glucose uptake, and insulin sensitivity in prediabetes. *Microcirculation.* 2017; 24(2). DOI: 10.1111/micc.12342
8. Dehdashtian E., Mehrzadi S., Yousefi B., Hosseinzadeh A., Reiter R.J., Safa M., et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci.* 2018; 193: 20–33. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.001
9. De Ciuceis C., Savoia C., Arrabito E., Porteri E., Mazza M., Rossini C., Duse S., Semeraro F., Agabiti Rosei C., Alonzo A., Sada L., La Boria E., Sarkar A., Petroboni B., Mercantini P., Volpe M., Rizzoni D., Agabiti Rosei E. Effects of a long-term treatment with aliskiren or ramipril on structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension.* 2014; 64(4): 717–724. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.03380
10. Deng Y., Han X., Yao Z., Sun Y., Yu J., Cai J., et al. PPAR α Agonist Stimulated Angiogenesis by Improving Endothelial Precursor Cell Function Via a NLRP3 Inflammasome Pathway. *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 42(6): 2255–2266. DOI: 10.1159/000479999
11. Il'in A.V., Arbuzova M.I., Knyazeva A.P. Glycated hemoglobin as a key parameter in monitoring patients with diabetes mellitus. Optimal research organization. *Diabetes mellitus.* 2008; 11(2): 60–64 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/2072-0351-5762
12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. *Diabetes mellitus.* 2017; 20(1): 1–112 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM20171S8
13. Shahzad K., Gadi I., Nazir S., Al-Dabet M.M., Kohli S., Bock F., et al. Activated protein C reverses epigenetically sustained p66Shc expression in plaque-associated macrophages in diabetes. *Commun. Biol.* 2018; 1: 104. DOI: 10.1038/s42003-018-0108-5
14. Roustit M., Loader J., Deussenbery C., Baltzis D., Veves A. Endothelial Dysfunction as a Link Between Cardiovascular Risk Factors and Peripheral Neuropathy in Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(9): 3401–3408. DOI: 10.1210/jc.2016-2030
15. Uyar S., Balkarlı A., Erol M.K., Yeşil B., Tokuç A., Durmaz D., et al. Assessment of the relationship between diabetic retinopathy and nailfold capillaries in type 2 diabetics with a noninvasive method: nailfold videocapillaroscopy. *J. Diabetes. Res.* 2016; 2016: 7592402. DOI: 10.1155/2016/7592402

ВКЛАД АВТОРОВ

Крутиков Е.С.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Житова В.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ полученных данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа данных исследования.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Krutikov E.S.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Methodology development — methodology development and design.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Zhitova V.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Resource support of research — provision of laboratory samples.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Крутиков Евгений Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор; директор медицинской академии им. С.И. Георгиевского, заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины медицинской академии им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Evgeniy S. Krutikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Head of the Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University

<https://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Житова Виктория Андреевна* — ассистент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии медицинской академии им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-1772-6399>

Контактная информация: e-mail: wiki.jitowa@yandex.ru; тел.: +7 (978) 835-00-18;

бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295006, Россия.

Viktoriya A. Zhitova* — Research Assistant, Chair of Internal Medicine No. 1 with a course on clinical pharmacology at Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-1772-6399>

Corresponding author: e-mail: wiki.jitowa@yandex.ru; tel.: 8(978)835 00 18;

Lenina av., 5/7, Simferopol, Crimea, 295006, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК ОТРАЖЕНИЕ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Р. В. Украинцев^{1,2}, Ю. С. Корнева^{1,2,*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, 214019, Россия

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленский областной институт патологии»
пр. Гагарина, д. 27, г. Смоленск, 214018, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Согласно современным данным, макрофаги и тромбоциты поддерживают рост и развитие эндометриозной гетеротопии, что необходимо для ее выживания в не приспособленных для этого условиях.

Цель исследования — изучить особенности общего анализа крови, делая акцент на количестве тромбоцитов и моноцитов, у пациенток, страдающих различными формами эндометриоза, в сравнении с пациентками с функциональными кистами яичников до и после радикального хирургического лечения.

Методы. Ретроспективно в историях болезни фиксировали количество тромбоцитов и моноцитов. Показатели общего анализа крови учитывались до и после проведения радикального оперативного вмешательства, также учитывали наличие сопутствующей гинекологической патологии. Для статистической обработки данных использовали критерий Краскела — Уоллиса (H), критерий Манна — Уитни (U), критерий ранговой корреляции Спирмена (R) и критерий хи-квадрат.

Результаты. Исследуемая группа была представлена 115 пациентками с эндометриозными гетеротопиями различных локализаций, группа сравнения — 28 пациентками с кистами желтого тела и фолликулярными кистами. В исследуемых группах не было пациенток, у которых количество тромбоцитов в периферической крови превышало верхнюю границу нормы. Пациентки с тромбоцитами ниже нормы как до операции (хи-квадрат = 10,35 ($df = 1$); $p < 0,05$), так и после нее (хи-квадрат = 12,01; ($df = 1$); $p < 0,05$) значительно чаще встречались в группе контроля. При сравнении показателей общего анализа крови у пациенток с различными локализациями эндометриозных гетеротопий наибольшее количество тромбоцитов наблюдались при эндометриозе яичника; далее следуют аденомиоз, эндометриоз тазовой брюшины и кожного рубца соответственно. При наличии у пациенток с эндометриозом сопутствующих гинекологических заболеваний количество моноцитов периферической крови было значительно выше ($U = 110$, $p < 0,05$), тогда как количество тромбоцитов не зависело от наличия сопутствующей гинекологической патологии ($U = 824$, $p > 0,05$). Сравнение количества тромбоцитов в группе с эндометриозными кистами яичника и контрольной группой показало их значительно большее количество у пациенток с эндометриозными кистами ($U = 800,5$, $p < 0,05$). После проведения радикального оперативного вмешательства количество тромбоцитов в обеих группах значительно не различалось ($U = 833,5$, $p > 0,05$). Кроме этого, между количеством тромбоцитов и моноцитов периферической крови у пациенток

с эндометриозом до операции определена умеренная положительная корреляционная связь ($R = 0,42$; $p < 0,05$).

Заключение. Полученные нами данные указывают на количественные изменения в системе мононуклеарных фагоцитов и тромбоцитов у пациенток с эндометриозом. Данные различия специфичны для эндометриоза, что является патогенетически обоснованным и теоретически может использоваться в совокупности критериев для уточнения генеза кист яичников еще на дооперационном этапе.

Ключевые слова: эндометриоз, тромбоциты, моноциты, общий анализ крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Украинец Р. В., Корнева Ю. С. Изменения в периферической крови как отражение нарушений в системе мононуклеарных фагоцитов и тромбоцитов при эндометриозе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27 (6): 71–79. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-71-79>

Поступила 31.08.2020

Принята после доработки 28.09.2020

Опубликована 20.12.2020

CHANGES IN PERIPHERAL BLOOD AS MANIFESTATION OF DISORDERS IN THE MONONUCLEAR PHAGOCYTE AND PLATELET SYSTEM IN ENDOMETRIOSIS

Roman V. Ukrainets^{1,2}, Yulia S. Korneva^{1,2,*}

¹Smolensk State Medical University
Krupskoy str., 28, Smolensk, 214019, Russia

²Smolensk Regional Institute of Pathology
Gagarina str., 27, Smolensk, 214018, Russia

ABSTRACT

Background. According to modern knowledge, macrophages and platelets support the growth and development of endometrioid heterotopia, thereby maintaining its survival under unsuitable conditions.

Objectives. To carry out a comparative analysis of blood tests with a particular focus on platelet and monocyte count in patients suffering from various forms of endometriosis and those with functional ovarian cysts before and after radical surgical treatment.

Methods. Retrospective data on platelet and monocyte count were retrieved from the medical histories of patients included in the study. Blood test results obtained before and after radical surgery were analysed. The presence of concomitant gynaecological pathologies was taken into account. Statistical data were processed using the Kruskal-Wallis test (H), Mann—Whitney criterion (U), Spearman rank correlation criterion (R) and Chi-square criterion.

Results. The research and control groups comprised 115 patients with endometrioid heterotopias of various localities and 28 patients with yellow body and follicular cysts, respectively. In both groups, the platelet count did not exceed the upper limit of normal values. In the control group, the platelet count below normal values was more common in patients both before (Chi square = 10.35 (df = 1); $p < 0.05$) and after operation (Chi square = 12.01; (df = 1); $p < 0.05$). A comparison of blood test parameters in patients with endometrioid heterotopias of different localities showed ovarian endometriosis to be characterised by the largest platelet count, with this value successively decreasing in patients with adenomyosis, pelvic peritoneal endometri-

osis and scar endometriosis. Monocyte count was significantly higher ($U = 110$, $p < 0.05$) in endometriosis associated with concomitant gynaecological pathologies, while platelet count did not depend on their presence ($U = 824$, $p > 0.05$). A comparison of platelet count values in the control group and the group of ovarian endometrioid cysts showed their significantly higher values in the latter group ($U = 800.5$, $p < 0.05$). After radical surgery, the number of platelets in both groups did not significantly differ ($U = 833.5$, $p > 0.05$). In addition, a moderate positive correlation was found between platelet count and monocyte count in patients with endometriosis before surgery ($R = 0.42$; $p < 0.05$).

Conclusion. The obtained results indicate quantitative changes in the system of mononuclear phagocytes and platelets in patients with endometriosis. These pathogenetically justified changes are specific to endometriosis, which make them a useful criterion for clarifying the genesis of ovarian cysts at the preoperative stage.

Keywords: endometriosis, platelets, monocytes, complete blood count

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ukrainets R. V., Korneva Yu. S. Changes in Peripheral Blood as Manifestation of Disorders in the Mononuclear Phagocyte and Platelet System in Endometriosis/ *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 71–79. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-71-79>

Submitted 31.08.2020

Revised 28.09.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Термин эндометриоз подразумевает наличие жизнеспособной ткани эктопического эндометрия в различных анатомических локализациях за пределами полости матки. Данная патология наблюдается у 6–10% женщин репродуктивного возраста, 50% из этих женщин страдают бесплодием, а у 71–97% пациенток есть хроническая тазовая боль [1]. Симптоматика данного заболевания негативно влияет на психическое, физическое и социальное благополучие, ухудшая качество жизни [2]. Немаловажным является и влияние эндометриоза на исход беременности, он часто приводит к преждевременным родам, преэклампсии, внематочной беременности, выкидышам и задержке внутриутробного развития [3]. Диагностика с момента появления симптомов может занять в среднем 7–8 лет, что указывает на недостаточную изученность этиопатогенеза, а соответственно — отсутствие настороженности в отношении данной патологии до появления проблем в репродуктивной сфере. Одним из наиболее перспективных направлений в исследовании патогенеза эндометриоза является изучение особенностей его клеточного микроокружения и системного влияния на организм. Согласно современным представлениям, в формировании эндометриоидной гетеротопии активно принимает участие противовоспалительная субпопуляция макрофагов (M2), предшественниками которых являются другие представители системы мононуклеарных фагоцитов — моноциты.

Роль другой клеточной популяции — тромбоцитов — также упоминается в патогенезе данного заболевания. Обе клеточные популяции поддерживают рост и развитие эндометриоидной гетеротопии за счет активации ангиогенеза, необходимого для ее выживания в не приспособленных для этого условиях.

Цель исследования — изучить особенности общего анализа крови, делая акцент на количестве тромбоцитов и моноцитов, у пациенток, страдающих различными формами эндометриоза, в сравнении с пациентками с функциональными кистами яичников до и после радикального хирургического лечения.

МЕТОДЫ

Проведено нерандомизированное контролируемое исследование по типу случай-контроль. Ретроспективно в историях болезни пациенток учитывали количество тромбоцитов (PLT) и количество моноцитов (MONO) в общем анализе крови как до проведения радикального оперативного вмешательства (объем его зависел от диагноза), так и после него (при выписке пациентки из стационара). Из генеральной совокупности, представленной пациентками, находившимися на лечении в гинекологических отделениях областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2018 г. (4126 пациенток), были отобраны те, у которых при выписке в диагнозе фигурировал

эндометриоз любой локализации либо функциональная киста яичника. Случаи поделены на группы на основании гистологического заключения по удаленному во время операции материалу, между которым и проводилось сравнение. Наличие эндометриоза любой локализации зачисляло случай в группу исследования, наличие функциональной кисты (желтого тела либо фолликулярной) — в группу сравнения. Также ретроспективно в историях болезни анамнестически учитывали наличие других гинекологических патологий у пациенток с эндометриозом. Гистологическое исследование операционного материала с окраской гематоксилином и эозином проводилось на базе отделения клинической патологии № 2 имени профессора В. Г. Молоткова ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии».

Статистическая обработка исследуемых данных была проведена в программе Statistica 10.0. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Нулевая гипотеза о нормальном распределении была отклонена с использованием критерия согласия Пирсона на уровне значимости $p = 0,05$), в связи с чем для анализа использовали непараметрические критерии. Для поиска различий между количественными параметрами в двух несвязанных выборках использовали критерии Манна — Уитни (U), сравнивая сумму рангов анализируемых групп; для сравнения количественных параметров в нескольких исследуемых группах использовали критерий Краскелла — Уоллиса (H); поиск корреляционных взаимосвязей проведен с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (R), оценивая результаты по шкале Чеддока; частоту события в исследуемых группах сравнивали с помощью критерия хи-квадрат. Сформулированная для каждого из критериев нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая группа пациенток с эндометриозом в зависимости от его локализации была поделена на следующие подгруппы:

- I группу составили 57 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника» (средний возраст — 33,5 года в возрастном интервале от 19 до 47 лет);

- II группу составили 33 женщины с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоз тела матки» (средний возраст — 42,4 года в возрастном интервале от 26 до 59 лет);

- III группу составили 18 женщин с клиническим диагнозом «эндометриоз тазовой брюши-

ны» (средний возраст — 32,6 года в возрастном интервале от 27 до 51 года);

- IV группу составили 7 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоз кожного рубца» (средний возраст — 30,6 года в возрастном интервале от 28 до 36 лет).

Группу сравнения составили 28 женщин с неопухолевыми кистозными поражениями яичников (функциональными кистами) — с диагнозом «киста желтого тела» и «фолликулярная киста» (средний возраст — 29 лет в возрастном интервале от 15 до 50 лет).

У 55 пациенток с эндометриозом была обнаружена сопутствующая гинекологическая патология (в нашем исследовании среди таковых встречались только гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, эрозия шейки матки, воспалительные заболевания женских половых органов).

В исследуемых группах не было пациенток, у которых количество тромбоцитов в периферической крови было бы выше нормы ($(170-400) \times 10^9/\text{л}$). Напротив, пациентки с тромбоцитами ниже нормы как до операции (хи-квадрат = 10,35; ($df = 1$); $p < 0,05$), так и после нее (хи-квадрат = 12,01 ($df = 1$); $p < 0,05$) значительно чаще встречались в группе функциональных кист яичника. Что касается моноцитов, то в исследуемых группах не было случаев с их количеством за пределами нижней границы нормы ни до операции, ни после нее, при этом количество пациенток, у которых моноциты периферической крови были выше верхней границы нормы, в группах с эндометриозом и контролем значимо не отличалось ни до операции (хи-квадрат = 0,92 ($df = 1$); $p = 0,3375$), ни после нее (хи-квадрат = 2,92 ($df = 1$); $p = 0,087$).

Сравнение количества тромбоцитов до проведения оперативного вмешательства при разных локализациях эндометриоидных гетеротопий с группой функциональных кист яичника выявило статистически значимые различия. Наибольшее их количество наблюдались при эндометриозе яичника; далее следуют аденомиоз, эндометриоз тазовой брюшины и кожного рубца соответственно, причем при эндометриозе рубца данный показатель существенно ниже, чем в группе пациенток с функциональными кистами (табл. 1). Отметим, что после проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются. Количество моноцитов как до, так и после операции в обеих группах значимо не различалось.

При наличии у пациенток с эндометриозом сопутствующих гинекологических заболеваний количество моноцитов периферической крови

было значимо выше, тогда как количество тромбоцитов не зависело от наличия сопутствующей гинекологической патологии (табл. 2).

Сравнение количества тромбоцитов в группах эндометриозных и функциональных кист яичника показало их значимо большее количество при эндометриозе. После проведения радикального оперативного вмешательства количество тромбоцитов в обеих группах значимо не различалось (табл. 3). Количество моноцитов как до, так и после оперативного вмешательства в обеих группах не демонстрировало значимых различий ($p > 0,05$).

Кроме того, между количеством тромбоцитов и моноцитов периферической крови у пациенток с эндометриозом до операции определена умеренная положительная корреляционная связь ($R = 0,42$; $p < 0,05$), которая исчезает после проведения оперативного вмешательства ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов был выявлен ряд особенностей в отношении показателей ОАК. У пациенток с эндометриозом количество тромбоцитов оставалось в пределах нормы, тогда как в группе сравнения зарегистрирована устойчивая тромбоцитопения как до, так и после оперативного вмешательства. До проведения оперативного вмешательства наибольшее количество тромбоцитов наблюдается у пациенток с эндометриозом яичника; данный показатель снижается в ряду аденомиоз → эндометриоз тазовой брюшины → группа сравнения (функциональные кисты яичника) → эндометриоз кожного рубца; после проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются. Сравнение количества тромбоцитов в группах эндометриозных и функциональных кист яичника показало их значимо большее количество при эндометриозе; также после проведения ра-

Таблица 1. Сравнение количества тромбоцитов периферической крови у пациенток с различными формами эндометриоза с группой функциональных кист яичника до и после проведения оперативного вмешательства (критерий Краскела — Уоллиса)

Table 1. Comparison of the number of peripheral blood platelets in patients with various forms of endometriosis and the functional ovarian cysts before and after surgery (Kruskal—Wallis test)

	Сумма рангов параметра PLT до операции	Сумма рангов параметра PLT после операции
Эндометриоз яичников (группа I)	2923,0	1476,5
Эндометриоз матки (группа II)	1613,5	1026,5
Эндометриоз тазовой брюшины (группа III)	1169,5	572,0
Эндометриоз кожного рубца (группа IV)	227,5	238,0
Контроль (группа V)	864,0	932,0
	$H = 18,90762$ $p = 0,008$	$H = 0,000000$ $p = 1,0$

Таблица 2. Попарное сравнение количества тромбоцитов и моноцитов в периферической крови у пациенток с эндометриозом при наличии и отсутствии сопутствующей гинекологической патологии (критерий Манна — Уитни)

Table 2. Comparison of the number of platelets and monocytes in peripheral blood in patients with endometriosis in the presence and absence of concomitant gynecological pathology (Mann—Whitney U Test)

	Сумма рангов в группе эндометриоза без сопутствующей гинекологической патологии	Сумма рангов в группе эндометриоза при наличии сопутствующей гинекологической патологии	U	p
PLT до операции	4426,0	1034,0	824,0	0,898
MONO до операции	1309,0	176,0	110,0	0,007

Таблица 3. Сравнение количества тромбоцитов периферической крови до и после выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриозными кистами яичников и контрольной группой (критерий Манна — Уитни)

Table 3. Comparison of the number of peripheral blood platelets before and after surgery in patients with endometrioid ovarian cysts and the control group (Mann—Whitney U Test)

	Сумма рангов для группы V	Сумма рангов для группы I	U	p
PLT до операции	1211,5	6048,5	833,5	0,008075
PLT после операции	1246,5	3313,5	800,5	0,263439

дикального оперативного вмешательства количество тромбоцитов в обеих группах значимо не различалось. Между количеством тромбоцитов и моноцитов периферической крови у пациенток с эндометриозом до операции определена умеренная положительная корреляционная связь, которая исчезает после проведения оперативного вмешательства. В свою очередь, количество моноцитов периферической крови было значимо выше у пациенток, где эндометриоз сочетается с другими гинекологическими заболеваниями.

Известно, что для становления и прогрессирования эндометриозной гетеротопии необходима поддержка со стороны различных клеточных популяций. Согласно теории ретроградного заброса, ткань эндометрия посредством маточно-перитонеального рефлюкса оказывается в принципиально новой для себя среде — в перитонеальной жидкости. Попадая в брюшную полость, эндометрий воспринимается иммунной системой как раневой дефект, так как не является забарьерной тканью. Наиболее важной клеточной популяцией для поддержания эндометриальных фрагментов является макрофаг, цель которого — восстановление гомеостаза ткани эндометрия [4]. Показано, что макрофаги, относящиеся к противовоспалительной субпопуляции (M2), контролируют процессы ремоделирования и репарации в тканях, а также активируют ангиогенез [5]. Именно этот макрофагальный фенотип преимущественно инфильтрирует эндометриозные очаги [1]. Возникает вопрос о происхождении макрофагов в эндометриозном очаге: переместились ли они в ретроградно заброшенный фрагмент эндометрия из перитонеальной жидкости, уже находясь в ней, либо макрофаги изначально присутствовали в ткани эндометрия еще до ее менструального распада. Исходя из результатов нашего исследования, можно заметить такой факт, что количество моноцитов в периферической крови при сочетании эндометриоза с другими патологиями женской репродуктивной системы (в том числе заболеваниями эндометрия) было значимо выше. Роль макрофагов в становлении патологии эндометрия активно обсуждается исследователями, которые показывают патогенетическую значимость этой клеточной популяции при полипах эндометрия, гиперплазии эндометрия и других заболеваниях [6, 7]. Интересно, что для возникновения маточно-перитонеального рефлюкса имеются некоторые факторы риска, среди которых упоминаются различные заболевания женской репродуктивной системы [8]. Таким образом, при наличии патологии эндометрия различного генеза в нем увеличивается количество макрофагов, пул кото-

рых обязательно должен быть восполнен за счет активации гемопоэза с увеличением количества моноцитов в периферической крови, что подтверждают результаты нашего исследования. По данным некоторых исследователей, макрофаги в составе эндометриозных гетеротопий активно синтезируют фактор роста тромбоцитов, который обладает весьма важным свойством — способностью активировать пролиферативную активность стромальных клеток эндометрия [9]. Вполне очевидным является и тот факт, что макрофаги посредством синтеза вышеуказанного фактора способствуют повышению количества тромбоцитов в периферической крови, так как к моменту васкуляризации эндометриозной гетеротопии фактор роста тромбоцитов неизбежно будет попадать в общий кровоток и оказывать влияние на тромбопоэз. В нашем исследовании наибольшее количество тромбоцитов наблюдалось при эндометриозе яичников, что может быть связано с его развитой васкуляризацией как железы внутренней секреции. Наоборот, наименьшее влияние на уровень тромбоцитов оказывало наличие эндометриоза послеоперационного рубца, что может быть связано с крайне скудной его васкуляризацией ввиду выраженных склеротических изменений, а соответственно — и с наименьшим системным эффектом за счет выработки различных биологически активных веществ эндометриозной гетеротопией. Интересно, что после удаления эндометриозной гетеротопии количество тромбоцитов в исследуемых группах уже не различалось значимо, что косвенно подтверждает влияние эндометриозной гетеротопии на тромбопоэз.

Согласно литературным данным, тромбоциты при эндометриозе имеют большое значение уже на самых ранних этапах формирования эндометриозной гетеротопии. И действительно, ткань эндометрия самостоятельно способна синтезировать активаторы тромбоцитов, направленные на поддержание будущего патологического очага [10]. Активированные тромбоциты, которые также являются одним из компонентов клеточного микроокружения эндометриозной гетеротопии, вырабатывают трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который обладает иммуносупрессивными свойствами в отношении NK-клеток, снижая их цитотоксичность. Иммуносупрессивное состояние перитонеальной жидкости способствует успешной имплантации ретроградно заброшенной ткани эндометрия с последующим формированием патологического очага [11, 12]. С повышением количества TGF- $\beta 1$ при эндометриозе также связывают и выраженность фиброза, который часто наблюдается при данном забо-

левании [13]. Количество тромбоцитов также положительно коррелирует с концентрацией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и плотностью микроциркуляторного русла в ткани эндометриодной гетеротопии [14]. Наиболее вероятно, это связано с одним из эффектов активированных тромбоцитов на эндометриодную ткань. Q. Qi et al. (2020) показали, что тромбоциты способствуют увеличению продукции эстрогенов стромальными клетками эндометрия в 4,5 раза за счет активации ряда генов посредством выработки TGF- β 1 [15]. Q. Zhang et al. (2015) в свою очередь выяснили, что при обработке активированными тромбоцитами эндометриодных стромальных клеток последние помимо синтеза эстрогенов увеличивают экспрессию эстрогеновых рецепторов типа β (ER- β), что усиливает гормональное влияние на эндометриодный очаг [16]. Известно, что эстрогены обладают проангиогенными свойствами и необходимы для васкуляризации как ткани эндометрия в ходе менструального цикла, так и эндометриодной гетеротопии, поэтому тромбоциты рассматриваются среди ключевых клеточных популяций, необходимых на ранней стадии формирования эндометриодного очага. Результаты нашего исследования показывают, что количество тромбоцитов в периферической крови при эндометриозе значимо выше в сравнении с контрольной группой, однако это наблюдается не за счет абсолютного тромбоцитоза у пациенток с эндометриозом, а за счет превалирования в группе контроля пациенток с тромбоцитопенией, наблюдаемой как до, так и после оперативного вмешательства.

Согласно литературным данным, имеется зависимость между эффективностью гомеостаза и концентрацией половых гормонов, а именно — эстрогенов. Для поддержания достаточной пролиферативной активности гомеопозитические стволовые клетки имеют большое количество рецепторов к эстрогенам (ER- α), экспериментальная делеция которых подавляет клеточное деление [17]. При формировании кисты яичника любого генеза необратимо уменьшается объем функционирующей ткани органа, угнетается синтез женских половых гормонов, что негативно отражается на гомеостазе, что и наблюдается в группе контроля в виде превалирования пациенток с тромбоцитопенией. Продукция фактора роста тромбоцитов эндометриодными гетеротопиями нивелирует это влияние на тромбопоэз, в результате чего количество тромбоцитов сохраняется в пределах нормы и даже стремится к ее верхней границе. Таким образом, поэтапно создается специфическое микроокружение эндометриодной ткани для поддержания ее

гомеостаза. Принимая во внимание тот факт, что при эндометриозе различных локализаций количество тромбоцитов периферической крови было значимо выше в сравнении с группой сравнения, данные различия являются специфичными для эндометриоза, что является патогенетически обоснованным и теоретически может использоваться в совокупности критериев для уточнения генеза кист яичников еще на дооперационном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система мононуклеарных фагоцитов с тромбоцитами являются необходимыми компонентами клеточного микроокружения эндометриодной гетеротопии, участвуя в поддержании ее гомеостаза. В современной литературе многими исследователями представлена роль данных клеточных популяций в патогенезе эндометриоза, однако встречаются лишь упоминания возможности тесного взаимодействия макрофагов и тромбоцитов в рамках патогенеза этой патологии. Данное исследование показывает зависимость вышеуказанных клеточных популяций друг от друга и изменение их количества в общем анализе крови, что характеризует эндометриоз как патологию с системным влиянием на организм. Наличие у пациентки эндометриодной гетеротопии изменяет количество тромбоцитов в периферической крови в сторону повышения, что является патогенетически обоснованным. Выявленная положительная корреляционная связь умеренной силы между количеством тромбоцитов и моноцитов периферической крови у пациенток с эндометриозом, которая исчезает после удаления гетеротопии, указывает на тесное взаимодействие системы мононуклеарных фагоцитов с тромбоцитами в патогенезе эндометриоза. Учитывая уже известные данные, касающиеся этой темы, мы предполагаем, что макрофаги в составе эндометриодных гетеротопий являются центрами управления, которые привлекают в патологический очаг тромбоциты с последующей их активацией.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, Россия), протокол № 7 от 14.05.2019 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No ethical review of the study protocol was conducted. The compliance of the study with ethical standards was confirmed by the Ethics Committee of the Smolensk State Medical University (Krupskaya str. 28, Smolensk, Russia), protocol No. 7 dated May 14, 2019.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hogg C., Horne A.W., Greaves E. Endometriosis-Associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020; 11: 7. DOI: 10.3389/fendo.2020.00007
- Klein S., D'Hooghe T., Meuleman C., Dirksen C., Dunselman G., Simoens S. What is the societal burden of endometriosis-associated symptoms? A prospective Belgian study. *Reprod. Biomed. Online*. 2014; 28(1): 116–124. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.09.020
- Saraswat L., Ayansina D.T., Cooper K.G., Bhattacharya S., Miligkos D., Horne A.W., Bhattacharya S. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *B.J.O.G.* 2017; 124(3): 444–452. DOI: 10.1111/1471-0528.13920
- Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front. Immunol.* 2013; 4: 9. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00009
- Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J., Rong X.L., Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J. Leukoc. Biol.* 2019; 106(2): 345–358. DOI: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR
- Zhu Y., Liu Z., Du M., Yi L., Gong G., Tang X. Macrophages in patients with recurrent endometrial polyps could exacerbate Th17 responses. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018; 45(11): 1128–1134. DOI: 10.1111/1440-1681.12994
- Harrison B.T., Mittal K. Morphologic Features Suggestive of Endometriosis in Nondiagnostic Peritoneal Biopsies. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2015; 34(6): 507–516. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000196
- Borghese B., Santulli P., Marcellin L., Chapron C. Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2018; 46(3): 156–167. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.02.017
- Jang H.Y., Myoung S.M., Choe J.M., Kim T., Cheon Y.P., Kim Y.M., Park H. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats. *Yonsei. Med. J.* 2017; 58(6): 1195–1203. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.6.1195
- Guo S.W., Du Y., Liu X. Endometriosis-Derived Stromal Cells Secrete Thrombin and Thromboxane A2, Inducing Platelet Activation. *Reprod. Sci.* 2016; 23(8): 1044–1052. DOI: 10.1177/1933719116630428
- Du Y., Liu X., Guo S.W. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum. Reprod.* 2017; 32(4): 794–810. DOI: 10.1093/humrep/dex014
- Guo S.W., Du Y., Liu X. Platelet-derived TGF- β 1 mediates the down-modulation of NKG2D expression and may be responsible for impaired natural killer (NK) cytotoxicity in women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2016; 31(7): 1462–1474. DOI: 10.1093/humrep/dew057
- Viganò P., Ottolina J., Bartiromo L., Bonavina G., Schimberni M., Villanacci R., Candiani M. Cellular Components Contributing to Fibrosis in Endometriosis: A Literature Review. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2020; 27(2): 287–295. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.11.011
- Ding D., Liu X., Duan J., Guo S.W. Platelets are an undiagnosed culprit in the development of endometriosis: clinical and experimental evidence. *Hum Reprod.* 2015; 30(4): 812–832. DOI: 10.1093/humrep/dev025
- Qi Q., Liu X., Zhang Q., Guo S.W. Platelets induce increased estrogen production through NF- κ B and TGF- β 1 signaling pathways in endometriotic stromal cells. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 1281. DOI: 10.1038/s41598-020-57997-6
- Zhang Q., Ding D., Liu X., Guo S.W. Activated Platelets Induce Estrogen Receptor β Expression in Endometriotic Stromal Cells. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015; 80(3): 187–192. DOI: 10.1159/000377629
- Nakada D., Oguro H., Levi B.P., Ryan N., Kitano A., Saitoh Y., et al. Oestrogen increases haematopoietic stem-cell self-renewal in females and during pregnancy. *Nature*. 2014; 505(7484): 555–558. DOI: 10.1038/nature12932

ВКЛАД АВТОРОВ**Украинец Р.В.**

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных/доказательств.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов.

Корнева Ю.С.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика с внесением ценного замечания

интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTION

Ukrainets R.V.

Concept development — formulation and development of aims and objectives.

Research — data collection.

Text preparation and editing — drafting the manuscript, participation in scientific design.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the manuscript and its final version.

Resource support of research — provision of materials.

Korneva Yu.S.

Concept development — idea formation.

Research — analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the manuscript and its final version.

Statistical analysis — application of statistical methods for the analysis and synthesis of the obtained data.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Украинец Роман Вадимович — врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной институт патологии»; ассистент кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Корнева Юлия Сергеевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной институт патологии».

<https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Контактная информация: e-mail: ksu1546@yandex.ru; тел: +7 (952) 992-10-14;

ул. Тенишевой, д. 11а, г. Смоленск, 214000, Россия.

Roman V. Ukrainets — Pathologist, Clinical Pathology Department No. 2, Smolensk Regional Institute of Pathology; Research Assistant, Pathological Anatomy Department, Smolensk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Yulia S. Korneva* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pathological Anatomy Department, Smolensk State Medical University; Pathologist, Clinical Pathology Department No. 2, Smolensk Regional Institute of Pathology.

<https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Contact information: e-mail: ksu1546@yandex.ru; tel.: +7 (952) 992-10-14;

Tenishevoy str., 11a, Smolensk, 214000, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СПИНАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ АТРОФИИ: ОТ СОВРЕМЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ К НОВОЙ СТРАТЕГИИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ

М. Р. Шаймурзин^{1,2,*}, И. С. Луцкий²

¹ Республиканский клинический центр нейрореабилитации
Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
пр. Ильича, д. 80а, г. Донецк, 83052, Украина

² Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»
Пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003, Украина

АННОТАЦИЯ

Введение. Последние десятилетия отмечены прорывом в изучении молекулярно-генетических основ спинальных мышечных атрофий, что позволило существенно улучшить диагностику и лечение этих заболеваний и послужило платформой для разработки инновационных терапевтических подходов с возможностями модуляции генетического дефекта. С учетом ограниченной доступности этиотропных методов лечения спинальных мышечных атрофий сохраняют свою доказанную эффективность традиционные подходы к терапии, направленной на патофизиологические механизмы развития и течения заболевания, которые, в свою очередь, диктуют необходимость их усовершенствования и повышения результативности.

Цель исследования — определить эффективность проактивной тактики лечения пациентов со спинальными мышечными атрофиями, построенной на основе анализа данных электромиографических исследований с применением верифицированных шкал оценки функциональных возможностей пациентов.

Методы. Дизайн работы построен на основе проспективного когортного исследования, проведенного на базе Республиканского клинического центра нейрореабилитации. Под нашим наблюдением на протяжении 15 лет находились 95 детей (66 мальчиков и 29 девочек) с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной спинальной мышечной атрофии. Пациенты были распределены на 2 группы. Концепция лечения пациентов основной группы (65 детей) основывалась на принципах персонализированного подхода с применением проактивной комплексной поэтапной терапии с определением ведущего патологического паттерна на основе результатов клинко-электромиографических исследований. Дети из группы сравнения (30 детей) получали общепринятую симптоматическую терапию, включая нейрометаболические, холинотропные средства, классический массаж, физиотерапевтическое лечение. Согласно разработанному дизайну исследования уровень оценивания функциональных возможностей и электромиографических данных осуществлялся через стандартизированные временные диапазоны с контрольной отметкой («Исходные данные», «1 год», «3 года», «5 лет»).

Результаты. Предложенная методика клинко-электромиографического исследования, проводимого в различные периоды течения заболевания, принесла свои результаты. Проведенное исследование свидетельствует о меньшей интенсивности патологического процесса в основной группе, которое представлено менее выраженным двигательным дефицитом и электромиографическими нарушениями, чем у детей в группе сравнения, получавших традиционную симптоматическую терапию.

Заключение. Динамический мониторинг клинко-неврологических нарушений с применением современных оценочных шкал, углубленный электромиографический ана-

лиз маркеров поражения двигательных единиц позволяет осуществлять персонализированный проактивный подход с включением патогенетически обоснованного лечения для замедления интенсивности развития осложнений и патологической симптоматики.

Ключевые слова: спинальные мышечные атрофии, шкалы RHS и MHS, электромиография, терапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шаймурзин М.Р., Луцкий И.С. Спинальные мышечные атрофии: от современных возможностей к новой стратегии оказания помощи. Кубанский научный медицинский вестник. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 80–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-80-93>

Поступила 04.05.2020

Принята после доработки 20.09.2020

Опубликована 20.10.2020

SPINAL MUSCULAR ATROPHY: A PERSPECTIVE OUTLOOK

Mark R. Shaimurzin^{1,2,*}, Igor S. Lutskiy²

¹ Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation,
Ilyicha av., 80-a, Donetsk, 83052, Ukraine

² Donetsk National Medical University,
Ilyicha av., 16, Donetsk, 83003, Ukraine

ABSTRACT

Background. Recent decades have witnessed a leap in understanding the molecular genetic bases of spinal muscular atrophy for a considerable improvement in diagnosis and treatment of this disease and development of innovative therapies for correcting genetic deficiencies. Given scarcity of etiologic therapies for spinal muscular atrophy, traditional effective approaches remain relevant to target pathophysiological mechanisms of the disease progression and demand further development and improvement.

Objectives. Efficacy assessment of proactive therapy to spinal muscular atrophy based on electromyographic techniques using verifiable patient-specific functional scales.

Methods. The study is designed as a prospective cohort study conducted at the Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation. We used a 15-year monitoring data on 95 children (66 boys and 29 girls) with genetically confirmed proximal spinal muscular atrophy. Patients were divided in two cohorts. The main cohort (65 children) received personalised therapy based on a proactive comprehensive stepwise approach to isolate a stem pathological pattern with clinical and electromyographic data. The comparison cohort (30 children) received conventional symptomatic therapy, including neurometabolic, cholinotropic drugs, classical massage and physiotherapy. In the study design, functional capacities and electromyographic data were estimated in a standardised time scheme with reference points («baseline», «1 year», «3 years», «5 years»).

Results. The proposed methodology for clinical and electromyographic data sampling at different points of the disease progression has yielded results. We registered a weaker pathological progression in the main cohort reflected by less pronounced motor deficiency and electromyographic pathology compared to the comparison group receiving conventional symptomatic therapy.

Conclusion. Dynamic monitoring of clinical and neurological disorders using modern assessment scales and extended electromyography of morbid motor markers enables a personalised proactive clinically justified treatment to suppress complications and manifestation of pathology.

Keywords: spinal muscular atrophy, RHS and MHS scales, electromyography, therapy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Shaimurzin M.R., Lutskiy I.S. Spinal muscular atrophy: a perspective outlook. Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik. 2020; 27(6): 80–93. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-80-93>

Submitted 04.05.2020

Revised 20.09.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что прогрессирующая нейромышечная патология детского возраста составляет тяжелокурабельную группу наследственно-дегенеративных заболеваний с выраженной статомоторной дисфункцией, приводящей к инвалидизации [1]. Особую категорию в структуре подобных заболеваний составляют пациенты со спинальной мышечной атрофией (СМА), характеризующейся прогрессирующей дегенерацией мотонейронов спинного мозга как проявления гомозиготной мутации (делеции/конверсии) SMN1 — «гена моторного нейрона выживания 1» [2]. Повышенное внимание к СМА обусловлено устойчивым увеличением числа пациентов с этим заболеванием [3]. Распространенность проксимальных СМА — в среднем 5,5 на 100 тыс. населения, у новорожденных — 1 на 6–10 тыс. [4] Частота гетерозиготного носительства — 1 на 40–60 человек [3]. Заболеваемость СМА 1-го типа (болезнь Верднига — Гоффмана) составляет 6 на 100 тыс. [5] при распространенности в диапазоне 0,04–0,28 на 100 тыс. [4, 5]. Заболеваемость СМА 2-го типа (промежуточная форма) и 3-го типа (болезнь Кугельберга — Веландера) исчисляется в среднем как 10,6 на 100 тыс. [6], при распространенности 1,5 на 100 тыс. [2, 7]. И в качестве главенствующей причины обозначенной нейроэпидемиологической ситуации выступают медико-социальные аспекты выживаемости и адаптации ранее труднокурабельных пациентов с тяжелыми вариантами СМА [8]. Успехи современной молекулярно-генетической диагностики, дополнительные методы высокоинформативных инструментальных исследований послужили платформой для создания широкомасштабных клинических исследований. Одним из таких направлений является таргетная терапия с использованием «малых молекул», направленная на замещение гена SMN1 посредством вирусных векторов и прочих средств, модифицирующих заболевание [9]. Согласно современным сведениям [10], в данном терапевтическом сегменте многообещающей является методика применения в качестве вектора для трансгена SMN1 самодополняемого аденоассоциирован-

ного вируса типа 9 (scAAV-9). Как свидетельствуют данные литературы [11, 12], запатентованным препаратом подобной направленности является AVXS-101. Опираясь на предварительные положительные результаты мультицентровых плацебо-контролируемых исследований, сравнительно недавно в РФ, США и в ряде стран Европы был предложен и рекомендован в качестве этиотропной терапии антисмысловой олигонуклеотид «Спинраза» как эффективное средство модуляции альтернативного сплайсинга SMN2 гена, функционально модифицируя его в SMN1, что в совокупности, согласно предварительным результатам, восстанавливает функционирование мотонейронов, предупреждая их дегенерацию [13]. Несмотря на перспективные достижения в направлении этиотропного лечения, целевые показатели не достигнуты в полном объеме [10], а учитывая особенности интратекального введения лекарств, окончательно не доработаны механизмы инфраструктурной организации [14–16], что ограничивает полноценность мероприятий в данном сегменте долговременной терапии. Но вместе с тем с учетом траектории естественного течения заболевания, характеризующегося дегенерацией двигательных нейронов спинного мозга, атрофией скелетных мышц и генерализованной слабостью, контроль и назначение патогенетически направленного проактивного персонализированного паллиативного лечения СМА актуальны в контексте раннего выявления патологических симптомов и сохранения функциональных возможностей пациентов.

Цель исследования — определить эффективность проактивной тактики лечения пациентов со СМА, построенной на основе анализа данных электромиографических (ЭМГ) исследований с применением верифицированных шкал оценки функциональных возможностей пациентов, в сравнении с традиционными подходами к ведению детей с указанной патологией.

МЕТОДЫ

Дизайн работы построен на основе проспективного когортного исследования, проведенного на базе Республиканского клинического

центра нейрореабилитации Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, который является государственной структурой и занимается реабилитацией детей с органической патологией нервной системы более 30 лет. Под нашим наблюдением на протяжении 15 лет находились 95 детей (66 мальчиков и 29 девочек) с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА из Донецкой области и других регионов Украины, а также стран ближнего зарубежья.

Диагноз СМА основывался на типичных клинических симптомах, данных электромиографии и обязательно подтверждался результатами молекулярно-генетического исследования, которое проводили в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (г. Москва) и Медико-генетическом центре «Геномед» (г. Ростов).

Согласно разработанной модели пациенты были распределены на 2 группы. Пациенты основной группы, которая включала 65 детей (68,4%), регулярно, в установленные временные интервалы проходили клинко-диагностическое обследование. Концепция лечения основывалась на принципах персонализированного подхода с применением проактивной комплексной поэтапной терапии с определением ведущего патологического паттерна, определяющего тяжесть двигательных нарушений и уровень функциональных возможностей на основе результатов, полученных при клинко-электромиографическом мониторинге.

Дети из группы сравнения (30 детей (31,6%)) получали общепринятую симптоматическую терапию, включая медикаментозные препараты, улучшающие течение метаболических процессов в мышцах [6, 10, 16] в возрастных дозировках (витамины группы В, нейропептиды, карнитинсодержащие соединения), холинотропные средства, классический массаж, физиотерапевтическое лечение. Динамику течения патологического процесса также оценивали по результатам клинко-электромиографического мониторинга через временные промежутки, аналогичные основной группе.

Количество включенных в исследование пациентов определялось числом госпитализированных в отделение нейрореабилитации детей. Меньший объем выборки в группах сравнения обусловлен интенцией к эффективной помощи большему количеству пациентов ввиду орфанности заболевания.

Согласно разработанному дизайну исследования уровень оценивания функциональных возможностей и ЭМГ-данных осуществлялся через стандартизированные временные диапазоны с контрольной отметкой («Исходные данные», «1 год», «3 года», «5 лет»).

На ранних стадиях заболевания в схему лечения детей из основной группы включали микродозы соединений с метаболическим действием (мельдоний, ацетил-L-карнитин — 0,5–1 мл № 10–15). Прогрессирующее снижение функциональных возможностей в двигательной сфере являлось основанием к дополнительному рефлекторному воздействию на зоны цервикального и люмбального анатомического утолщений с применением методов мезопунктуры, содержащих дозы нейропептидов (1 мл № 10–15), на фоне перорального приема препаратов группы цитиколинов в возрастных дозировках от 250 до 500 мг/сутки.

При выявлении сопутствующего аксонального поражения назначались лекарственные средства, содержащие активное вещество ипидакрин (5–20 мг/сутки). В случаях прогрессирования выявленных изменений волокон периферических нервов рекомендовался курсовой прием актовегина (50–200 мг/сутки) вместе с соединениями тиоктовой кислоты (40–80 мг/сутки) до 50–70 дней.

Электромиографический паттерн миогенного поражения диктовал необходимость подключения в схему лечения терапии с комбинированными метаболическими свойствами (цитруллин малат: 0,5–1 мг/сутки — до 1 месяца; убинон: 2 мг/кг/сутки — до 3 месяцев). При прогрессировании подобных изменений проводился курс парентерального введения фосфокреатина в возрастных дозировках 50–100 мг/сутки.

В схему реабилитационного лечения включали адаптированный массаж с элементами стрейч-гимнастики с акцентом на разработку менее пораженных участков мышечного аппарата конечностей с рекомендуемым курсовым ежесекундным проведением.

При начальных симптомах сколиоза рекомендовалось применение мягкого ортезирования, физиотерапевтические методы воздействия, включая механизированную мануальную кровяную, вакуум-стимуляцию, точечное введение микродоз (0,5–2 мл № 10–15) нейропептидов (церебролизин, кортексин).

При утяжелении степени сколиоза на длительный период назначался индивидуализированный жесткий ортез для спины, дополнительно

проводились курсы мягкой мануальной терапии, рекомендовался курс электрофореза паравертебрально с витаминами группы В (тиамина хлорид — 1–2 мл через день № 5 в сочетании с пиридоксином — 1–2 мл № 5 через день) в комплексе с пероральным приемом холекальциферола (500–1000 МЕ/сутки) [9, 10].

Предложенная концепция персонализированного подхода к ведению детей со СМА позволила замедлить темпы прогрессирования заболевания и сохранить более высокий уровень двигательных возможностей пациентов. Глубокий анализ данных ЭМГ исследований позволил своевременно выявлять вторичное неврогенное и миогенное поражение, что обеспечило возможность их разнонаправленной коррекции.

Уровень функционального состояния пациентов со СМА старше 3 лет проводился по шкале RHS [4, 16]. Пациенты в возрастном сегменте 1–3 года оценивались с помощью модифицированного варианта шкалы Хаммерсмит.

Уровень нейрофизиологических нарушений оценивался с помощью программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП-микро» (РФ). Диагностический паттерн включал стандартные методы ЭМГ: игольчатую с изучением амплитуды и длительности потенциала двигательных единиц (ПДЕ), спонтанной активности: положительных острых волн (ПОВ), потенциалов фибрилляции (ПФ), потенциалов фасцикуляции (ПФЦ); стимуляционную с исследованием моторного ответа мышцы (М-ответа) и поверхностную ЭМГ с нагрузочными пробами в виде активных физических упражнений в течение 15–20 минут с последующим изучением динамики показателей до и после нагрузочных тестов.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Республиканского клинического центра нейрореабилитации г. Донецка МЗ ДНР (протокол № 3–9/19 от 13.04.2011). Родители или законные представители пациентов были ознакомлены и информированы о целях, характере, диагностических и лечебных процедурах, а также о возможных неблагоприятных эффектах лечения и дали добровольное информированное согласие.

Статистическую обработку полученной в ходе исследования информации проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 компании StatSoft. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (полученные в результате проведенного исследования данные не согласованы с нормальным распределением). Для оценки межгрупповой разницы применяли непараме-

трические методы статистики: сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна — Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов — на основе непараметрического критерия Фридмана. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Разница считалась значимой, если p -значение было меньше 0,05 ($p < 0,05$). При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывались современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основе фенотипической вариации [16] сравниваемые группы дифференцированы на СМА 2-го типа (54 ребенка: 40 (74,1%) пациентов составили основную группу, 14 (25,9%) — группу сравнения) и СМА 3-го типа (41 пациент: 25 (61,0%) — основная группа, 16 (39,0%) — группа сравнения).

Временной интервал от дебюта СМА до принятия пациента в исследование в основные группы СМА 2-го типа составил $3,50 \pm 0,64$ мес., СМА 3-го типа — $6,12 \pm 3,03$ мес., в группы сравнения СМА 2-го типа — $3,86 \pm 0,66$ мес. ($p = 0,7968$), СМА 3-го типа — $6,12 \pm 1,75$ мес. ($p = 0,8517$).

Возрастной диапазон участников исследования составил: 1–3 года — 68 детей (71,6%), старше 3 лет — 27 пациентов (28,4%).

Длительность наблюдения составила $5,3 \pm 0,4$ года.

Критериями включения в исследование являлись возраст от 1 до 12 лет, генетически установленная форма проксимальной СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, соответствие клиническому фенотипу СМА 2-го типа и СМА 3-го типа.

Критериями исключения было наличие тяжелой соматической патологии, отказ родителей или законных представителей от исследования.

Согласно консенсусу, достигнутому международными экспертами SMA Europe, Европейско-

го нейромышечного консорциума, генетическое исследование SMN1/SMN2 является высоконадежным методом и относится к обследованиям первой линии при подозрении на СМА [1, 17]. В рамках генетического обследования у пациентов проводилось исследование локуса короткого плеча 5-й хромосомы SMN-гена. Наибольшие различия между исследуемыми группами выявлены при изучении вида генетической мутации. Генотип 0/SMN1, свидетельствующий о делеции на одной аллели и внутригенной мутации на другой аллели, идентифицирован у двоих детей со СМА 2-го типа. В группе СМА 3-го типа подобной мутации за весь период исследований выявлено не было. Значительно чаще у пациентов выявлялась гомозиготная делеция (конверсия) экзона 7 и/или 8 экзона SMN1 (генотип 0/0): данный вид мутации у детей группы СМА 2-го типа составил 96,3%, у пациентов СМА 3-го типа — 100%. Представляют интерес полученные результаты генетического анализа родителей пациентов СМА 2-го и 3-го типа, у которых превалировала делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1, составляя 94,3% всех исследований. Значительно реже диагностировали цисконфигурацию, свидетельствующую о наличии двух или более копий 7-го экзона на одной хромосоме.

При обследовании двигательных возможностей детей с различными фенотипическими вариантами СМА установлено, что у пациентов со СМА 2-го типа двигательные возможности по результатам тестирования по шкале MHS существенно ниже в сравнении с показателями у больных СМА 3-го типа. Разница в баллах между фенотипическими группами в начале исследования соста-

вила 2,5 раза ($p < 0,0001$) (табл. 1). За год балльная оценка по шкале MHS снизилась у детей СМА 2-го типа группы сравнения на 24,12% ($p = 0,0022$), у детей основной группы снижение составило 10,62% ($p = 0,0019$), в то же время статистически значимых различий показателей балльной оценки в этих группах не было получено ($p = 0,1184$) (табл. 1). За аналогичный период у пациентов основной группы показатели СМА 3-го типа MHS снизились на 1,75% ($p = 0,0173$), в то же время в группе сравнения отрицательная динамика составила 5,44% ($p = 0,0032$) (табл. 1). По шкале MHS существенных различий в основной группе и группе сравнения отмечено не было ($p = 0,5436$). Полученные результаты мониторингирования балльных оценок по шкале MHS через 1 год от начала исследования свидетельствовали об однородности функционального уровня основной группы и группы сравнения, что и следовало ожидать, учитывая тяжелый генетический характер изучаемой патологии.

Через 3 года показатели функциональных возможностей исследуемых пациентов СМА 2-го и 3-го типа, с учетом возрастного критерия, измеренные по шкале RHS, по-прежнему указывали на более тяжелое клиническое течение в группах сравнения: балльная оценка по шкале RHS у детей основной группы СМА 2-го типа была на 34,55% выше, чем в группе сравнения. Подобная тенденция отмечена и у детей основной группы СМА 3-го типа, у которых двигательные возможности на 19,47% выше, чем в группе сравнения (табл. 2). Через 2 года от предыдущей контрольной временной отметки снижение значений балльных оценок по шкале RHS по-прежнему преобладало в группах сравнений: в 2,09 раза

Таблица 1. Показатели балльной оценки функциональных возможностей по шкале MHS: исходные данные и через 1 год от начала исследования ($M \pm m$)

Table 1. Functional status rating in MHS scale: baseline and 1 year past monitoring start ($M \pm m$).

Группа (СМА)	$M \pm S$, исходные данные	$M \pm S$, 1 год	Уровень p
Основная (СМА 2)	11,30 $\pm$ 2,17	10,10 $\pm$ 0,44	0,0019
Сравнения (СМА 2)	12,14 $\pm$ 1,79	9,21 $\pm$ 0,43	0,0022
Основная (СМА 3)	28,60 $\pm$ 0,65	28,10 $\pm$ 0,71	0,0173
Сравнения (СМА 3)	28,50 $\pm$ 1,15	26,95 $\pm$ 1,00	0,0032

Таблица 2. Мониторинг показателей балльной оценки функциональных возможностей по шкале RHS через 3 и 5 лет от начала исследования ($M \pm m$)

Table 2. Functional status rating in RHS scale: 3 and 5 years past monitoring start ($M \pm m$)

Группа (СМА)	$M \pm S$, 3 года	$M \pm S$, 5 лет	Уровень p
Основная (СМА 2)	19,25 $\pm$ 0,81	17,02 $\pm$ 0,28	0,0110
Сравнения (СМА 2)	12,36 $\pm$ 0,74	8,14 $\pm$ 0,36	0,0010
Основная (СМА 3)	60,08 $\pm$ 2,23	56,24 $\pm$ 3,70	0,3782
Сравнения (СМА 3)	48,38 $\pm$ 2,60	39,88 $\pm$ 2,19	0,0168

Таблица 3. Мониторинг показателей игольчатой ЭМГ ($M \pm m$)Table 3. Needle electromyography monitoring ($M \pm m$)

Группа (СМА)	Показатель, ед. изм.	$M \pm S$, исходные данные	$M \pm S$ (%), 1 год	$M \pm S$ (%), 3 года	$M \pm S$ (%), 5 лет	p
Основная (СМА 2)	Длительность ПДЕ (повышение, %)	49,05 $\pm$ 2,98	56,32 $\pm$ 3,35	71,43 $\pm$ 3,14	102,07 $\pm$ 2,3	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		49,88 $\pm$ 4,36	64,00 $\pm$ 3,82	93,29 $\pm$ 3,16	135,08 $\pm$ 6,12	<0,0001
Основная (СМА 3)		53,51 $\pm$ 4,23	56,99 $\pm$ 2,89	63,63 $\pm$ 2,09	70,32 $\pm$ 1,75	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		52,36 $\pm$ 5,78	62,48 $\pm$ 5,75	71,45 $\pm$ 7,06	88,21 $\pm$ 2,54	<0,0001
Основная (СМА 2)	Амплитуда ПДЕ (мВ)	1,69 $\pm$ 0,22	2,54 $\pm$ 0,54	2,67 $\pm$ 0,93	3,05 $\pm$ 0,73	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		1,67 $\pm$ 0,17	2,32 $\pm$ 0,51	2,73 $\pm$ 0,95	3,55 $\pm$ 1,11	<0,0001
Основная (СМА 3)		1,89 $\pm$ 0,32	1,99 $\pm$ 0,13	2,24 $\pm$ 0,16	2,45 $\pm$ 0,29	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		1,93 $\pm$ 0,28	1,99 $\pm$ 0,11	2,15 $\pm$ 0,17	2,18 $\pm$ 0,61	0,1803
Основная (СМА 2)	Потенциалы фасцикуляции (у.е.)	1,65 $\pm$ 0,66	3,02 $\pm$ 0,28	7,42 $\pm$ 1,20	9,12 $\pm$ 3,29	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		2,00 $\pm$ 0,55	7,93 $\pm$ 0,27	12,14 $\pm$ 1,17	14,93 $\pm$ 1,86	<0,0001
Основная (СМА 3)		2,12 $\pm$ 0,33	3,08 $\pm$ 0,28	4,60 $\pm$ 0,50	5,16 $\pm$ 0,37	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		2,12 $\pm$ 0,34	4,25 $\pm$ 0,45	6,56 $\pm$ 0,51	8,88 $\pm$ 0,89	<0,0001
Основная (СМА 2)	Потенциалы фибрилляции (у.е.)	0,50 $\pm$ 0,51	0,80 $\pm$ 0,76	1,15 $\pm$ 0,77	2,05 $\pm$ 0,88	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		0,57 $\pm$ 0,51	2,79 $\pm$ 0,43	4,00 $\pm$ 0,78	5,29 $\pm$ 1,27	<0,0001
Основная (СМА 3)		0,36 $\pm$ 0,49	0,56 $\pm$ 0,77	0,84 $\pm$ 0,69	1,60 $\pm$ 0,65	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		0,19 $\pm$ 0,40	1,50 $\pm$ 1,10	2,25 $\pm$ 1,13	3,25 $\pm$ 0,45	<0,0001
Основная (СМА 2)	Положительные острые волны (у.е.)	0,98 $\pm$ 0,28	1,48 $\pm$ 0,96	2,20 $\pm$ 0,85	2,62 $\pm$ 0,93	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		0,86 $\pm$ 0,53	3,36 $\pm$ 0,74	3,64 $\pm$ 0,63	4,07 $\pm$ 0,92	<0,0001
Основная (СМА 3)		0,16 $\pm$ 0,37	0,72 $\pm$ 0,74	1,64 $\pm$ 0,70	2,28 $\pm$ 0,74	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		0,25 $\pm$ 0,45	2,50 $\pm$ 0,97	3,12 $\pm$ 0,62	4,75 $\pm$ 0,58	<0,0001

у пациентов со СМА 2-го типа, в 1,41 раза у детей со СМА 3-го типа (табл. 2).

Существенно менее выраженная отрицательная динамика функциональных возможностей в основных группах, по нашему мнению, свидетельствует о позитивном влиянии персонифицированной терапии, позволяющей сохранить функциональные возможности пациентов через воздействие на патофизиологические механизмы заболевания, включая формирующие вторичные повреждения [4, 16].

Значительный интерес представляют результаты игольчатой ЭМГ, проводимой пациентам ис-

следуемых групп на различных этапах развития болезни, что учитывалось нами для определения тактики персонифицированной терапии.

В начале заболевания увеличение длительности ПДЕ у пациентов СМА 3-го типа было на 7,7% выше в сравнении с группой СМА 2-го типа ($p = 0,0006$) (табл. 3), что свидетельствовало о более высоких компенсаторных возможностях у детей СМА 3-го типа [10]. Указанный факт подтверждается и данными амплитуды ПДЕ: они были на 13,4% больше у пациентов СМА 3-го типа в сравнении с результатами в группе СМА 2-го типа ($p = 0,0455$) (табл. 3), что указы-

вало на более тяжелое течение заболевания в группе СМА 2-го типа. Спонтанная активность двигательных единиц в виде ПФЦ, которые также являются маркером активности процесса повреждения мотонейронов спинного мозга [13], на ранних этапах существенных различий у детей с различными фенотипическими вариантами СМА не имела ($p = 0,0912$) (табл. 3). Обращает на себя внимание обнаруженное существенное увеличение показателей ПОВ в группе больных СМА 2-го типа: этот показатель в группе СМА 2-го типа превышал аналогичный параметр у детей СМА 3-го типа в 4,7 раза ($p < 0,0001$). Количество ПФ у детей СМА 2-го и 3-го типа существенных различий в начале заболевания не имело ($p = 0,8266$).

С нашей точки зрения, полученные данные являются свидетельством развития сопутствующих изменений в мышечных волокнах и периферической нервной системе, возникающих на фоне недостаточности импульсации из мотонейронов спинного мозга. Значительное повышение показателей ПФ указывает на развитие миопатического процесса [3]. Выявление ПОВ можно трактовать как проявление неврогенного поражения [6]. В целом показатели спонтанной активности ПФ и ПОВ свидетельствовали о более выраженных нарушениях неврогенного и миогенного характера в группе СМА 2-го типа.

Через 1 год от начала заболевания длительность ПДЕ у детей основной группы СМА 2-го типа увеличилась на 14,83%, в то время как в группе сравнения он составил 28,32% ($p < 0,0001$). Еще более существенная разница, достигшая трехкратных значений, получена при изучении длительности ПДЕ у детей СМА 3-го типа: в основной группе увеличение показателей составило 6,49%, в группе сравнения 19,33% ($p < 0,0312$). Последующий анализ длительности ПДЕ в различные временные промежутки выявил ожидаемое его увеличение с разницей в показателях между основной группой и группой сравнения СМА 2-го и 3-го типов, который достигал двух- и трехкратных значений соответственно и сохранялся до окончания исследования (табл. 3).

Отмеченная тенденция указывает на различные темпы прогрессирования заболевания, которые выше в группах сравнения, о чем свидетельствует более напряженное течение компенсаторно-приспособительных процессов. Иную ситуацию наблюдали с амплитудой ПДЕ: ее рост в первый год от начала заболевания в основной группе СМА 2-го типа составил 50,27%, в группе сравнения, она увеличилась

на 39,01% ($p = 0,4954$). Через два года после предыдущей контрольной временной отметки этот показатель в основной группе практически не изменился, в то же время в группе сравнения произошло увеличение на 24,59% ($p = 0,9997$). Последующие два года сопровождались нарастанием амплитуды ПДЕ в основной группе СМА 2-го типа на 22,69%, в группе сравнения за аналогичный период увеличение составило 48,76% ($p = 0,3901$). Амплитуда ПДЕ у детей со СМА 3-го типа имела отличительные особенности: через 1 год в основной группе и группе сравнения она практически не изменилась ($p = 1,000$), спустя 2 года в основной группе отмечалось ее увеличение на 13,38%, в группе сравнения на 8,32% ($p = 0,8746$). За весь период наблюдения в основной группе она увеличилась на 29,27%, в то же время в группе сравнения рост составил 13,15% ($p = 0,8907$) (табл. 3). Полученные результаты позволяют, опираясь на имеющиеся в литературе сведения, предположить, что однородность изменений амплитуды ПДЕ в основной группе и группе сравнения может быть обусловлена схожестью течения компенсаторных механизмов [18, 19], но с различиями патофизиологических процессов.

Подтверждением активности процесса повреждения мотонейронов спинного мозга у детей со СМА 2-го и 3-го типа является значительное увеличение числа ПФЦ. За год их количество в основной группе СМА 2-го типа выросло на 83,33%, в то время как в группе сравнения отмечено трехкратное повышение этого показателя ($p < 0,0001$). За аналогичный период в основной группе СМА 3-го типа также отмечено нарастание активности ПФЦ до 45,28%, в группе сравнения отмечены более высокие темпы их увеличения — в 2,25 раза ($p = 0,0004$). Наибольший пик роста ПФЦ зафиксирован спустя 2 года у детей со СМА 2-го типа: в основной группе он увеличился в 2,66 раза, в группе сравнения в 2,11 раза ($p = 0,0038$). В группах детей СМА 3-го типа за аналогичный временной интервал также отмечен двукратный подъем активности ПФЦ ($p = 0,0125$). Еще более существенное увеличение ПФЦ выявлено к окончанию исследования: в основной группе СМА 2-го типа этот показатель увеличился в 4,53 раза ($p = 0,0013$), в группе сравнения — в 6,46 раза ($p = 0,0013$); в основной группе СМА 3-го типа рост составил 1,43 раза, в группе сравнения — в 3,17 раза ($p = 0,0010$) (табл. 3). Полученные нами результаты позволяют с уверенностью утверждать, что интенсивность процессов повреждения мотонейронов спинного мозга существенно выше в группах сравнения СМА 2-го и 3-го типов.

Проведенная через год оценка ПФ в исследуемых группах свидетельствует о развитии миопатического поражения. Вместе с тем степень выраженности этих нарушений имела существенные различия в наблюдаемых группах. У пациентов основной группы СМА 2-го типа темпы прироста ПФ составили 60%, в группе сравнения этот показатель увеличился в 3,87 раза ($p < 0,0001$). Особенно отчетливое увеличение разрыва в показателях интенсивности ПФ между исследуемыми группами выявлено у детей со СМА 3-го типа: в основной группе прирост составил 55,56%, в группе сравнения этот показатель был выше в 12,6 раза ($p = 0,0481$). Еще более существенная разница получена при изучении ПФ спустя 2 года: у детей основной группы активность ПФ увеличилась на 70%, в группе сравнения СМА 2-го типа — в 2,13 раза ($p < 0,0001$), в основной группе СМА 3-го типа прирост составил 77,77%, в группе сравнения СМА 3-го типа выявлено увеличение количества ПФ в среднем в 4 раза ($p = 0,0072$). Ожидаемо через 5 лет наблюдения в исследуемых группах происходило усиление выраженности ПФ как проявление вторичной миогенной деструкции мышечных волокон. Однако активность ПФ оставалась выше в группах сравнения в сопоставлении с детьми основных групп с разницей в 2,66 раза у детей со СМА 2-го типа ($p < 0,0001$) и в 4,74 раза у обследованных пациентов СМА 3-го типа ($p < 0,0001$) (табл. 3).

Признаки неврогенного поражения, свидетельством которого является увеличение активности ПОВ, указывали на более высокие темпы его развития у детей со СМА 3-го типа: в основной группе этот показатель увеличился в 3,5 раза, в группе сравнения — в 9 раз ($p = 0,0001$). Подобное отмечено и у детей со СМА 2-го типа: в основной группе прирост составил 51,28%, в группе срав-

нения отмечено увеличение ПОВ в 2,91 раза ($p = 0,0002$). Полученные через 2 года характеристики ПОВ указывали на прогрессирование неврогенного поражения, о чем свидетельствовало нарастание интенсификации ПОВ, более представленной у детей СМА 3-го типа: в основной группе этот показатель вырос в 5,75 раза, в группе сравнения — в 2,5 раза ($p < 0,0001$).

У детей со СМА 2-го типа прирост ПОВ был несколько ниже: в основной группе — 74,36%, в группе сравнения — 33,33% ($p = 0,0003$). Через 2 года наблюдалось дальнейшее увеличение активности ПОВ: в основной группе СМА 3-го типа — в 4 раза, в группе сравнения — в 6,5 раза ($p < 0,0001$). В основной группе СМА 2-го типа активность ПОВ выросла на 43,59%, в то же время в группе сравнения — на 50% ($p = 0,0042$). Зафиксированный рост активности ПОВ в основных группах СМА через 3 года от начала заболевания объясняется, с нашей точки зрения, определенной адаптацией к возникающим денервационным процессам, перестройкой и реканализацией структур аксона мотонейрона в ответ на проводимую патогенетическую терапию, что согласуется с литературными данными [13, 17]. Снижение интенсивности ПОВ и ПФ в основных группах СМА следует расценивать как механизм сдерживания миогенного и неврогенного поражения посредством проактивной терапии.

Значительный интерес представляет выявленная этапность снижения амплитуды моторного ответа (М-ответа) как проявление сопутствующей аксонопатической невропатии. В начале исследования значение амплитуды М-ответа в 2,62 раза выше в сравнении с группой СМА 2-го типа ($p < 0,0001$) как признак существенно более выраженных неврогенных нарушений в группе СМА 2-го типа. Через 1 год от начала

Таблица 4. Мониторинг показателей поверхностной и стимуляционной ЭМГ ($M \pm m$)

Table 4. Surface and stimulation electromyography monitoring

Группа (СМА)	Показатель, ед. изм.	$M \pm S$, Исходные данные	$M \pm S$ (%), 1 год	$M \pm S$ (%), 3 года	$M \pm S$ (%), 5 лет	Уровень p
Основная (СМА 2)	Амплитуда М-ответа (мВ)	$0,71 \pm 0,13$	$0,72 \pm 0,11$	$0,49 \pm 0,10$	$0,24 \pm 0,02$	$<0,0001$
Сравнения (СМА 2)		$0,68 \pm 0,14$	$0,43 \pm 0,14$	$0,23 \pm 0,13$	$0,08 \pm 0,01$	$<0,0001$
Основная (СМА 3)		$1,82 \pm 0,12$	$1,73 \pm 0,14$	$1,56 \pm 0,11$	$1,35 \pm 0,02$	$<0,0001$
Сравнения (СМА 3)		$1,66 \pm 0,12$	$0,74 \pm 0,12$	$0,53 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,02$	$<0,0001$
Основная (СМА 2)	Девияция максимальной амплитуды (%)	$52,91 \pm 1,81$	$53,00 \pm 1,58$	$60,56 \pm 1,32$	$71,50 \pm 3,24$	$<0,0001$
Сравнения (СМА 2)		$53,06 \pm 1,88$	$59,09 \pm 1,72$	$68,62 \pm 0,99$	$102,67 \pm 5,59$	$<0,0001$
Основная (СМА 3)		$34,05 \pm 2,12$	$35,25 \pm 1,29$	$48,73 \pm 1,23$	$60,79 \pm 3,37$	$<0,0001$
Сравнения (СМА 3)		$34,07 \pm 2,12$	$51,16 \pm 1,33$	$61,20 \pm 1,26$	$93,95 \pm 5,12$	$<0,0001$
Основная (СМА 2)	Девияция средней частоты (%)	$50,87 \pm 1,94$	$52,91 \pm 1,82$	$62,17 \pm 5,15$	$74,14 \pm 5,20$	$<0,0001$
Сравнения (СМА 2)		$51,03 \pm 1,45$	$59,03 \pm 1,48$	$77,49 \pm 3,94$	$105,78 \pm 9,15$	$<0,0001$
Основная (СМА 3)		$30,57 \pm 1,88$	$34,36 \pm 1,32$	$42,10 \pm 4,77$	$53,41 \pm 5,83$	$<0,0001$
Сравнения (СМА 3)		$31,63 \pm 1,88$	$50,04 \pm 1,67$	$55,39 \pm 5,43$	$99,47 \pm 7,87$	$<0,0001$

исследования в основных группах СМА этот показатель практически не изменился, в то время как в группе сравнения СМА 2-го типа падение амплитуды М-ответа составило 36,9% ($p = 0,0044$), в группе сравнения СМА 3-го типа этот параметр снизился на 55,1% ($p = 0,0002$). Через 2 года в основной группе СМА 2-го типа наметилась тенденция к уменьшению амплитуды М-ответа, которая снизилась на 29,47%, в группе сравнения снижение составило 29,77% ($p = 0,0039$). Меньшая выраженность аксональной дегенерации отмечена в основной группе СМА 3-го типа в виде падения амплитуды М-ответа на 9,41%, у детей в группе сравнения амплитуда снизилась на 14,30% ($p = 0,0004$).

По мере прогрессирования заболевания наблюдалось усиление аксонопатических нарушений у детей со СМА. К концу исследования падение амплитуды у детей основной группы СМА 2-го типа составило 66,01%, в группе сравнения — 88,47% ($p = 0,0008$). Похожую ситуацию наблюдали у детей со СМА 3-го типа: в основной группе снижение этого параметра составило 26,01%, в группе сравнения этот показатель снизился существенно больше — в 3,29 раза ($p < 0,0001$) (табл. 4). Бóльшая сохранность амплитуды М-ответа в основных группах СМА, по нашему мнению, может быть обусловлена проводимой патогенетической терапией, направленной на ключевые звенья аксоплазматического транспорта, и согласуется с литературными данными [10, 14].

Наряду с выявленными неврогенными нарушениями у пациентов исследуемых групп верифицированы миогенные изменения, которые, согласно экспериментальным исследованиям, могут оказывать определенное влияние на течение заболевания [12]. Подтверждением активности развития миогенных нарушений является значительная степень девиации максимальной амплитуды и средней частоты. В частности, это нашло подтверждение при изучении девиации максимальной амплитуды, отражающей прогрессирование заболевания с миогенным триггером. В начале исследования у пациентов группы СМА 2-го типа этот параметр был выше в 1,56 раза в сравнении с группой СМА 3-го типа ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о меньшей выраженности миопатического повреждения в группе СМА 3-го типа. Через 1 год в основных группах степень девиации максимальной амплитуды практически не изменилась, в то время как у детей со СМА 2-го типа в группе сравнения этот показатель вырос на 11,35% ($p = 0,0070$), у пациентов СМА 3-го типа аналогичной группы степень девиации выросла на 50,16% ($p = 0,0212$). Тенденция к су-

щественному разрыву степени девиации максимальной амплитуды сохранилась на протяжении всего исследования: спустя 2 года в основной группе СМА 2-го типа степень девиации выросла на 14,48%, с двукратным приростом данного параметра у детей в группе сравнения ($p = 0,0004$).

За аналогичный период в основной группе СМА 3-го типа девиация максимальной амплитуды выросла на 43,09%, в то время у пациентов группы сравнения на — 79,60% ($p < 0,0001$). К концу 5-летнего наблюдения девиация максимальной амплитуды выросла у пациентов основной группы СМА 2-го типа на 35,14%, с ростом в 2,67 раза в группе сравнения ($p < 0,0001$). В меньшей степени за аналогичный период наблюдали увеличение значений девиации максимальной амплитуды у детей СМА 3-го типа, которое выросло в 2,23 раза в группе сравнения ($p < 0,0001$). Выраженность миопатического повреждения получена и при исследовании девиации средней частоты. В начале заболевания этот показатель у детей со СМА 2-го типа был в 1,66 раза выше в сравнении с группой СМА 3-го типа ($p < 0,0001$), что указывает на более мягкое течение заболевания. Через год от начала исследования отметили увеличение девиации средней частоты в исследуемых группах. Значения этого параметра в основной группе СМА 2-го типа увеличились на 4,01%, в группе сравнения — на 15,68% ($p = 0,0113$). В основной группе СМА 3-го типа этот показатель вырос на 12,38%, в группе сравнения — на 58,23% ($p = 0,0372$).

Проведенная спустя два года оценка девиации средней частоты свидетельствует о неуклонном развитии миопатического процесса. У детей СМА 2-го типа основной группы этот показатель вырос на 18,21%, в группе сравнения исследуемый параметр увеличился в 3,3 раза ($p = 0,0070$). У пациентов основной группы СМА 3-го типа девиация средней частоты увеличилась на 25,34%, в группе сравнения это значение выросло на 16,89% ($p = 0,0279$). За пять лет исследования интенсивность девиации средней частоты существенно выше в группах сравнения СМА 2-го и 3-го типов: в 2,34 раза ($p = 0,002$) и 2,87 раза ($p < 0,0001$) соответственно (табл. 4). Выявленные в процессе исследования статистически значимые различия в исследуемых показателях девиации максимальной амплитуды и средней частоты у детей в основных группах и группах сравнения различных фенотипических вариантов СМА убедительно свидетельствуют об эффективности патогенетической терапии, которая оказывает существенное позитивное влияние на течение и прогноз заболевания [4, 15].

ОБСУЖДЕНИЕ

Достаточно сказать, что в мировой практике за последние десятилетия для этиотропной генной терапии СМА предложено более двух десятков различных соединений. Продолжается ряд клинических испытаний проверки безопасности и переносимости подобного сегмента терапии [13–15]. Но все же предлагаемые современные концепции генной и лекарственной терапии СМА имеют определенные ограничения: целевые показатели не достигнуты в полном объеме, окончательно не доработаны механизмы инфраструктурной организации в этом направлении, что ограничивают полноценность мероприятий в данном сегменте долговременной терапии. В настоящее время преодоление барьеров, стоящих на пути эффективного лечения, заключается в проактивном персонализированном подходе к терапии, основанном на раннем выявлении признаков, оказывающих негативное влияние на течение заболевания. Это имеет первостепенное значение для пациентов, страдающих СМА, так как позволит существенно повлиять на клиническое течение заболевания.

Проведенное исследование является весьма показательным в том плане, что диагноз труднокурабельного заболевания не должен быть поводом в отказе или ограничении объема лечебных мероприятий. Своевременная диагностика, использование современных шкал для оценки двигательных возможностей пациента, всесторонний анализ результатов ЭМГ исследования, применение стратегии персонализированного подхода с включением максимально возможного спектра лечебных мероприятий различной направленности способствуют замедлению темпов прогрессирования СМА с сохранением определенного объема двигательных возможностей и, соответственно, качества жизни данной категории больных детей.

Внимательное изучение топики-этиологического паттерна вторичного миогенного поражения и связанных с ними двигательных нарушений с последующим выходом на комплекс проактивных реабилитационных мероприятий, направленных на разработку наименее задействованных в патологический процесс групп мышц, представляет большое значение для пациентов с точки зрения перспективы изменения клинического течения заболевания, предупреждения и минимизации осложнений, улучшения качества жизни. Использование ЭМГ дает возможность своевременно обнаруживать и проводить динамический мониторинг развития вто-

ричного миогенного и неврогенного поражения, отслеживать степень выраженности нейропатии и направлять терапевтические возможности на сдерживание прогрессирования этих процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинаторный персонализированный клиничко-электромиографический подход к выбору стратегии лечения и оценке эффективности терапии статомоторных нарушений с учетом стадийности заболевания и траектории прогрессирования, активный и систематический мониторинг содействуют патогенетически обоснованному дифференцированному подбору терапии. Динамическое наблюдение за течением СМА с учетом особенностей клинического паттерна, адекватной тактики ведения на различных стадиях заболевания способствует замедлению темпов прогрессирования болезни и развития осложнений, что позитивно сказывается на двигательных возможностях пациентов.

В этой связи важнейшее значение имеет проблема ранней диагностики СМА, что позволяет своевременно определиться со стратегией терапевтических мероприятий, включая современные возможности генной терапии.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все законные представители пациентов, вошедших в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Республиканского клинического центра нейрореабилитации Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (пр. Ильича, д. 80а, г. Донецк, Украина), протокол № 3–9/19 от 13.04.2011 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

All legal representatives of the enrolled patients signed a free written informed consent. The study was approved by the local Committee for Ethics of the Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic (Ilyicha av., 80-a, Donetsk, Ukraine), Protocol No. 3–9/19 of 13 April, 2011.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. *Нервно-мышечные болезни*. 2013; 3: 27–31. DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-3-27-31
2. Ковальчук М.О., Никитин С.С. Изучение нервно-мышечной патологии в России. История и перспективы. *Нервно-мышечные болезни*. 2015; 5(2): 55–58. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-55-58
3. Hamilton G., Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends. Mol. Med.* 2013; 19(1): 40–50. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.11.002
4. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(6): 413–414. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.008
5. Gregoretti C., Ottonello G., Chiarini Testa M.B., Mastella C., Ravà L., Bignamini E., et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*. 2013; 131(5): e1509–1514. DOI: 10.1542/peds.2012-2278
6. Vaidya S., Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual. Life. Res.* 2018; 27(12): 3087–3094. DOI: 10.1007/s11136-018-1945-x
7. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T., Finkel R.S., Sproule D.M., Kang P.B., et al.; Muscle Study Group (MSG); Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR). Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012; 79(18): 1889–1897. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318271f7e4
8. Groenestijn A.C., Kruitwagen-van Reenen E.T., Vissers-Bijl J.M., Berg L.H., Schröder C.D. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes*. 2016; 14(1): 107. DOI: 10.1186/s12955-016-0507-6
9. Ross L.F., Kwon J.M. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews*. 2019; 20(8): e437–e451. DOI: 10.1542/neo.20-8-e437
10. Lorson C.L., Rindt H., Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(R1): R111–118. DOI: 10.1093/hmg/ddq147
11. Serra-Juhe C., Tizzano E.F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur. J. Hum. Genet.* 2019; 27(12): 1774–1782. DOI: 10.1038/s41431-019-0415-4
12. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W.D., Rodino-Klapac L.R., Prior T.W., et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(18): 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198
13. Singh N.N., Lee B.M., DiDonato C.J., Singh R.N. Mechanistic principles of antisense targets for the treatment of spinal muscular atrophy. *Future. Med. Chem.* 2015; 7(13): 1793–1808. DOI: 10.4155/fmc.15.101
14. Finkel R.S., Farwell W. Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(5): 487–488. DOI: 10.1056/NEJMc1715769
15. Darras B.T., Mammàs I.N., Spandidos D.A. Spinal muscular atrophy, pediatric virology and gene therapy: A challenge of modern weakness and hope. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(4): 3671–3672. DOI: 10.3892/etm.2018.5883
16. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J., et al.; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(3): 197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
17. Saffari A., Weiler M., Hoffmann G.F., Ziegler A. Gene therapies for neuromuscular diseases. *Nervenarzt.* 2019; 90(8): 809–816. DOI: 10.1007/s00115-019-0761-z
18. Pulst S.M. Antisense therapies for neurological diseases. *Nervenarzt.* 2019; 90(8): 781–786. DOI: 10.1007/s00115-019-0724-4
19. High K.A., Roncarolo M.G. Gene Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(5): 455–464. DOI: 10.1056/NEJMr1706910

REFERENCES

1. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: Specific features of molecular genetic diagnosis. *Neuromuscular Diseases*. 2013; 3: 27–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-3-27-31
2. Kovalchuk M.O., Nikitin S.S. Research of neuromuscular pathology in Russia. Background and perspectives. *Neuromuscular Diseases*. 2015; 5(2): 55–58 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-55-58
3. Hamilton G., Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends. Mol. Med.* 2013; 19(1): 40–50. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.11.002
4. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(6): 413–414. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.008
5. Gregoretti C., Ottonello G., Chiarini Testa M.B., Mastella C., Ravà L., Bignamini E., et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*. 2013; 131(5): e1509–1514. DOI: 10.1542/peds.2012-2278

6. Vaidya S., Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual. Life. Res.* 2018; 27(12): 3087–3094. DOI: 10.1007/s11136-018-1945-x
7. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T., Finkel R.S., Sproule D.M., Kang P.B., et al.; Muscle Study Group (MSG); Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCr). Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology.* 2012; 79(18): 1889–1897. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318271f7e4
8. Groenestijn A.C., Kruitwagen-van Reenen E.T., Vissers-Meily J.M., Berg L.H., Schröder C.D. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes.* 2016; 14(1): 107. DOI: 10.1186/s12955-016-0507-6
9. Ross L.F., Kwon J.M. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews.* 2019; 20(8): e437–e451. DOI: 10.1542/neo.20-8-e437
10. Lorson C.L., Rindt H., Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(R1): R111–118. DOI: 10.1093/hmg/ddq147
11. Serra-Juhe C., Tizzano E.F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur. J. Hum. Genet.* 2019; 27(12): 1774–1782. DOI: 10.1038/s41431-019-0415-4
12. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W.D., Rodino-Klapac L.R., Prior T.W., et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(18): 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198
13. Singh N.N., Lee B.M., DiDonato C.J., Singh R.N. Mechanistic principles of antisense targets for the treatment of spinal muscular atrophy. *Future. Med. Chem.* 2015; 7(13): 1793–1808. DOI: 10.4155/fmc.15.101
14. Finkel R.S., Farwell W. Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(5): 487–488. DOI: 10.1056/NEJMc1715769
15. Darras B.T., Mammas I.N., Spandidos D.A. Spinal muscular atrophy, pediatric virology and gene therapy: A challenge of modern weakness and hope. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(4): 3671–3672. DOI: 10.3892/etm.2018.5883
16. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J., et al.; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(3): 197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
17. Saffari A., Weiler M., Hoffmann G.F., Ziegler A. Gene therapies for neuromuscular diseases. *Nervenarzt.* 2019; 90(8): 809–816. DOI: 10.1007/s00115-019-0761-z.
18. Pulst S.M. Antisense therapies for neurological diseases. *Nervenarzt.* 2019; 90(8): 781–786. DOI: 10.1007/s00115-019-0724-4
19. High K.A., Roncarolo M.G. Gene Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(5): 455–464. DOI: 10.1056/NEJM-ra1706910

ВКЛАД АВТОРОВ

Шаймурзин М.Р.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка методологии.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Луцкий И.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Разработка методологии — разработка методологии.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Shaimurzin M.R.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical and computing methods for data analysis and synthesis.

Lutskiy I.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Methodology development — methodology development.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шаймурзин Марк Рафисович* — кандидат медицинских наук, врач высшей категории по детской неврологии и функциональной диагностике, заведующий дневным стационаром Республиканского клинического центра нейрореабилитации Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; ассистент кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

<https://orcid.org/0000-0003-3770-6851>

Контактная информация: e-mail: mark04031980@mail.ru; тел.: +3 (807)13360673;

пр. Ильича, д. 80а, г. Донецк, 83062, Украина.

Луцкий Игорь Степанович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

<https://orcid.org/0000-0001-6790-6980>

Mark R. Shaimurzin* — Cand. Sci. (Med.), Physician (higher category, paediatric neurology and functional diagnostics), Head of Day Hospital, Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation; Research Assistant, Chair of Paediatric and General Neurology, Faculty of Internship and Postgraduate Education, Donetsk National Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3770-6851>

Corresponding author: e-mail: mark04031980@mail.ru; tel. +380713360673;

av. Ilyicha str., 80-a, Donetsk, 83062, Ukraine

Igor S. Lutskiy — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Paediatric and General Neurology, Faculty of Internship and Postgraduate Education, Donetsk National Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6790-6980>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ В МЕГАПОЛИСЕ

Г. С. Баласанянц^{1,*}, И. А. Божков², Н. Н. Бучкина³, М. Г. Гуткин⁴, А. В. Деревянко⁵,
А. В. Зайцев⁶, И. Н. Новицкая⁷, А. В. Синицын⁸, С. В. Щедрина⁹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 5»
ул. Бестужевская, д. 48, г. Санкт-Петербург, 195067, Россия

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 4»
пр. Ленина, д. 1/5, Колпино, г. Санкт-Петербург, 196653, Россия

⁴ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 14»
пр. Обуховской Обороны, д. 231, г. Санкт-Петербург, 192012, Россия

⁵ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пушкинский противотуберкулезный диспансер»
Октябрьский бульвар, д. 6, г. Пушкин, г. Санкт-Петербург, 196607, Россия

⁶ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 2»
ул. Детская, д. 14, г. Санкт-Петербург, 199026, Россия

⁷ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 17»
ул. Боровая, д. 1, г. Санкт-Петербург, 191119, Россия

⁸ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 16»
ул. Оборонная, д. 33, г. Санкт-Петербург, 198099, Россия

⁹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 11»
пр. М. Тореца, д. 93-б, г. Санкт-Петербург, 194214, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Туберкулез — инфекционное социально значимое заболевание, успех в борьбе с которым определяется не только особенностями течения заболевания, лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза, наличием эффективных лекарств и средств профилактики, но и социальным статусом пациентов. Изучение социальных особенностей больных, проживающих в различных территориях России, имеет важное значение для формирования и реализации качественной и выполнимой программы оказания противотуберкулезной помощи.

Цель исследования — изучение социального портрета больного туберкулезом в мегаполисе на примере Санкт-Петербурга.

Методы. Была разработана анкета, в которой содержалось 40 признаков, характеризующих социальный статус больного туберкулезом. Исследуемая выборка была репре-

зентативной, т.е. анкеты были заполнены на 666 (63,4%) и 704 (65,7%) больных, впервые выявленных в 2017 и 2018 гг.

Результаты. Анализ анкет показал, что внешняя миграция практически не влияла на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Санкт-Петербурге. Внутренние мигранты в 2017 году составили 76 (11,4%), в 2018 году — 96 (13,4%), т.е. основная часть больных впервые выявленным туберкулезом — постоянные жители Санкт-Петербурга. Вклад в заболеваемость туберкулезом лиц без определенного места жительства также был незначительным — 2,4 и 1,9%. Основную часть больных туберкулезом составляли неработающие трудоспособного возраста: в 2017 г. — 236 (35,4%) в 2018 г. — 261 (37,1%) больной. Частота регистрации студентов как лиц молодого возраста, напротив, была наиболее низкой — 2,1 и 2,8% соответственно. Курильщики составляли половину больных — 370 (55,6%) и 368 (52,3%). Каждый пятый больной туберкулезом имел ВИЧ-инфекцию, причем половина из них не получали антиретровирусную терапию. Достоверно увеличивалась частота пациентов с неполным средним образованием и проживающих в общежитии, одновременно уменьшался удельный вес больных с высоким доходом. Более половины пациентов не имели семью на момент выявления туберкулеза, причем более трети никогда не состояли в браке.

Заключение. Таким образом, социальный портрет впервые выявленного больного туберкулезом в мегаполисе характеризуется следующими признаками: это одинокий мужчина в возрасте около 40 лет, постоянный житель мегаполиса, неработающий, трудоспособного возраста, курильщик. Больной проживает в собственной квартире, имеет среднее или среднее специальное образование и низкий или средний доход.

Ключевые слова; туберкулез, больной туберкулезом, социальная характеристика, мегаполис, неработающий трудоспособного возраста

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования Баласанянц Г.С., Божков И.А., Бучкина Н.Н., Гуткин М.Г., Деревянко А.В., Зайцев А.В., Новицкая И.Н., Синицын А.В., Щедрина С.В. Социальный портрет больного туберкулезом в мегаполисе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 94–108. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-94-108>

Поступила 25.05.2020

Принята после доработки 28.08.2020

Опубликована 20.12.2020

SOCIAL PROFILE OF TUBERCULOSIS IN URBAN AREA

Goar S. Balasaniantc^{1,*}, Igor A. Bozhkov², Nadezhda N. Buchkina³,
Michail G. Gutkin⁴, Aleksey V. Derevyanko⁵, Andrey V. Zaitsev⁶,
Irina N. Novizkya⁷, Aleksandr V. Sinizyn⁸, Svetlana V. Shchedrina⁹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy,
Akademika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russia

² Anti-tuberculosis Dispensary No. 5,
Bestuzhevskaya str., 48, St. Petersburg, 195067, Russia

³ Anti-tuberculosis Dispensary No. 4,
Lenina av., 1/5, Kolpino, St. Petersburg, 196653, Russia

⁴ Anti-tuberculosis Dispensary No. 14,
Obukhovskoy Oborony av., 231, St. Petersburg, 192012, Russia

⁵ Pushkin Anti-tuberculosis Dispensary,
Oktyabrskiy blvd., 6, Pushkin, St. Petersburg, 196607, Russia

⁶ Anti-tuberculosis Dispensary No. 2,
Detskaya str., 14, St. Petersburg, 199026, Russia

⁷ *Anti-tuberculosis Dispensary No. 17,
Borovaya str., 1, St. Petersburg, 191119, Russia*

⁸ *Anti-tuberculosis Dispensary No. 16,
Oboronnaya str., 33, St. Petersburg, 198099, Russia*

⁹ *Anti-tuberculosis Dispensary No. 11,
M. Toreza av., 93B, St. Petersburg, 194214, Russia*

ABSTRACT

Background. Tuberculosis is an infectious socially significant disease. Apart from individual traits of the disease pathology, drug sensitivity and the availability of effective medicine and prevention, an important factor of its control is the patient's social status. Social patient profiling in various locations across the country is vital for developing and deploying a high-quality and feasible tuberculosis care programme.

Objectives. Social profiling of tuberculosis in St. Petersburg as an example of large urban area.

Methods. We developed a questionnaire to assess 40 social parameters of a patient with tuberculosis. The study sample was representative and surveyed 666 (63.4%) and 704 (65.7%) patients with primary diagnosis in 2017 and 2018, respectively.

Results. The survey showed almost no impact of external migration on tuberculosis epidemiology in St. Petersburg. Internal migrants counted 76 (11.4%) in 2017 and 96 (13.4%) in 2018, thus suggesting the majority of primary tuberculosis patients being permanent residents of St. Petersburg. The contribution of individuals with no fixed abode to the incidence rate was also insignificant, 2.4% and 1.9%. Most patients were unemployed people of working age, 236 (35.4%) in 2017, 261 (37.1%) in 2018. Incidence among students as a younger population was lowest, 2.1% and 2.8%. Smokers accounted for half of total patients, 370 (55.6%) and 368 (52.3%). One in five patients carried HIV infection, with half of them not receiving antiretroviral therapy. Patients with unfinished secondary education and residing in collective dwellings were significantly more frequent, whilst the proportion of persons with high income decreased. Over half of the patients had no family at primary diagnosis, and over a third had never been married.

Conclusion. The social profile of primary tuberculosis in an urban area is as follows: single man, near 40 years old, permanent resident, unemployed, working-age, smoker, resides in private abode, has secondary or secondary vocational education, low to average income.

Keywords: tuberculosis, tuberculosis patient, social status, metropolis, working-age unemployed

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Balasaniants G.S., Bozhkov I.A., Buchkina N.N., Gutkin M.G., Derevyanko A.V., Zaitsev A.V., Novizkya I.N., Sinizyn A.V., Shchedrina S.V. Social profile of tuberculosis in urban area. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(4): 94–108 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-94-108>

Submitted 25.05.2020

Revised 28.08.2020

Published 27.08.2020

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2014 году объявила стратегию ликвидации туберкулеза как массового инфекционного заболевания — «Ликвидировать туберкулез» («ENDTB»): к 2035 году в мире заболеваемость туберкулезом должна снизиться до 10 на 100 тысяч населения, смертность — до 1 на 100 тысяч населения¹.

На пути выполнения поставленных задач при наличии современных диагностических тестов для выявления туберкулеза и лекарственных средств для его лечения важным препятствием остаются сложности формирования приверженности к лечению вследствие социального статуса самих пациентов, их социальной безответственности к себе и окружающим. Это

¹ World Health Organization. The End TB Strategy Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015a. Available: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1

особенно наглядно видно на примере туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ), которую ВОЗ обозначила как «Эбола с крылышками». По данным ВОЗ, расчетное число случаев МЛУ/ШЛУ-ТБ в мире в 2015 году составляло 480 000, выявлено только 132 000 случаев (37,5%), начали лечение 125 000 (26,0% от расчетного числа МЛУ/ШЛУ-ТБ), пролечено эффективно 65 000 (52% из тех, кто начал лечение), т.е. из 480 000 случаев МЛУШЛУ-ТБ прекратили распространять эту очень опасную форму туберкулеза 13,5% пациентов; остальные больные продолжали заражать окружающее население². Если выявление и взятие на лечение — это проблема здравоохранения, то получение эффективных результатов терапии во многом зависит от социального статуса больного, от его приверженности к лечению.

В России успехи борьбы с туберкулезом за последние 10 лет настолько впечатляющие (заболеваемость уменьшилась с 77,2 до 41,2 на 100 тыс. населения, смертность — с 15,4 до 4,9 на 100 тыс. населения), что страна стала одним из передовых отрядов борьбы с инфекцией, тем не менее процесс элиминации туберкулеза пока не завершен [1].

Понятие «социально значимые болезни» появилось в XIX в. в эпоху бурного промышленного развития. В то время высокий уровень заболеваемости социально обусловленными патологиями связывали с тяжелыми условиями труда, неудовлетворительными бытовыми условиями и недоступностью квалифицированной медицинской помощи. К социально значимым заболеваниям относили разные болезни, однако туберкулез и заболевания, передающиеся половым путем, всегда были в этой группе. Социальная значимость туберкулеза подтверждена Постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих»^{3,4}, которое включало туберкулез в оба перечня.

Понимание невозможности решения амбициозной задачи ликвидации инфекции толь-

ко медицинскими мерами стало основанием для того, чтобы в глобальных отчетах ВОЗ последних лет по туберкулезу появился соответствующий раздел, посвященный оценке влияния социальных детерминант на туберкулез. В странах, привносящих наибольший вклад в число больных туберкулезом в мире, оценивают частоту распространения таких признаков, как алкоголизм, курение, голодание (бедность), а также влияние диабета и ВИЧ-инфекции. Данные ВОЗ показывают, что в нашей стране наибольшее негативное влияние на возникновение и распространение инфекции оказывает алкоголизм и курение, несколько меньшее — ВИЧ-инфекция, а влияние голодания, бедности минимально. В Китае и Индии, напротив, наиболее социально отягощающим фактором является бедность, которую регистрируют среди больных туберкулезом. Она встречается в 3–4 раза чаще, чем в России^{5,6}.

Эти данные демонстрируют, что если диагностика и лечение смогут быть унифицированы, то элементы социальной помощи при формировании приверженности к лечению должны выбираться индивидуально, с учетом особенностей страны.

В России туберкулез развивается также в неоднородных популяциях: существуют сельские территории и мегаполисы, территории с высокой и низкой плотностью населения. Это требует подробного изучения социальных особенностей больных для формирования качественной и выполнимой программы оказания противотуберкулезной помощи.

Цель исследования — изучить современный социальный портрет туберкулезного больного в мегаполисе на примере Санкт-Петербурга.

МЕТОДЫ

Большую часть больных туберкулезом, на которую направлены основные усилия противотуберкулезной службы, составляют впервые выявленные пациенты: их своевременное выявление, качественная диагностика и эффективное лечение обеспечивает успех противотуберкулезной программы в территории.

² WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>

³ Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (с изменениями и дополнениями). М.: 2004.

⁴ Постановление Правительства РФ от 13 июля 2012 г. № 710 «О внесении изменения в постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715». М.: 2012.

⁵ Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

⁶ Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Global%20Tuberculosis%20Report%202019.pdf>

Дизайн исследования можно охарактеризовать как ретроспективное перекрестное исследование, включающее сравнение социального статуса впервые выявленных больных туберкулезом в 2017–2018 гг.

Для получения данных была разработана и разослана во все противотуберкулезные диспансеры города анкета, которую было предложено заполнить на всех впервые зарегистрированных в указанные годы пациентов. Анкеты не содержали персональных данных пациентов; они были зашифрованы: в шифр входил номер амбулаторной карты, номер диспансера, из которого была прислана анкета, и год взятия на диспансерный учет. Тем не менее у каждого пациента, включенного в исследование, было получено информированное согласие на обработку данных амбулаторной карты.

Критерием включения в исследование было наличие впервые выявленного туберкулеза, зарегистрированного 2017 и 2018 гг. в Санкт-Петербурге независимо от эпидемических, социальных и клинических характеристик болезни. Критерием исключения стал отказ пациента подписать информированное согласие для участия в исследовании, а также некоторым квазикритерием исключения можно считать нежелание отдельных фтизиатров заполнять анкеты, даже при наличии информированного согласия пациента.

По данным формы № 33 Федерального статистического наблюдения (ФСН), утвержденной приказом Росстата от 31.12.2010 № 483⁷, в 2017 году было зарегистрировано 1050 пациентов, в 2018 году — 1071, всего за два года — 2021 больной.

Разработанная анкета содержала признаки, которые позволяли подробно описать социальный статус больного туберкулезом, включая рекомендованные ВОЗ, всего 40 признаков:

- возраст;
- пол (мужчины/женщины);
- внешние и внутренние мигранты (да/нет);
- лица без определенного места жительства (БОМЖ) (да/нет);
- трудовая занятость и характер трудовой деятельности (безработные трудоспособного возраста, рабочие, служащие, студенты средних специальных и высших учебных заведений, пенсионеры, инвалиды);

- наличие пенитенциарного статуса (да/нет); сроки заключения (менее года/более года);

- наличие вредных привычек (курение, алкоголизм, наркомания) (да/нет);

- наличие ВИЧ-инфекции (наличие болезни, получение антиретровирусной терапии) (да/нет);

- образовательный статус (неполное среднее, среднее, среднее специальное, неполное высшее, высшее образование);

- семейное положение (одинокое, разведенные, проживают в браке, проживают в гражданском браке, проживают с родителями);

- приблизительный доход (низкий — ниже прожиточного минимума, средний — 1–2 прожиточных минимума и высокий — 3 и более прожиточных минимума). Этот признак был наиболее уязвимым, т.к. оценивался субъективно самими пациентами и врачами при посещении очага инфекции;

- жилищные условия (собственная квартира, арендованная квартира, коммунальная квартира, общежитие).

Основным исходом исследования должно было стать формирование социального портрета больных туберкулезом в мегаполисе на основании определения удельного веса каждого признака по годам с выделением наиболее часто встречающихся как основных характеристик социального статуса.

Работа с большими базами первичной информации (объем выборки $n = 1370$ анкет) определила выбор статистических методов, реализация которых стала возможна на основе алгоритмического и программного обеспечения пакетов статистических программ SPSS 12-й версии. В исследовании применяли два типа данных: качественные и количественные показатели. Количественные переменные были представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ). Качественные показатели описаны как частота встречаемости изучаемых признаков в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 8 противотуберкулезных диспансеров были получены заполненные анкеты на 666 (2017 г.) и 704 (2018 г.), всего 1370 пациентов, что составило 67,8% (63,4 и 65,7%) от впервые выявленных в эти годы больных, т.е. выборка была репрезентативна.

⁷ Приказ Росстата от 31.12.2010 № 483 (ред. от 27.12.2016) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения». М.: 2010.

В 2017 году средний возраст больных составил $42,5 \pm 4,3$ года, 420 (63,1%) из впервые заболевших были мужчины. В 2018 году средний возраст практически не изменился — $43,5 \pm 3,7$ года; доля мужчин снизилась до 345 (49,0%), и заболевшие женщины стали преобладать над мужчинами. Всего за два года доля мужского населения составляла 55,8%.

Анализ полученных анкет показал, что внешняя миграция практически не влияла на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Санкт-Петербурге. В 2017 году внешних мигрантов было 5 (0,75%), в 2018 году — 6 (0,85%), всего 11 (0,8%). Однако следует отметить, что внешние мигранты, не имеющие регистрации в Санкт-Петербурге, не ставятся на диспансерный учет. Эти лица при подозрении на туберкулез обследуются, активный туберкулез фиксируется и даже заносится в форму №8 ФСН [2], но такие пациенты подлежат депортации.

Внутренние мигранты, прибывшие в Санкт-Петербург из различных регионов России, лечатся и наблюдаются в противотуберкулезных организациях Санкт-Петербурга. В 2017 году они составили 76 (11,4%), в 2018 году — 96 (13,4%), всего 172 (12,5%) от общего количества впервые выявленных больных туберкулезом. Для объективизации полученных данных результаты анкетирования были сопоставлены с данными официальной статистики (форма № 8 ФСН за 2017 и 2018 гг.), и оказалось, что вклад мигрантов по этой форме также был невелик — 14,5 и 14,0% соответственно.

Санкт-Петербург, как любой мегаполис, очень привлекателен для лиц БОМЖ; в городе на про-

тяжении многих лет работает программа оказания противотуберкулезной помощи этим больным. Исследование показало, что их вклад в заболеваемость туберкулезом был несущественным — 15 (2,4%) и 13 (1,9%) от всех впервые выявленных больных соответственно в 2017 и 2018 гг., всего за два года 28 (2,0%).

Важным показателем в социальной характеристике является трудовой статус. В 2017 году самой большой группой по этому признаку были неработающие трудоспособного возраста — 236 (35,4%), в 2018 году показатель повысился незначительно — 261 (37,1%), всего — 497 (36,3%). Вторая по частоте группа — рабочие, причем, как правило, низко квалифицированные, составили соответственно 193 (30,0%) и 176 (25,0%), всего 369 (26,9%) за исследуемый период. Доля служащих была традиционно стабильна — 15,3% и 13,5%; удельный вес пенсионеров — 12,8% и 14,1%; частота регистрации студентов как лиц молодого возраста была наиболее низкой — 2,1 и 2,8% соответственно в 2017 и 2018 гг. В 2018 году доля инвалидов, в том числе по туберкулезу, оказалась в 1,7 раза больше по сравнению с 2017 годом — 7,5% против 4,4%. (рис. 1).

В 2017 году из 666 впервые выявленных больных 79 (11,9%) имели в анамнезе факт пребывания в местах лишения свободы (МЛС), причем 26 (32,9%) из них находились в заключении менее одного года. В 2018 году из 704 пациентов подобные анамнестические данные имели 109 (15,5%) больных, включая 27 (24,7%) — до одного года. Всего в заключении побывали 188 (13,7%) пациентов.

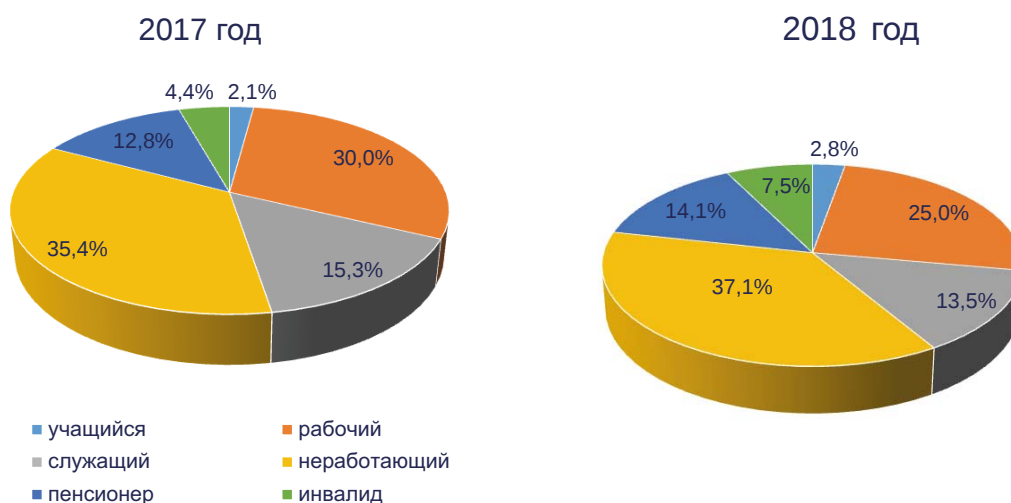


Рис. 1. Распределение впервые выявленных больных по признаку трудовой деятельности (2017 и 2018 гг.).

Fig. 1. Distribution of primary patients by employment (2017 and 2018).

Вредные привычки были зафиксированы среди впервые выявленных пациентов 2017 и 2018 гг. со следующей частотой: курильщики составляли более половины больных: всего за два года 738 (53,9%), в 2017 году — 370 (55,6%) и в 2018 году — 368 (52,3%). Алкоголизмом страдали 141 (21,2%) и 156 (22,2%), наркоманов было 82 (12,3%) и 109 (15,5%) больных соответственно, всего 297 (21,7%) и 191 (13,9%) (рис. 2).

В 2017 году среди впервые выявленных больных туберкулезом 143 (21,5%) имели ВИЧ-инфекцию, в 2018 году — 165 (23,4%), всего — 308 (22,5%), и эта категория больных с сочетанной патологией постепенно вытесняет больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, что имеет свои негативные медицинские и социальные последствия. В анкете помимо самого факта ВИЧ-инфекции был поставлен вопрос о том, получает ли пациент антиретровирусную терапию (АРВТ). Этот вопрос касался не только прогноза

течения туберкулеза, но и был косвенной характеристикой социального статуса пациента. В 2017 году получавших АРВТ больных было 75 (52,4%), в 2018 году — 67 (40,6%) от имевших коморбидную патологию.

При оценке образовательного статуса пациентов оказалось, что большинство из них имели среднее образование (всего 636 (46,4%), в 2017 году — 338 (50,8%), в 2018 г. — 298 (42,3%)) или среднее специальное образование (всего — 415 (30,3%), 2017 году — 201 (30,2%), 2018 г. — 214 (30,4%)). Однако были и пациенты с неполным средним образованием: количество таких больных увеличилось в 2 раза — с 2,9% в 2017 году до 5,8% в 2018 году. Неполное высшее и высшее образование в 2017 году имели соответственно 3,8 и 12,3%, в 2018 году — 3,3 и 18,2% (рис. 3).

Большинство впервые выявленных больных в исследуемые два года имели средний доход —

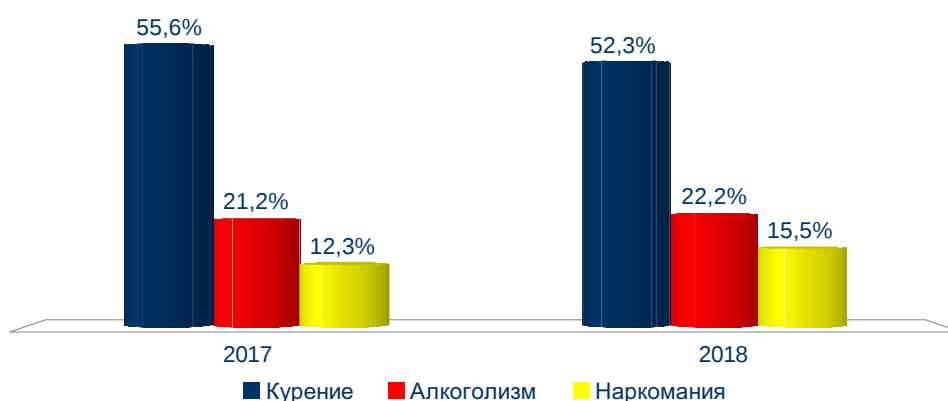


Рис. 2. Распределение впервые выявленных больных по признаку наличия вредных привычек (2017 и 2018 гг.).

Fig. 2. Distribution of primary patients by harmful habits (2017 and 2018).

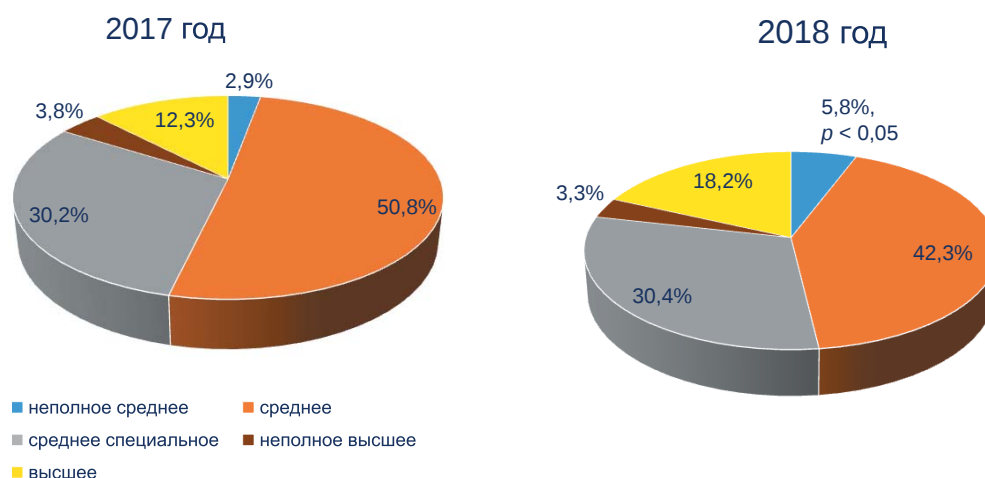


Рис. 3. Распределение впервые выявленных больных по образовательному цензу (2017 и 2018 гг.).

Fig. 3. Distribution of primary patients by educational status (2017 and 2018).

327 (49,1%) и 336 (47,7%), всего — 663 (48,4%). Доля больных с низким доходом немного увеличилась — с 286 (43,1%) в 2017 году до 331 (47,1%) в 2018 году, одновременно уменьшился удельный вес больных с высоким доходом — с 53 (7,9%) до 37 (5,4%). При этом в оба года доля пациентов с относительно высоким доходом была ниже, чем доля низких и средних доходов (рис. 4).

Семейный статус обычно считается малоинформативным для больных туберкулезом, однако наличие семьи предполагает большую социальную ответственность по отношению к своему здоровью; такие пациенты чаще имеют настоятельное желание выздороветь, чтобы вернуться к нормальной трудовой деятельности и семье.

Большинство больных туберкулезом были одинокими людьми, никогда не вступавшими в брак и не имевшими семью, — всего 471 (34,4%) пациент: в 2017 и 2018 гг. 251 (37,7%) и 220 (31,2%) соответственно. 62 (8,8%) в 2017 году и 89 (11,0%) в 2018 году были разведены

на момент выявления туберкулеза. В официальном браке состояли 187 (28,1%) и 190 (27,0%), гражданском — 107 (16,1%) и 128 (18,2%). Всего брачные отношения на момент обнаружения туберкулеза имели меньше половины пациентов — 612 (44,7%) остальные не имели семьи. 64 (9,3%) и 87 (12,6%) пациентов (всего 151 — 11,0%), несмотря на зрелый возраст, проживали с родителями (рис. 5).

Большинство пациентов, у которых туберкулез был диагностирован впервые в 2017 и 2018 годах, жили в собственных квартирах — 506 (76,0%) и 492 (70,0%) соответственно, всего — 998 (72,8%). Арендованное жилье имели по 91 больному — 13,7 и 12,9% соответственно. В коммунальных квартирах, создавая серьезные очаги эпидемической напряженности, проживали 57 (8,5%) больных в 2017 году и 89 (12,7%) — в 2018 году. За год в 2,4 раза увеличилась доля проживающих в общежитии, с 12 (1,8%) до 31 (4,4%), и это не внутренние мигранты, доля которых стабильна, что является еще одним косвенным признаком социальной неустроенности больных. В целом сложные бы-

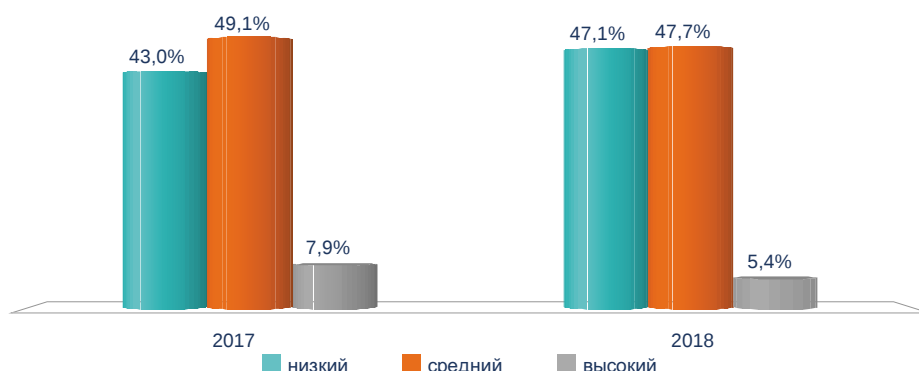


Рис. 4. Распределение впервые выявленных больных по уровню доходов (2017 и 2018 гг.).
Fig. 4. Distribution of primary patients by income (2017 and 2018).

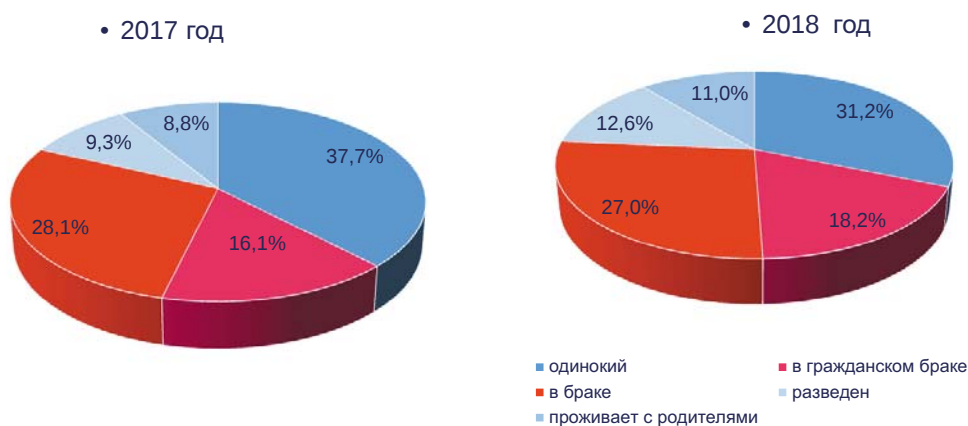


Рис. 5. Распределение впервые выявленных больных по семейному статусу (2017 и 2018 гг.).
Fig. 5. Distribution of primary patients by family status (2017 and 2018).

товые условия (коммунальные квартиры, общежития) были зафиксированы 189 (13,8%) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило описать социальный портрет больного туберкулезом в мегаполисе: это одинокий мужчина старше 40 лет, постоянный житель мегаполиса, неработающий трудоспособного возраста, курильщик. Больной проживает в собственной квартире, имеет среднее или среднее специальное образование, а также низкий или средний заработок.

Безусловно, по данным за два года сложно делать далеко идущие прогнозы, тем не менее проглядываются определенные тенденции современного периода развития эпидемического процесса по туберкулезу в городе.

Туберкулез традиционно характеризуется как заболевание преимущественно молодого мужского населения; это отмечалось в публикациях прошлого периода [3]. Однако наше исследование показало «постарение» пациентов. Стабильно низкий уровень заболевания среди студентов также соответствует общей тенденции на смещение возраста больных туберкулезом от молодых в старшие возрастные группы.

В нашем исследовании в 2018 году впервые за многие годы отмечено значимое увеличение удельного веса женщин. В публикациях отдельных авторов представлены аналогичные данные по полу пациентов [3, 4]. В то же время Т.А. Колпакова и соавт. (2017) [5], описывающие социальный статус больных туберкулезом в Новосибирской области с высокими показателями смертности и заболеваемости по туберкулезу, подчеркивают преобладание мужского населения (72,2%). Исследование социального статуса больных туберкулезом в другом крупном городе — Кишиневе с более неблагоприятными эпидемическими показателями, чем в Санкт-Петербурге, также показывает, что туберкулезом болеют в основном молодые мужчины [6].

Таким образом, можно предположить, что повышение удельного веса женщин и сдвиг возраста в более старшие группы обнаруживают определенные положительные тенденции в снижении напряженности эпидемической ситуации по туберкулезу в Санкт-Петербурге.

Важной особенностью современной эпидемической обстановки является тот факт, что основная часть больных впервые выявленным туберкулезом — это не мигранты, а постоянные жители Санкт-Петербурга. Этот признак имеет определенные ограничения, так как учитываются

только внутренние мигранты. Тем не менее наши результаты сопоставимы с данными по Калужской области, в которой после Москвы и Санкт-Петербурга ежегодно регистрируют наибольшее количество мигрантов, больных туберкулезом. Как показывают исследования И.С. Лапшиной и соавт. (2018) [7], при крайне низком числе заболевших туберкулезом среди мигрантов (0,2–0,3% от всех мигрантов) доля мигрантов в общей структуре впервые выявленного туберкулеза составляет около 20%.

На протяжении многих лет основная часть больных туберкулезом представлена неработающими трудоспособного возраста. В нашем исследовании это около трети от всех впервые выявленных больных, и по этому признаку все исследователи единодушны в том, что неработающие — основная категория больных туберкулезом. Так, в исследовании Д.В. Алказ и соавт. (2018) [8], выполненном в тот же временной отрезок в Санкт-Петербурге, среди еще более социально сложной категории пациентов, направляемых на хирургическое лечение по поводу туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, доля неработающих составляла 69,5%. На неблагоприятное влияние этого фактора на течение эпидемического процесса при туберкулезе в общероссийском масштабе указывает О.Б. Нечаева (2019) [9].

Проведенное исследование показало, что более половины больных туберкулезом — курильщики, что отражает важность и необходимость проведения антитабачной пропаганды и лечения среди больных туберкулезом, отмеченной в работе М.А. Смирновой в 2017 году (цитируется по О.Л. Марковой и соавт. (2019) [10]). Курение, злоупотребление алкоголем как негативные факторы, влияющие на успех лечения больных туберкулезом, отражены в исследованиях многих авторов [3, 5, 7, 8].

13,7% впервые выявленных больных туберкулезом были из мест лишения свободы. Казалось, доля таких пациентов невелика, однако, по данным Н.Е. Хорошиловой и соавт. (2019) [3], внимание акцентируется на этом социальном факторе: 2/3 этих больных никогда не становятся на диспансерный учет и не получают лечение, распространяя туберкулез среди населения, именно эта категория больных, как правило, не работает и часто страдает алкоголизмом.

Вклад в заболеваемость туберкулезом ВИЧ-инфекции обусловлен различными причинами, в том числе эффективностью работы специализированной службы, однако в настоящее время по всей стране принимаются беспрецедентные

меры по борьбе с ВИЧ-инфекцией. И если позднее выявление все еще остается серьезным препятствием на пути к успеху в борьбе с ВИЧ-инфекцией, то возможность лечения имеется практически везде. Отсутствие АРВТ у больных с сочетанной патологией чаще всего означает не нехватку лекарств и невозможность назначить лечение, а обусловлено поздним выявлением пациентов, когда туберкулез и ВИЧ-инфекция диагностируются одновременно, либо отказом пациента с ВИЧ-инфекцией от лечения. Как отмечено в исследованиях М.А. Смирновой и И.Ф. Копыловой и соавт. (2020) [10, 11], оба этих фактора являются отражением негативных социальных привычек пациентов. В Санкт-Петербурге, по данным В.Б. Мусатова и соавт. (2018) [12], достаточно возможностей для своевременного выявления и лечения ВИЧ-инфекции, и если больной не получает АРВТ, то он либо отказывается от нее, либо терапия отменяется из-за частых срывов лечения, что указывает на низкую приверженность больного к любому виду лечения.

В 2017 году половина больных имели среднее образование, в 2018 году этот показатель значительно снизился — до 30,2% при одновременном росте пациентов с неполным средним образованием, что указывает на усиление факторов социальной дезадаптации среди больных туберкулезом и требует усиления мер поддержки таких пациентов. Влияние этого фактора подчеркивают в своем исследовании Э. Лесник и соавт. (2018) [6].

В последнее время семейный статус как фактор, косвенно отражающий психологическое состояние больных, все чаще рассматривается во фтизиатрии. Так, Д.В. Алказ и соавт. (2018) отмечают [8], что 47,4% больных туберкулезом, которым потребовалось хирургическое лечение, не имели семью. Т.В. Шерстнева и соавт. (2017) [13] указывают на одиночество как важный социальный фактор отрыва от лечения. В нашем исследовании треть пациентов никогда не имели семью, у двух третей семьи не было на момент выявления туберкулеза, что, безусловно, имеет свои негативные психолого-социальные последствия.

Оценка доходов семьи пациента с туберкулезом, как и миграционное влияние, в данном исследовании имеет свои ограничения. Это отмечают и Н.В. Золотова и соавт. (2018) [14] в своей публикации о влиянии социального статуса родителей на заболевание туберкулезом среди детей и подростков. Однако при всей субъективности показателя и эти авторы подчеркивают преобладание родителей с низким доходом.

В нашем исследовании негативные тенденции, обнаруженные при оценке распределения больных по образовательному статусу, повторились и по признаку материальной обеспеченности больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в эпидемическом процессе по туберкулезу в Санкт-Петербурге за последние годы отмечается разноплановая динамика. На основании полученных данных можно сделать определенные выводы.

1. В Санкт-Петербурге имеются определенные положительные тенденции динамики эпидемического процесса по туберкулезу, выражающиеся в смещении возраста впервые выявленных больных туберкулезом в возрастную группу 42–43 лет. Эта тенденция косвенно подтверждается крайне низким вкладом студентов средних специальных и высших учебных заведений (2,5%).

2. Наиболее социально уязвимой группой остаются неработающие лица трудоспособного возраста. Это более чем каждый третий впервые выявленный больной, что указывает на необходимость совместных усилий здравоохранения и социальных служб.

3. Более половины пациентов — курильщики, каждый пятый страдает алкоголизмом, что требует усиления антитабачной пропаганды и наркологической поддержки.

4. В Санкт-Петербурге достаточно высокий удельный вес пациентов, страдающих туберкулезом, с высшим образованием (12,3–18,2%). Тем не менее в 2017–2018 гг. отмечался двукратный рост пациентов с низким образовательным цензом.

5. Каждый третий пациент, впервые заболевший туберкулезом, в возрасте 42–43 лет — одинок и никогда не имел семью, что отражает сложности в социализации таких пациентов.

Все это свидетельствует том, что туберкулезная инфекция постепенно все больше «уходит» в социально дезадаптированную часть населения Санкт-Петербурга. При составлении программ оказания противотуберкулезной помощи эти особенности динамики социального статуса необходимо учитывать, т.к. без их учета эффективность противотуберкулезных программ снижается.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного военного образо-

вательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, Россия), протокол № 24 от 24 марта 2020 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Feder-

ation (Akademika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, Russia), Protocol No. 24 of 24 March 2020.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(11): 5–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
2. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(11): 7–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
3. Хорошилова Н.Е., Лушникова А.В., Николаев В.А., Мартышова О.С. Исторические аспекты приверженности к лечению больных туберкулезом. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 1: 15. DOI: 10.17513/spno.28477
4. Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А., Нарышкина С.Л., Кожевникова Е.В., Хомяков В.Т. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (2): 46–49. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-2-46-49
5. Колпакова Т.А., Пушкарева Е.Ю. Медико-социальные факторы неблагоприятного течения с сочетанной инфекцией туберкулез и ВИЧ-инфекция в Новосибирской области и г. Новосибирске. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(12): 35–38. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-35-38
6. Лесник Э., Нигуляну А., Малик А., Яворский К. Характеристика больных, заболевших туберкулезом, в г. Кишинэу в 2015 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(7): 46–49. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-46-49
7. Лапшина И.С., Марапов Д.И., Костромцов С.В., Мякишева Т.В., Салихов Б.У. Вклад трудовой миграции в эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(11): 45–51. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-45-51
8. Алказ Д.В., Басек Т.С., Джамshedов Д.Ш., Елькин А.В. Влияние медико-социальных факторов на исход хирургического лечения туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных больных. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(2): 11–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-11-15
9. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(11): 7–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
10. Маркова О.Л., Кирьянова М.Н., Иванова Е.В., Зарицкая Е.В. Пути минимизации негативного влияния табачного аэрозоля при пассивном курении. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(6): 682–687. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-6-682-687
11. Копылова И.Ф., Кобелева Г.В., Примкулова М.В. Медико-социальные характеристики умерших в 2017–2018 гг. в стационаре больных туберкулезом (по данным Кемеровской области). *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98(2): 15–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-2-15-19
12. Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Чайка Н.А., Келли Д., Амирьянц Ю.А. Основные причины и современные методы коррекции низкой приверженности к антиретровирусной терапии у трудных пациентов. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018; 10(4): 37–56. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-37-56
13. Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А., Шерстнев С.В., Цветков А.И. Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности к лечению больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(1): 34–41. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41
14. Золотова Н.В., Ахтямова А.А., Овсянкина Е.С., Петракова И.Ю., Хитева А.Ю. Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(10): 23–29. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-23-29

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(11): 5–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
2. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(11): 7–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
3. Khoroshilova N.E., Lushnikova A.V., Nikolaev V.A., Martysheva O.S. Historical aspects of commitment to the treatment of patients with tuberculosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 1: 15 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17513/spno.28477
4. Osadchiy A.V., Kulchavenya E.V., Reikhrud T.A., Naryshkina S.L., Kozhevnikov E.V., Khomyakov V.T. Sociodemographic characteristics of patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015; (2): 46–49 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-2-46-49
5. Kolpakova T.A., Pushkaryova E.Y. Medical and social unfavorable factors in those with TB/HIV co-infection in Novosibirsk region and the city of Novosibirsk. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(12): 35–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-35-38
6. Lesnik E., Nigulyanu A., Malik A., Yavosrkiy K. Characteristics of the patients who developed tuberculosis in Chisinau in 2015. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(7): 46–49 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-46-49
7. Lapshina I.S., Marapov D.I., Kostromtsov S.V., Myakisheva T.V., Salikhov B.U. Impact of labor migration on tuberculosis situation in the Kaluga Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(11): 45–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-45-51
8. Alkaz D.V., Basek T.S., Dzhamshedov D.S., Elkin A.V. Impact of medical and social factors on surgical outcomes of pulmonary tuberculosis in HIV positive patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(2): 11–15 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-11-15
9. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(11): 7–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
10. Markova O.L., Kiryanova M.N., Ivanova E.V., Zaritskaya E.V. Ways for minimizing the negative effect of tobacco aerosol components during passive smoking. *Hygiene and Sanitation*. 2019; 98(6): 682–687 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47470/0016-9900-2019-98-6-682-687
11. Kopylova I.F., Kobeleva G.V., Primkulova M.V. Medical and social characteristics of tuberculosis patients who died in in-patient units in 2017–2018 (based on data from Kemerovo Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(2): 15–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-2-15-19
12. Musatov V.B., Yakovlev A.A., Chaika N.A., Kelly J., Amirhanyan Y.A. Main reasons and current methods of correction of poor adherence to antiretroviral treatment in difficult patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018; 10(4): 37–56 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-37-56
13. Sherstneva T.V., Skornyakov S.N., Podgaeva V.A., Sherstnev S.V., Tsvetkov A.I. Multidisciplinary approach to supporting treatment compliance in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(1): 34–41 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41
14. Zolotova N.V., Akhtyamova A.A., Ovsyankina E.S., Petrakova I.Y., Khiteva A.Y. Social features of the families of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(10): 23–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-23-29

ВКЛАД АВТОРОВ

Баласанянц Г.С.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Божков И.А.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Статистическая обработка результатов исследования.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Бучкина Н.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Визуализация данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Гуткин М.Г.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Деревянко А.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Зайцев А.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Новицкая И.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Синицын А.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Щедрина С.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Balasaniantc G.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Bozhkov I.A.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Resource support of research — provision of materials for research.

Statistical processing of results.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Buchkina N.N.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Resource support of research — provision of materials for research.

Data visualisation.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Gutkin M.G.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Resource support of research — provision of materials for research.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Derevyanko A.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Resource support of research — provision of materials for research.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Zaitsev A.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Resource support of research — provision of materials for research.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Novizkya I.N.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Resource support of research — provision of materials for research.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Sinizyn A.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Resource support of research — provision of materials for research.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Shchedrina S.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Resource support of research — provision of materials for research.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Баласанянц Гоар Сисаковна* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>

Контактная информация: e-mail: balasanjanz@mail.ru; тел.: +7 (812) 514-14-08, +7 (911) 294-05-79;

пр. Мориса Тореза, д. 93, г. Санкт-Петербург, 194214, Россия.

Божков Игорь Александрович — доктор медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 5».

<https://orcid.org/0000-0001-5586-9633>

Бучкина Надежда Николаевна — главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 4».

<https://orcid.org/0000-0002-3001-0467>

Гуткин Михаил Григорьевич — главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 14».

<https://orcid.org/0000-0002-8384-9346>

Goar S. Balasaniantc* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Phthisiology, S.M. Kirov Military Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>

Contact information: e-mail: balasanjanz@mail.ru; tel.: +7 (812)514-14-08, +7 (911) 294-05-79;

M. Toresa ave. 93, 194214, Saint-Petersburg, Russia.

Igor A. Bozhkov — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Anti-tuberculosis Dispensary No. 5.

<https://orcid.org/0000-0001-5586-9633>

Nadezhda N. Buchkina — Chief Physician, Anti-tuberculosis Dispensary No. 4.

<https://orcid.org/0000-0002-3001-0467>

Michail G. Gutkin — Chief Physician, Anti-tuberculosis Dispensary No. 14.

<https://orcid.org/0000-0002-8384-9346>

Деревянко Алексей Валерьевич — заведующий амбулаторно-поликлиническим отделом Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пушкинский противотуберкулезный диспансер».

<https://orcid.org/0000-0002-7855-6610>

Зайцев Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 2».

<https://orcid.org/0000-0002-8399-9969>

Новицкая Ирина Николаевна — кандидат медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 17».

<https://orcid.org/0000-0002-8488-7686>

Синицын Александр Валерьевич — кандидат медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 16».

<https://orcid.org/0000-0002-3323-3121>

Щедрина Светлана Валентиновна — главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 11».

<https://orcid.org/0000-0002-3938-780X>

Aleksey V. Derevyanko — Head of the Outpatient Care Unit, Pushkin Anti-tuberculosis Dispensary.

<https://orcid.org/0000-0002-7855-6610>

Andrey V. Zaitsev — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Anti-tuberculosis Dispensary No. 2.

<https://orcid.org/0000-0002-8399-9969>

Irina N. Novizkya — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Anti-tuberculosis Dispensary No. 17.

<https://orcid.org/0000-0002-8488-7686>

Aleksandr V. Sinizyn — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Anti-tuberculosis Dispensary No. 16.

<https://orcid.org/0000-0002-3323-3121>

Svetlana V. Shchedrina — Chief Physician, Anti-tuberculosis Dispensary No. 11.

<https://orcid.org/0000-0002-3938-780X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ШКОЛЬНИКОВ г. КРАСНОДАРА

Н. В. Заболотских^{1,*}, Е. Ю. Выродова¹, А. О. Дорошева¹, М. А. Семерджян¹,
Н. Э. Симонян¹, М. В. Шамаева¹, А. Р. Артюшкова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Муниципальное бюджетное общеобразовательное учреждение муниципального образования
города Краснодар «Гимназия № 82 имени 30-й Иркутской дивизии»
ул. 30-й Иркутской дивизии, д. 1, г. Краснодар, 350080, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Психическое и физическое здоровье школьника напрямую связано с эмоциональной безопасностью образовательной среды, которая в последнее время приобретает новые формы. Внедрение в практику образования дистанционного обучения, инновационных компьютерных технологий не может не оказывать влияния на психоэмоциональное состояние учащихся.

Цель исследования — изучить психоэмоциональное состояние младших (9–11 лет) и старших (12–17 лет) школьников города Краснодара при дистанционной форме обучения в зависимости от типа образовательного учреждения (школа-гимназия, средняя общеобразовательная школа), пола и возраста.

Методы. В исследовании принял участие 341 школьник средних общеобразовательных школ (СОШ) и 429 учащихся школ-гимназий младших (9–11 лет) и старших (12–17 лет) возрастных групп города Краснодара. Для оценки психоэмоционального состояния использованы шкала самооценки и тревоги Спилберга — Ханина (STAI) и опросник WHO5 — Индекс общего самочувствия. Для выявления связи психоэмоциональных нарушений с социально-демографическими факторами применена специализированная анкета (СА), включающая в себя демографические и социальные вопросы. Опросники и анкеты заполнялись учащимися дважды — во время очного посещения школьниками учебных заведений и через 2 месяца, в конце периода дистанционного обучения.

Результаты. У 83,9% учащихся школ-гимназий и у 85,3% школьников СОШ превалировал умеренный и высокий уровень личностной тревожности при низком уровне реактивной тревоги. Уровень тревожности и показатели индекса общего самочувствия (WHO5) практически не зависели от типа школы и возрастной группы, но зависели от гендерных факторов — умеренная личностная тревожность превалирует у мальчиков, высокая — у девочек. Выявлено, что во время дистанционного обучения у всех школьников увеличилось время, проведенное за компьютером и смартфоном.

Заключение. Выявлено отсутствие негативного влияния кратковременного дистанционного обучения на психоэмоциональное состояние школьников города Краснодара. Данный результат может быть связан с тем, что во время дистанционного обучения, находясь дома, школьники испытывают меньшее эмоциональное напряжение, имея возможность самостоятельно распоряжаться своим временем и находиться в комфортной

для себя обстановке. О том, как в перспективе это может сказаться на психическом развитии, социальных навыках и познавательных потребностях школьников, сейчас прогнозировать сложно.

Ключевые слова: младшие школьники, старшие школьники, средняя общеобразовательная школа, школа-гимназия, психоэмоциональное состояние, дистанционное обучение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Заболотских Н.В., Выродова Е.Ю., Дорошева А.О., Семерджян М.А., Симонян Н.Э., Шамаева М.В., Артюшкова А.Р. Влияние дистанционного обучения на психоэмоциональное состояние школьников г. Краснодара *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 109–122. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-109-122>

Поступила 09.09.2020

Принята после доработки 19.10.2020

Опубликована 20.12.2020

IMPACT OF DISTANCE LEARNING ON PSYCHO-EMOTIONAL STATE IN SCHOOLCHILDREN IN KRASNODAR

Natal'ya V. Zabolotskikh^{1,*}, Ekaterina Y. Vyrodova¹, Angelica O. Dorosheva¹, Mari'ya A. Semerdzhian¹, Nadezhda E. Simonian¹, Mari'ya V. Shamaeva¹, Anastasi'ya R. Artyushkova²

¹ *Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Krasnodar Gymnasium No. 82 "Imeni Tridtsatoy Irkutskoy Divisii", Tridtsatoy Irkutskoy Divisii str., 1, Krasnodar, 350080, Russia*

ABSTRACT

Background. Mental and physical health of students is directly linked to the emotional safety of educational environment and its recent transformation. Adoption of distance learning and IT innovations in educational practice influences students' psycho-emotional state.

Objectives. Assessment of the psycho-emotional state of junior (9–11 years old) and older (12–17 years old) schoolchildren in Krasnodar at distance learning with respect to type of the educational institution (gymnasium, general secondary school), gender and age.

Methods. The study surveyed a total of 341 students of secondary school and 429 students of gymnasium belonging to the junior (9–11 years) and middle (12–17 years) age cohorts in Krasnodar. The Spielberg-Khanin State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and WHO-5 well-being index questionnaire were used to assess the psycho-emotional status. A specialised questionnaire (SQ) for demographic and social assessment was used to identify the link between psycho-emotional disorders and socio-demographic factors. The questionnaires were self-filled twice, during personal school attendance and two months after the distance learning period.

Results. Moderate and high personal anxiety with low STAI alert prevailed in 83.9% of gymnasium and 85.3% of secondary school students. The anxiety level and WHO-5 well-being index were almost independent of school type and age but associated with gender: moderate personal anxiety prevailed in boys, and high anxiety — in girls. All students were shown to spend longer time on a computer or smartphone screen during distance learning.

Conclusion. We revealed no negative impact of short-term distance learning on psycho-emotional state in schoolchildren in Krasnodar. This observation may relate to a lower emotional stress at home-based distance learning due to a greater ability for time management in more

comfortable environment. A negative prognosis on mental, cognitive and social skill development in schoolchildren is premature.

Keywords: junior school students, middle school students, general secondary school, gymnasium, psycho-emotional state, distance learning

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: : Zabolotskikh N.V., Vyrodova E.Y., Dorosheva A.O., Semerdzhian, N.E. Simonian M.A., Shamaeva M.V., Artyushkova A.R. Impact of distance learning on psycho-emotional state in schoolchildren in Krasnodar. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 109–122. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-109-122>

Submitted 09.09.2020

Revised 19.10.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Проблема эмоций, психического и физического здоровья человека, эмоциональной безопасности образовательной среды в настоящее время становится все более актуальной [1, 2]. Психоэмоциональные состояния — это особая форма психических состояний человека с преобладанием эмоционального реагирования человека на какое-то действие, ситуацию или реакцию человека. Эмоциональные состояния, возникающие у человека в процессе какой-либо деятельности, оказывают влияние и на его психическое состояние, и на общее состояние организма, и на его поведение в той или иной ситуации [3, 4]. Эмоционально безопасная образовательная среда должна обеспечить максимизацию положительных эмоций и минимизацию отрицательных [5]. Подлинные эмоции опасны именно тем, что меняется физиология организма, и это может иметь отсроченное воздействие. [6, 7]. Страхи подростка могут превратиться в психосоматические расстройства взрослого человека. Все это делает проблему оптимизации психоэмоциональных состояний школьников очень актуальной.

Дистанционное обучение — это способ обучения на расстоянии, при котором преподаватель и обучаемые физически находятся в различных местах. Ключевое отличие дистанционного образования от традиционного заключается в том, что в нем используются инновационные компьютерные технологии, которые, в свою очередь, не могут не оказывать влияния на психоэмоциональное состояние учащихся [8]. Для дистанционного обучения необходима жесткая самодисциплина, а его результат напрямую зависит от самостоятельности и сознательности учащегося. Это требует от школьника значительного самоконтроля, в том числе и умения контролировать свое эмоциональное состояние [9]. Есть данные, указывающие на позитивные стороны

дистанционного обучения: обучение в индивидуальном темпе, свобода и гибкость управления временем, доступность для всех, социальное равноправие, низкое эмоциональное напряжение [10]. Работы, посвященные изучению психоэмоционального статуса детей и подростков во время дистанционного обучения, представлены единичными публикациями. Актуальность изучения влияния дистанционного обучения на психоэмоциональное состояние школьников основана на том, что эмоции определяют качество жизни любого человека, в том числе и школьника. Психоэмоциональное состояние школьника не может не сказываться на способности усваивать новый материал, влияет на общее самочувствие, качество сна и в целом на здоровье школьника.

Цель исследования — изучить психоэмоциональное состояние младших (9–11 лет) и старших (12–17 лет) школьников города Краснодара при дистанционной форме обучения в зависимости от типа образовательного учреждения (школа-гимназия, общеобразовательная средняя школа), пола и возраста.

МЕТОДЫ

В нерандомизированном контролируемом исследовании принял участие 341 школьник общеобразовательных средних школ (муниципальное автономное общеобразовательное учреждение муниципального образования города Краснодар «Средняя общеобразовательная школа № 93 им. Кронида Обойщикова» [МАОУ МО СОШ № 93], Муниципальное бюджетное общеобразовательное учреждение муниципального образования города Краснодар «Средняя общеобразовательная школа № 49 им. Героя Советского Союза Михаила Вишневого» [МАОУ МО СОШ № 49]) и 429 учащихся гимназии (муниципальное бюджетное общеобразовательное учреждение муниципального образования города Краснодар «Гимназия № 82 имени 30-й

Иркутской дивизии» [МБОУ гимназия № 82]) младших (9–11 лет) и старших (12–17 лет) возрастных групп.

Для оценки психоэмоционального состояния использованы шкала самооценки и тревоги Спилберга — Ханина (STAI) и опросник WHO5 — Индекс общего (хорошего) самочувствия.

Для выявления связи психоэмоциональных нарушений с социально-демографическими факторами применена специализированная анкета (СА), которая включала демографические и социальные (состав семьи, экономические, бытовые, школьные проблемы, антропометрические данные, посещение кружков (музыкальных, танцевальных, художественных), посещение спортивных секций, успеваемость в школе, продолжительность сна, расстройства сна, количество времени, проводимого за занятиями за компьютером, за просмотром телевизионных программ, за компьютерными играми и использованием другими гаджетами, регулярность приема пищи, особенности питания и т. п.) вопросы.

Опросники и анкеты заполнялись учащимися в режиме онлайн дважды — во время очного посещения школьниками учебных заведений (январь–февраль 2020 г.) и в конце периода дистанционного обучения (май 2020 г.). В сложившейся в настоящее время ситуации в связи с карантинном из-за COVID-19 школьники города Краснодара находились на дистанционном обучении в течение 1,5–2-х месяцев.

В исследование включены школьники, которые при участии их законных представителей дали согласие на анкетирование.

Критериями исключения были некорректное заполнение ответов на вопросы в анкете, отказ от участия в исследовании. После проверки полноты и качества заполнения опросников и анкет были исключены из исследования 113 анкет и опросников, 674 школьника отказались от проводимого анкетирования. Итоговый объем выборки составил 770 школьников города Краснодара.

На всех участников исследования заполнялась электронная карта комплексной оценки, в которую вносили паспортную часть, данные шкал и опросников — всего 74 показателя.

Статистический анализ проводился с помощью программ «Microsoft Excel for Windows 10», «Statistika 13». В работе использовали методы описательной вариационной статистики, основанные на определении средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения, средней арифметической ошибки (m), критерия

Стьюдента. Применялся критерий Мак-Немара, данные сравнивались с помощью критерия χ^2 . Пирсона. Достоверными принимались значения $\chi^2 > 3,845$ ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По Шкале тревоги Спилберга — Ханина (STAI) в период очного посещения общеобразовательных учреждений (до введения карантина) всего опрошено 770 школьников города Краснодара. Из них обучающихся в школе-гимназии — 429 человек, в общеобразовательной школе — 341 школьник. Младшая возрастная группа (9–11 лет) составила 279 школьников, старшая возрастная группа (12–17 лет) — 491 школьник, из них 453 мальчика и 317 девочек. У большинства школьников в период очного посещения общеобразовательных учреждений был выявлен низкий уровень реактивной тревожности (у 83,9% опрошенных учащихся гимназии и у 85,3% школьников СОШ). Умеренная реактивная тревожность выявлена у 14,9% школьников гимназии и у 13,5% школьников СОШ, высокий уровень реактивной тревожности — 1,2 и 1,2% соответственно. Уровень реактивной тревожности не зависел от типа школы (школа-гимназия или СОШ).

Уровень личностной тревожности также практически не отличался от типа школы, при этом у большинства школьников выявлена умеренная личностная тревожность — у 59,0% обучающихся в гимназии и у 60,7% школьников СОШ. Высокий уровень личностной тревоги выявлен у 33,3% школьников гимназии и у 33,7% школьников СОШ, низкий уровень личностной тревоги — у 7,7 и 5,6% соответственно.

Уровень реактивной тревожности у школьников разных возрастных групп достоверно не отличался: 87,8% опрошенных школьников младшего возраста и 82,7% старших школьников имели низкий уровень реактивной тревожности, у 11,8% детей младшего возраста и у 15,7% детей старшего возраста наблюдался умеренный уровень реактивной тревожности, и у 0,4% младших школьников и 1,6% старших школьников был выявлен высокий уровень реактивной тревожности. Уровень личностной тревожности также практически не отличался у школьников двух возрастных групп, при этом большее количество опрошенных имели умеренный уровень личностной тревожности: 62,4% школьников младшего возраста и 58,2% школьников старшего возраста. Высокий уровень личностной тревожности был выявлен у 32,6% опрошенных лиц младшего возраста и 34,0% опрошенных лиц старшего возраста. Низкий уровень личностной тревожности

выявлен у 5,0% опрошенных школьников младшего возраста и у 7,7% опрошенных учащихся старшего возраста.

Реактивная тревожность низкого уровня выявлена у 80,1% девочек и 90,9% мальчиков, средний уровень реактивной тревожности — у 18,1 и 8,8%, высокий уровень реактивной тревожности — у 1,8 и 0,3% соответственно. Умеренная личностная тревожность выявлена у 51,7% девочек и 71,3% мальчиков, высокая — у 40,6 и 23,3%, низкая — у 7,75 и 5,4% соответственно.

По шкале STAI в конце периода дистанционного обучения опрошено 509 школьников. Из них обучающихся в школе-гимназии — 334 человека, в общеобразовательной средней школе — 175 человек. Младшая возрастная группа (9–11 лет) составила 169 учащихся, старшая возрастная группа (12–17 лет) — 340 школьников. В рассмотренных возрастных группах опрошено 210 мальчиков и 299 девочек.

Низкий уровень реактивной тревожности выявлен у 86,0% обучающихся в гимназии и у 81,0% школьников общеобразовательной средней школы. Умеренная реактивная тревожность выявлена у 13,0% школьников гимназии и у 18,0% школьников СОШ, высокий уровень реактивной тревожности — у 1,0 и 1,0% соответственно. Уровень личностной тревожности также практически не отличался от типа школы, при этом у большинства школьников выявлена умеренная личностная тревожность: у 59,0% обучающихся в гимназии и у 58,0% школьников СОШ. Высокий уровень личностной тревожности выявлен у 41,0% школьников гимназии и у 42,0% школьников СОШ. Низкий уровень личностной тревоги не выявлен.

Уровень реактивной тревожности у школьников разных возрастных групп достоверно не отличался: 83,0% опрошенных школьников младшего возраста и 84,0% старших школьников имели низкий уровень реактивной тревожности. У 15,0% учащихся младшего возраста и у 14,0% школьников старшего возраста наблюдался умеренный уровень реактивной тревожности, и у 1,0% младших школьников и 1,0% старших школьников был выявлен высокий уровень реактивной тревожности. Умеренный уровень личностной тревожности наблюдался у 55,0% школьников младшего возраста и у 61,0% школьников старшего возраста; высокий уровень личностной тревожности выявлен у 45,0% опрошенных школьников младшего возраста и у 39,0% учащихся старшего возраста. Низкий уровень личностной тревожности не выявлен. Реактивная

тревожность низкого уровня выявлена у 79,0% девочек и 92,0% мальчиков, средний уровень реактивной тревожности — у 19,0 и 8,0% и высокий уровень реактивной тревожности — у 2,0 и 0% соответственно. Умеренная личностная тревожность выявлена у 53,0% девочек и 67,0% мальчиков, высокая — у 47,0 и 33,0% соответственно (табл. 1, 2).

По результатам анализа WHO5 не найдено достоверных различий в отношении типа школы — гимназии и общеобразовательной. У большинства школьников выявлен наилучший показатель: у 63% обучающихся в гимназии и у 60% школьников общеобразовательных школ. Средний показатель выявлен у 34% школьников гимназий и у 37% школьников СОШ, низкий — по 3% в обоих типах школ соответственно. Данный показатель отражает субъективное ощущение самочувствия и качества жизни опрошенных и может служить скрининговым методом диагностики депрессии. Индекс общего самочувствия WHO5 у школьников разных возрастных групп отличался: наилучший показатель выявлен у 70% опрошенных младшего возраста и у 54% старших школьников, средний показатель — у 29% школьников младшего возраста и у 41% учащихся старшего возраста, низкий показатель выявлен у 1% младших и 5% старших школьников. В зависимости от пола опрошенных также выявлены различия: наилучший показатель самочувствия выявлен у 56% девочек и 70% мальчиков, средний — у 40% девочек и 28% мальчиков, низкий показатель — у 4 и 2% соответственно.

По результатам анкетирования WHO5 в период дистанционного обучения не найдено достоверных различий в отношении типа школы-гимназии и общеобразовательной, у большинства школьников выявлен наилучший показатель: по 60% обучающихся в гимназии и в общеобразовательных школах. Средний показатель выявлен у 33% школьников гимназии и 31% школьников СОШ, низкий показатель — у 7% школьников гимназий и 9% школьников СОШ. Не выявлено достоверных различий в отношении возраста учащихся: наилучший показатель был выявлен у 57% опрошенных школьников младшего возраста и 61% старших школьников, средний показатель у 34% учащихся младшего возраста и у 32% школьников старшего возраста, низкие показатели выявлены у 9% младших и 7% старших школьников. Наилучший показатель самочувствия выявлен у 55% девочек и 67% мальчиков, средний — у 34% девочек и 30% мальчиков, низкий показатель — у 11 и 3% соответственно (табл. 3).

Таблица 1. Уровень личностной тревожности в баллах по шкале самооценки и оценки тревоги Спилберга — Ханина (STAI) в зависимости от типа школы, возраста и пола школьников г. Краснодара

Table 1. Personal anxiety in school students in Krasnodar according to Spielberger–Khanin State-Trait Anxiety Inventory (STAI) for school type, age and gender

Категория	До карантина			На дистанционном обучении		
	низкий уровень	средний уровень	высокий уровень	низкий уровень	средний уровень	высокий уровень
Гимназия	27,6	38,8	52,3	—	40,4	50,7
СОШ	27,3	39,3	52,1	—	40,6	50,3
Школьники 9–11 лет	27,8	39,3	51,5	—	40,8	50,7
Школьники 12–17 лет	27,4	38,9	52,6	—	40,3	50,5
Мальчики	26,7	38,8	51,4	—	40,2	49,0
Девочки	27,9	39,2	52,6	—	40,8	51,3

Таблица 2. Уровень реактивной тревоги в баллах по шкале STAI в зависимости от типа школы, возраста и пола школьников г. Краснодара

Table 2. STAI alert for school type, student age and gender in Krasnodar, points

Категория	До карантина			На дистанционном обучении		
	низкий уровень	средний уровень	высокий уровень	низкий уровень	средний уровень	высокий уровень
Гимназия	19,3	36,2	49,8	17,8	36,2	53,2
СОШ	19,9	34,6	47,3	17,9	35,5	53,0
Школьники 9–11 лет	19,6	34,3	46,0	18,2	35,8	55,5
Школьники 12–17 лет	19,6	36,0	49,0	17,7	35,9	52,2
Мальчики	19,3	34,3	52,0	16,9	34,5	—
Девочки	19,8	35,9	48,3	18,7	36,3	53,1

Таблица 3. Индекс общего самочувствия в баллах по данным анкетирования WHO5 в зависимости от типа школы, возраста и пола школьников г. Краснодара

Table 3. WHO-5 well-being index for school type, student age and gender in Krasnodar, points

Категория	До карантина			На дистанционном обучении		
	низкий показатель	средний показатель	высокий показатель	низкий показатель	средний показатель	высокий показатель
Гимназия	23,7	54,4	80,6	23,1	53,4	83,1
СОШ	32,4	52,9	80,3	25,9	56,8	81,7
Школьники 9–11 лет	28,8	54,7	80,3	22,3	55,3	81,9
Школьники 12–17 лет	27,0	52,9	80,7	25,6	54,3	82,8
Мальчики	28,7	54,5	80,2	30,4	57,0	83,8
Девочки	27,0	53,2	80,7	23,3	53,2	81,5

Результаты опроса по специализированной анкете (СА) показали, что во время дистанционного обучения статистически значимо увеличилось время нахождения школьников за компьютером (рис. 1). Так, доля школьников с длительностью нахождения за компьютером 2–4 часа увеличилась с 23% до карантина до 44,6% ($p < 0,05$) на дистанционном обучении. Доля школьников с длительностью нахождения за компьютером 5–6 часов увеличилась с 0,7% до карантина до 23,7% ($p < 0,05$) на дистанционном обучении и более 6 часов — с 0 до 21,6% соответственно ($p < 0,05$).

Во время дистанционного обучения также статистически значимо увеличилось время нахождения школьников за смартфоном (рис. 2). Так, доля школьников с длительностью нахождения за смартфоном более 6 часов увеличилась с 9,4% до карантина до 12,9% ($p < 0,05$) на дистанционном обучении. При этом наблюдалось статистически значимое уменьшение доли школьников с длительностью ночного сна 6–8 часов (61,9 и 43,9% соответственно ($p < 0,05$)) и увеличение доли школьников с длительностью сна 8–10 часов (29,5% до карантина и 45,3% ($p < 0,05$) — на дистанционном обучении).

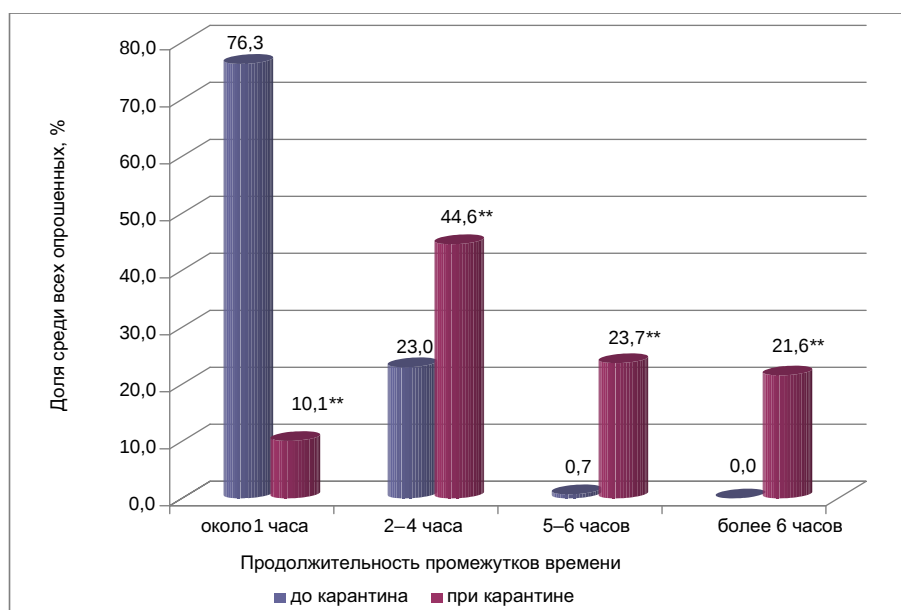


Рис. 1. Доля школьников с различными промежутками времени нахождения за компьютером до и во время дистанционного обучения.

Примечание: ** — статистически значимое различие от значений «до карантина» по критерию Мак-Немара, $p < 0,01$.

Fig. 1. Proportion of students with different computer screen time before and during distance learning.

Note: ** — McNemar's test significance vs. "before quarantine", $p < 0.01$.

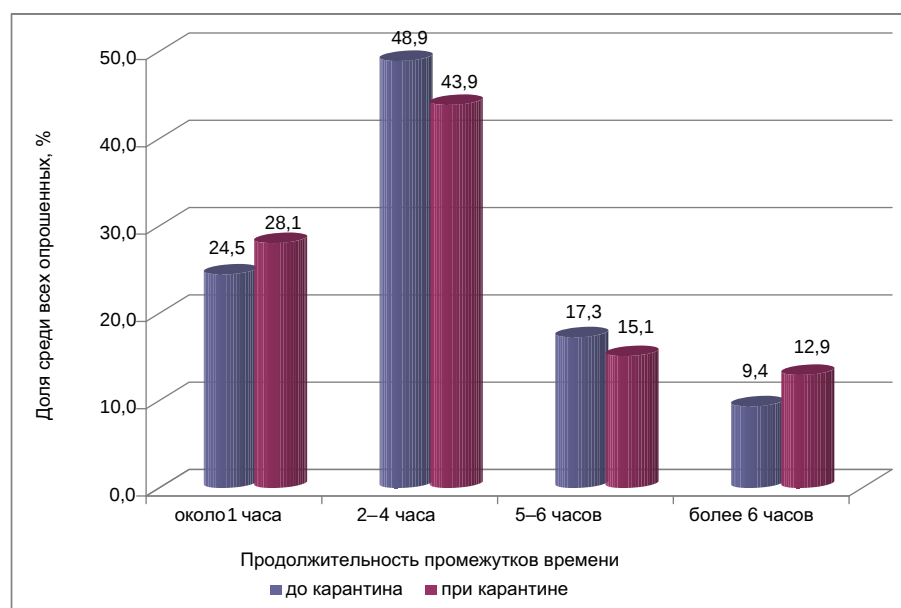


Рис. 2. Доля школьников с различными промежутками времени нахождения перед смартфоном до и во время дистанционного обучения.

Fig. 2. Proportion of students with different smartphone screen time before and during distance learning.

нии) (рис. 3). Также уменьшилось время, проводимое школьниками на свежем воздухе — доли школьников при интервале времени «1–3 часа» статистически значимо уменьшилась на 13,7% ($p < 0,05$) при карантине, но статистически значимо увеличилась при интервале времени «не провожу совсем» на 12,9% ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, во время дистанционного обучения увеличилось время нахождения школьников за компьютером и смартфоном, учащиеся меньше времени проводили на свежем воздухе, но при этом появилась возможность больше отдыхать — увеличилась продолжительность ночного сна.

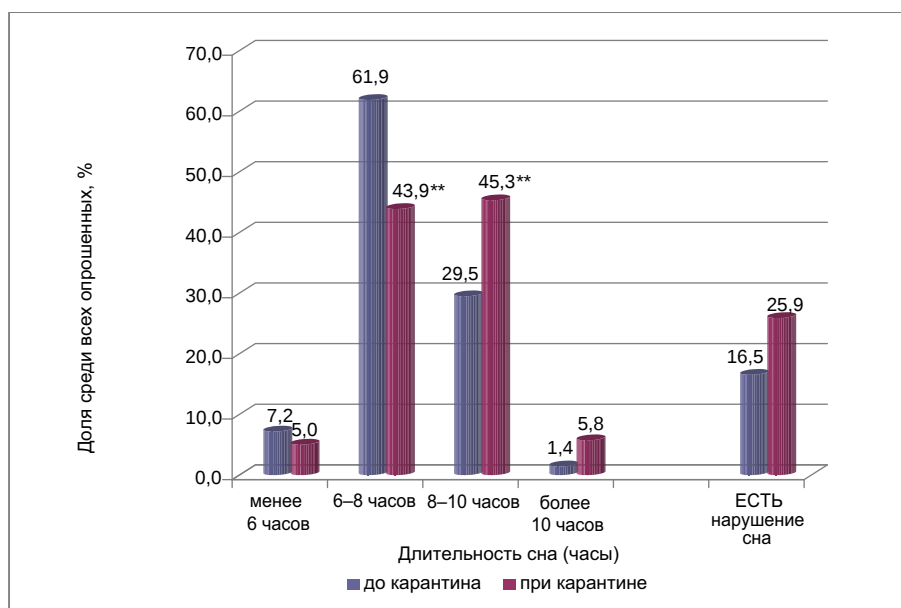


Рис. 3. Доля школьников с различной длительностью сна до и во время дистанционного обучения. Примечание: ** — статистически значимое различие от значений «до карантина» по критерию Мак-Немара, $p < 0,01$.

Fig. 3. Proportion of students with different sleep time before and during distance learning.

Note: ** — McNemar's test significance vs. "before quarantine", $p < 0.01$.

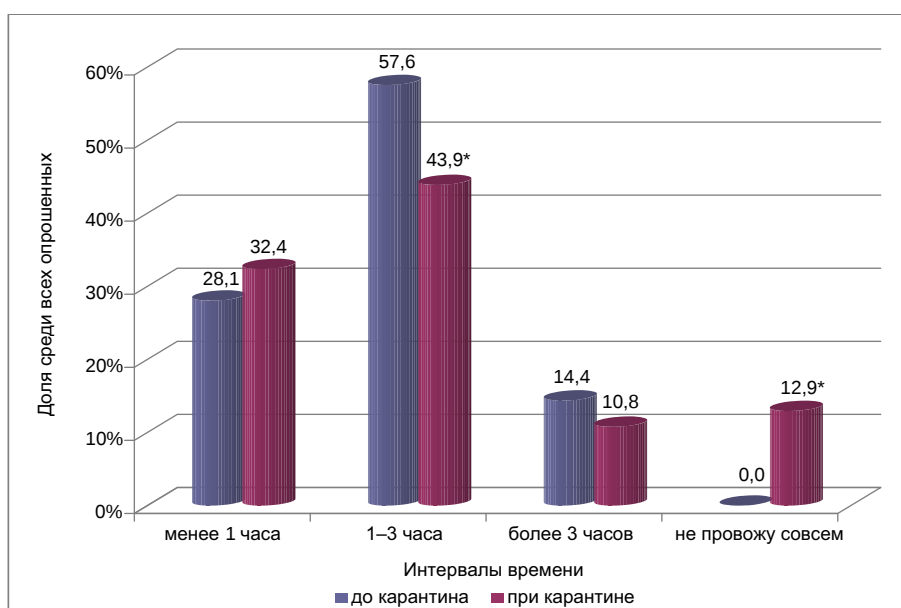


Рис. 4. Доля школьников с различными интервалами времени нахождения на свежем воздухе.

Примечание: * — статистически значимое различие от значений «до карантина» по критерию Мак-Немара, $p < 0,05$.

Fig. 4. Proportion of students with different outdoor time.

Note: * — McNemar's test significance vs. "before quarantine", $p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведено изучение психоэмоционального статуса младших (9–11 лет) и старших (12–17 лет) школьников города Краснодара во время очного посещения общеобразовательных учреждений и при дистанционной форме обучения в зависимости

от типа образовательного учреждения (школа-гимназия, средняя общеобразовательная школа), пола и возраста. Одним из вариантов психоэмоциональных нарушений является тревожность, которая определяется как индивидуальная психологическая особенность, проявляющаяся в склонности

ребенка часто переживать сильную тревогу по отношению малым поводам, связанная со слабостью нервных процессов или являющаяся особенностью темперамента [11]. Как в период очного посещения школы (до карантина), так и во время дистанционного обучения у всех школьников выявлен преимущественно умеренный и высокий уровень личностной тревожности, что свидетельствует о склонности воспринимать большинство ситуаций как угрожающие и при недостаточной уверенности в себе реагировать на такие ситуации состоянием психологического стресса. При этом в период дистанционного обучения школьники не находились в стрессовой ситуации, так как уровень реактивной тревоги был низкий.

Уровень тревожности практически не зависит от типа школы (школа-гимназия или СОШ) и возрастной группы, но умеренная личностная тревожность превалировала у мальчиков, высокая — у девочек, как в период очного посещения общеобразовательных учреждений, так и во время дистанционного обучения. При оценке общего самочувствия (WHO5) школьников в период дистанционного обучения у всех опрошенных выявлен преимущественно наилучший показатель, в процентном соотношении этот показатель также не зависит от типа школы, возраста учащихся, но отличается по гендерному признаку. Так, этот показатель наиболее высок у мальчиков. Таким образом, школьницы могут быть более уязвимы в плане психоэмоциональных нарушений при стрессовых ситуациях по сравнению со школьниками. На эти гендерные особенности обращают внимание и другие авторы [12].

Нынешнее время не без оснований получило название эры информатизации и коммуникации, эпохи компьютерных технологий. Достижения современных информационных технологий настолько прочно вошли в нашу жизнь, что без их воздействия не осталась буквально ни одна область общественного взаимодействия, в том числе и сфера образования. Сегодня школьники и учителя вынуждены оптимизировать свою работу через интернет. Практически во всех развитых странах считают развитие дистанционного образования приоритетным направлением. Некоторые эксперты в этой области пророчат дальнейшее доминирование дистанционного образования над традиционными формами обучения и полное вытеснение в будущем последнего.

При рассмотрении дистанционного обучения как деятельности, опосредованной компьютерными технологиями, надо отметить, что она характеризуется рядом психологических особенностей по сравнению с традиционными формами обучения. У школьника в процессе обучения

могут проявляться как положительные, так и отрицательные психоэмоциональные состояния [13]. Например, отсутствие очного общения между обучающимися и преподавателем исключает все моменты, связанные с индивидуальным подходом, рядом с обучающимся не оказывается человека, который мог бы эмоционально окрасить знания [14]. Для дистанционного обучения необходима жесткая самодисциплина, а его результат напрямую зависит от самостоятельности и сознательности учащегося. Большинство авторов отмечают в качестве достоинств дистанционного обучения низкое эмоциональное напряжение при обучении, минимальные стрессовые ситуации при проверке знаний [15].

Полученные нами результаты согласуются с этими данными. В сложившейся в настоящее время ситуации в связи с карантином по COVID-19 школьники города Краснодара находились на дистанционном обучении относительно короткий период — 1,5–2 месяца. В результате проведенного исследования выявлено отсутствие негативного влияния кратковременного дистанционного обучения на психоэмоциональное состояние школьников города Краснодара. Во время дистанционного обучения школьники могут самостоятельно определять последовательность освоения предметов, учиться в удобном для себя месте, с индивидуальной скоростью, а в ряде случаев — и в удобное для себя время. Поэтому основным преимуществом дистанционного обучения следует считать определенную свободу в плане местонахождения, времени обучения и его темпов. При дистанционном обучении многие отрицательные эмоции оказываются вне учебного процесса, поскольку живое общение «преподаватель — школьник» сведено к минимуму. Несмотря на увеличение времени нахождения школьников за компьютером и смартфоном, выявленное нами по результатам тестирования, у школьников появляется возможность больше времени для развлечений, отдыха, увеличилась продолжительность ночного сна. В результате у школьников во время дистанционного обучения уменьшается эмоциональное напряжение, минимизируются стрессовые ситуации, что положительно сказывается на психоэмоциональном статусе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на улучшение психоэмоционального статуса школьников во время дистанционного обучения, мы не можем адекватно оценить его качество и долгосрочные результаты. Это еще предстоит анализировать. В сложившейся в настоящее время ситуации в связи с карантином из-за COVID-19 школьники находились на дистанционном обучении относительно короткий

период — 1,5–2 месяца. Последствия же более длительного нахождения на дистанционном обучении заслуживают дальнейшего изучения. То, как в перспективе это может сказаться на психическом развитии и социальных навыках детей, сейчас прогнозировать сложно. Возможно, дистанционное обучение может препятствовать полному удовлетворению социальных, творческих и познавательных потребностей школьников различных возрастных групп, а также отрицательно сказаться на формировании у них коммуникативных навыков.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол

№ 93 от 19.10.2020 г. Перед началом исследования все дети и их законные представители подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в анкетировании.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No expert evaluation of the trial protocol was conducted. The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Protocol No. 93 of 19 October, 2020. All students and their legal representatives signed a written informed consent to participate in the survey.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Краснодарского края в рамках научного проекта № 19-415-235001.

FINANCING SOURCE

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project 19-415-235001) and the Regional Administration of Krasnodar Krai.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Березина Т.Н. Об эмоциональной безопасности образовательной среды. *Психология и психотехника*. 2013; 9: 897–902. DOI: 10.7256/2454-0722.2013.9.9375
- Березина Т.Н. Формирование эмоциональной безопасности образовательной среды (психолого-педагогические аспекты). *Современное образование*. 2015; 1: 53–68. DOI: 10.7256/2409-8736.2015.1.13912
- Eaton W.W., Bienvenu O.J., Miloyan B. Specific phobias. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(8): 678–686. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30169-X
- Кузнецова Я.А. Причины появления тревожности у младших школьников. *Психолого-педагогический журнал Гаудеамус*. 2019; 18 3(41): 91–93. DOI: 10.20310/1810-231X-2019-18-3(41)-91-93
- Казакова Т.Ю. Психолого-педагогическое сопровождение дистанционного образования учащихся. *Начальное образование*. 2017; 5 (1): 25–28. DOI: 10.12737/24459
- Zorn J.V., Schür R.R., Boks M.P., Kahn R.S., Joëls M., Vinkers C.H. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 77: 25–36. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.036
- Овчаренко Л.С., Шелудько Д.Н., Вертегел А.А. Влияние психоэмоционального перенапряжения у детей младшего школьного возраста на частоту рекуррентных заболеваний респираторного тракта и функциональное состояние миокарда. *Здоровье ребенка*. 2017; 12(7): 760–767. DOI: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116180
- Пахалкова А.Н. Эмоциональное благополучие как компонент безопасной образовательной среды. *Психолог*. 2015; 1: 44–65. DOI: 10.7256/2409-8701.2015.1.13783
- Находкин В.В., Кривошапкина Ю.Г. Исследование уровня школьной тревожности и способы ее коррекции. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2020; 9 (3(32)): 350–352. DOI: 10.26140/anip-2020-0903-0082
- Соколов Г.А. Особенности психоэмоциональных состояний студента при дистанционной форме обучения. *Современное образование*. 2014; 1: 1–13. DOI: 10.7256/2306-4188.2014.1.10921
- Garcia R. Neurobiology of fear and specific phobias. *Learn. Mem.* 2017; 24(9): 462–471. DOI: 10.1101/lm.044115.116.
- Лупенко Н.Н. Гендерные различия тревожности личности и социально-психологической адаптивности у подростков. *Общество: социология, психология, педагогика*. 2019; 9 (65): 55–58. DOI: 10.24158/spp.2019.9.8
- Соколов Г.А. Оптимизация психоэмоционального состояния студентов в период сессии. *Психолог*. 2015; (1): 28–43. DOI: 10.7256/2409-8701.2015.1.13888
- Касьянова Ю.А., Бекенева Л.В. Определение влияния компьютерной зависимости на формирование тревожно-депрессивных расстройств у школьников. *Вестник Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2019; 4 (17): 26–31. DOI: 10.25587/SVFU.2019.4(17).54738

15. Леонидова Г.В., Валиахметов Р.М., Баймурзина Г.Р., Бабиц Л.В. Проблемы и перспективы дистанционного обучения в оценках учителей и родителей обуча-

ющихся. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2020; 13(4): 202–219. DOI: 10.15838/esc.2020.4.70.12

REFERENCES

1. Berezina T.N. On the Emotional Security of the Educational Environment. *Psikhologiya i Psikhotehnika*. 2013; 9: 897–902 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7256/2454-0722.2013.9.9375
2. Berezina T.N. Formation of the emotional security of the educational environment (psychological and pedagogical aspects). *Sovremennoe Obrazovanie*. 2015; 1: 53–68 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7256/2409-8736.2015.1.13912
3. Eaton W.W., Bienvenu O.J., Miloyan B. Specific phobias. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(8): 678–686. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30169-X
4. Kuznetsova Ya.A. Causes of younger pupils' anxiety. *Psychological-Pedagogical Journal GAUDEAMUS*. 2019; 18 3(41): 91–93 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20310/1810-231X-2019-18-3(41)-91-93
5. Kazakova T. Psychological and pedagogical support of distance education. *Primary Education*. 2017; 5 (1): 25–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/24459
6. Zorn J.V., Schür R.R., Boks M.P., Kahn R.S., Joëls M., Vinkers C.H. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 77: 25–36. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.036
7. Ovcharenko L.S., Sheludko D.N., Vertegel A.A. The influence of psycho-emotional stress in children of primary school age on the incidence of recurrent upper respiratory tract infections and the functional state of the myocardium. *Child's Health*. 2017; 12(7): 760–767 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116180
8. Pakhalkova A.A. Emotional well-being as a component of a safe educational environment. *Psikholog*. 2015; 1: 44–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7256/2409-8701.2015.1.13783
9. Nakhodkin V.V., Krivoschapina Yu.G. The study of the level of school anxiety and methods for its correction. *Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology*. 2020; 9(3(32)): 350–352 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26140/anip-2020-0903-0082
10. Sokolov G.A. Peculiarities of psychoemotional states of a student in a distance education. *Sovremennoe Obrazovanie*. 2014; 1: 1–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7256/2306-4188.2014.1.10921
11. Garcia R. Neurobiology of fear and specific phobias. *Learn. Mem.* 2017; 24(9): 462–471. DOI: 10.1101/lm.044115.116.
12. Lupenko N.N. Gender differences in personality anxiety and socio-psychological adaptation in adolescents. *Obshchestvo: Sotsiologiya, Psikhologiya, Pedagogika*. 2019; 9 (65): 55–58 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24158/spp.2019.9.8
13. Sokolov G.A. Optimization of the psychoemotional state of students during the session. *Psikholog*. 2015; (1): 28–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7256/2409-8701.2015.1.13888
14. Kasyanova Y.A., Bekeneva L.V. Determining the influence of computer dependence on formation of anxiety-depressive disorders in schoolchildren. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2019; 4 (17): 26–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25587/SVFU.2019.4(17).54738
15. Leonidova G.V., Valiakhmetov R.M., Baimurзина G.R., Babich L.V. Problems and prospects of distance learning in the estimates provided by teachers and schoolchildren's parents. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*. 2020; 13(4): 202–219 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15838/esc.2020.4.70.12

ВКЛАД АВТОРОВ

Заболотских Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Выродова Е.Ю.

Разработка концепции — участие в формировании идеи, формулировка цели работы.

Проведение исследования — подготовка электронных анкет, работа с таблицами Excel.

Подготовка и редактирование текста — участие в составлении черновика рукописи, участие в научном дизайне

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Дорошева А.О.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей.

Проведение исследования — статистическая обработка данных.

Подготовка и редактирование текста — внесение коррективов в текст черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Семерджян М.А.

Разработка концепции — формулировка и развитие задач.

Проведение исследования — оформление и включение полученных данных в текст статьи.

Подготовка и редактирование текста — перевод статьи на английский язык.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Симонян Н.Э.

Разработка концепции — участие в формировании идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — участие в подготовке анкет и анкетировании школьников, сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — внесение коррективов в текст черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шамаева М.В.

Разработка концепции — анализ актуальности исследования.

Проведение исследования — разработка и дизайн методологии.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Артюшкова А.Р.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в критическом пересмотре черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Zabolotskikh N.V.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Vyrodova E.Yu.

Conceptualisation — participation in concept statement, aim formulation.

Conducting research — preparation of electronic questionnaires, data processing with Excel.

Text preparation and editing — participation in drafting the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Dorosheva A.O.

Conceptualisation — key aim statement and development.

Conducting research — statistical data analysis.

Text preparation and editing — correction of the manuscript draft.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation.

Semerdzian M.A.

Conceptualisation — objective statement and development.

Conducting research — data design and inclusion.

Text preparation and editing — text translation to English.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Simonian N.E.

Conceptualisation — participation in concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — participation in questionnaire preparation and student survey; data collection and analysis.

Text preparation and editing — correction of the manuscript draft.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Shamaeva M.V.

Conceptualisation — proof of relevance.

Conducting research — methodology development and design.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Artyushkova A.R.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — participation in critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Заболотских Наталья Владимировна* — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2409-4684>

Контактная информация: e-mail: optimaznv@mail.ru; тел.: +7 (918) 121-61-51;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Выродова Екатерина Юрьевна — врач-ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8860-2871>

Дорошева Анжелика Олеговна — врач-ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6208-1078>

Natal'ya V. Zabolotskikh* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Chair of Neurological Disorders and Neurosurgery with a course in neurological disorders and neurosurgery at the Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2409-4684>

Contact information: e-mail: optimaznv@mail.ru; tel.: +7 (918) 121-61-51;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Ekaterina Y. Vyrodova — Resident Physician, Chair of Neurological Disorders and Neurosurgery with a course in neurological disorders and neurosurgery at the Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8860-2871>

Angelica O. Dorosheva — Resident Physician, Chair of Neurological Disorders and Neurosurgery with a course in neurological disorders and neurosurgery at the Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6208-1078>

Семерджян Мария Акоповна — врач-ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6908-5747>

Симонян Надежда Эдуардовна — врач-ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8628-7297>

Шамаева Мария Владимировна — врач-ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8122-6420>

Артюшкова Анастасия Романовна — школьница, ученица 11 «Б» класса муниципального бюджетного общеобразовательного учреждения муниципального образования города Краснодар «Гимназия № 82 имени 30-й Иркутской дивизии».

<https://orcid.org/0000-0002-6226-9668>

Mari'ya A. Semerdzhian — Resident Physician, Chair of Neurological Disorders and Neurosurgery with a course in neurological disorders and neurosurgery at the Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6908-5747>

Nadezhda E. Simonian — Resident Physician, Chair of Neurological Disorders and Neurosurgery with a course in neurological disorders and neurosurgery at the Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8628-7297>

Mari'ya V. Shamaeva — Resident Physician, Chair of Neurological Disorders and Neurosurgery with a course in neurological disorders and neurosurgery at the Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8122-6420>

Anastasi'ya R. Artyushkova — School Student (11 "B"), Krasnodar Gymnasium No. 82 "Imeni Tridtsatoy Irkutskoy Divisii".

<https://orcid.org/0000-0002-6226-9668>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

А. В. Бурлуцкая, О. Г. Коробкина*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Актуальность проблемы артериальной гипертензии не вызывает сомнений. Известно, что «корни» повышения артериального давления уходят глубоко в детство. Сегодня артериальная гипертензия у детей и подростков рассматривается как довольно часто встречающаяся патология. Без сомнений, профилактика и лечение артериальной гипертензии эффективнее на ее ранней стадии. Именно поэтому важно изучать новые звенья патогенеза данного заболевания и возможные в этой связи методы коррекции.

Цель обзора — осветить современные теории влияния микробиоты на риск возникновения артериальной гипертензии у детей.

Методы. Проведен анализ российской и зарубежной литературы в базах Elibrary, Web of Science, PubMed. Были использованы ключевые слова: «gut microbiota», «arterial hypertension», «children», «chronic systemic inflammation», «probiotics», «артериальная гипертензия», «дети», «хроническое системное воспаление», «пробиотики». Все научные работы, включенные в обзор, были опубликованы в последние 7 лет. Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический.

Результаты. Известно, что артериальная гипертензия по-прежнему остается очень важной экономической и медико-социальной проблемой, являясь главной причиной заболеваний мозга и ишемической болезни сердца. Установлено, что истоки повышения артериального давления находятся в детском и подростковом возрасте, в период становления процессов регуляции. В настоящее время накоплены многочисленные данные о вовлечении в патогенез артериальной гипертензии микроорганизмов, населяющих человека. Микробиота в детском возрасте более нестабильна, чем у взрослых. Предполагают, что соотношение между классами микроорганизмов имеет большое значение в сохранении здоровья, а дисбаланс кишечной микробиоты может привести к существенным последствиям. Получены сведения о влиянии последней на развитие хронического системного воспаления, липидный обмен, формирование и прогрессирование атеросклероза. Известно положительное влияние на течение артериальной гипертензии и уровень холестерина определенных штаммов бактерий. Выявлены некоторые механизмы, посредством которых микробиота может воздействовать на артериальное давление. Разрабатываются и совершенствуются методы коррекции нарушенного баланса микроорганизмов: диета, применение антибиотиков, пребиотиков, пробиотиков и трансплантация фекальной микробиоты.

Заключение. Полученные результаты дают надежду на разработку и внедрение в клиническую практику новых методов лечения артериальной гипертензии, применение которых на ранних этапах, а именно в детском возрасте, позволит в дальнейшем избежать некорригируемых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, микробиота

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Коробкина О.Г. Предикторы возникновения артериальной гипертензии у детей (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 123–135. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-123-135>

Поступила 26.06.2020

Принята после доработки 28.09.2020

Опубликована 20.12.2020

PREDICTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN (A REVIEW)

Alla V. Burlutskaya, Olga G. Korobkina*

Kuban State Medical University,

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Arterial hypertension poses a relevant problem and roots in early childhood. Today, arterial hypertension in children and adolescents is considered rather common and should be controlled and prevented as early as possible, which warrants further research into its pathogenesis and effective correction.

Objectives. To generalize current knowledge of microbiota in the development of arterial hypertension in children.

Methods. National and foreign published sources were surveyed in the eLibrary, Web of Science and PubMed databases. Keyword queries were: gut microbiota, arterial hypertension [артериальная гипертензия], children [дети], chronic systemic inflammation [хроническое системное воспаление], probiotics [пробиотики]. All sources have a publication depth of 7 years. The study used content analysis and descriptive analytics.

Results. Arterial hypertension remains a problem of high economic, medical and social importance as a major cause of brain disorders and coronary heart disease. Hypertension is shown to emerge early in childhood and adolescence during the regulatory network formation. Manifold evidence is accumulated on the involvement of human microbiota in pathogenesis of arterial hypertension. Infant microbiota is more unstable than in adults. Its taxonomic profile is viewed important for sustaining health, with imbalances in intestinal microbiota potentially entailing serious consequences. The impact of microbiota on chronic systemic inflammation, lipid metabolism, development and progression of atherosclerosis has been reported. Certain bacterial strains are known to exert benign effect on arterial hypertension and blood cholesterol. Selected mechanisms of the microbiota-mediated regulation of blood pressure have been identified. Improved methods for microbial community correction are being developed and include diet, antibiotic, prebiotic and probiotic regimens, faecal microbiota transplant.

Conclusion. Current achievements promise the emergence of novel approaches for arterial hypertension control early in childhood to avoid incorrigible adult complications.

Keywords: arterial hypertension, children, microbiota

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Burlutskaya A.V., Korobkina O.G. Predictors of arterial hypertension in children (A Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 123–135. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-123-135>

Submitted 26.06.2020

Revised 28.09.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день во всем мире известно, что артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается очень важной экономической и медико-социальной проблемой, являясь главной причиной заболеваний мозга и ишемической болезни сердца; в структуре общей смертности доля смертности от данных заболеваний составляет более 50% [1].

Известно, что «корни» повышения артериального давления (АД) уходят глубоко в детство, в период становления процессов регуляции. В настоящее время АГ у детей и подростков рассматривается как довольно часто встречающаяся патология. Так, по данным некоторых авторов, мировая распространенность данного заболевания составляет 3,5% среди детского населения, а устойчиво «повышенного АД», соответствующего показателям между 90-м и 94-м перцентилем, у подростков — от 2,2 до 3,5% [1]. Таким образом, можно сделать вывод, что наблюдение врача-педиатра и рекомендации по снижению АД требуются каждому двенадцатому ребенку. Установлено, что наибольшая частота выявления АГ (3,8–24,8%) отмечается у детей и подростков, имеющих избыточную массу тела [1, 2].

Не подвергается сомнению тот факт, что профилактика и лечение АГ гораздо эффективнее на ее ранней стадии, в периоде детства, а не на этапе стабилизации и структурных нарушений [1]. Именно поэтому чрезвычайно важно изучать новые звенья патогенеза данного заболевания и возможные в этой связи методы коррекции.

Цель обзора — осветить современные теории влияния микробиоты на риск возникновения АГ у детей.

МЕТОДЫ

Поиск публикаций осуществлялся по базам Elibrary, Web of Science, PubMed. Временной параметр поиска ограничивался семью годами. Были использованы такие ключевые слова, как «gut microbiota», «arterial hypertension», «children», «chronic systemic inflammation», «probiotics», «артериальная гипертензия», «дети», «хроническое системное воспаление», «пробиотики». Отбор научных работ проведен в зависимости от их научной ценности относительно темы исследования. Все научные работы, включенные в обзор, были опубликованы в последние 7 лет. Соблюдение данного критерия отбора научных работ повышает актуальность обзора. В процессе анализа использованы такие методы исследования, как контент-анализ, описательно-аналитический.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проанализировано 68 публикаций, найденных в базах Elibrary, Web of Science, PubMed. В рамках работы отобраны 38 публикаций, в которых представлен структурный контент — анализ современных представлений о микробиоте и ее связи с АГ.

За последние несколько лет благодаря новейшим высокотехнологичным методам исследований в знаниях о видовом разнообразии и роли нормальной микрофлоры произошел значимый скачок. Уже сегодня в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed по запросу «gut microbiota» можно найти более тридцати тысяч результатов. Появились новые факты, свидетельствующие о взаимосвязи бактерий, населяющих организм человека, с различной патологией, такой как АГ, сахарный диабет, ожирение, аутизм, аллергические и аутоиммунные заболевания [3].

Рассмотрим несколько главных понятий, употребляющихся при упоминании микрофлоры человека.

- Микробиота — собирательное понятие, подразумевающее сообщество всех микроорганизмов, которые находятся с макроорганизмом в симбиотической связи.
- Микробиом — совокупность генетического материала микроорганизмов внутри определенного сообщества [4].
- Микробиотоп — местообитание находящихся в биологическом равновесии сообществ микроорганизмов в макроорганизме [5].

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека более 10^{14} микробных клеток. Однако это не единственное место, где находятся микроорганизмы. Бактерии обнаруживаются в действительности во многих органах человека. Имеется как минимум 5 биотопов кроме ЖКТ: кожа, ротовая полость, лор-органы, мочевая и половая системы. В целом число бактерий практически в 10 раз больше, чем собственных соматических клеток [4].

Микробиота выполняет огромное количество разнообразных функций. Микроорганизмы, населяющие толстый кишечник, участвуют в расщеплении пищевых волокон, в обмене желчных кислот (ЖК) и синтезе пищеварительных ферментов [4, 6]. Помимо этого, доказано влияние микробиоты на систему иммунитета: направляет становление иммунной системы в грудном возрасте, поддерживает развитие адекватной оральной толерантности, оказывает протективное действие от воспалительных, атопических

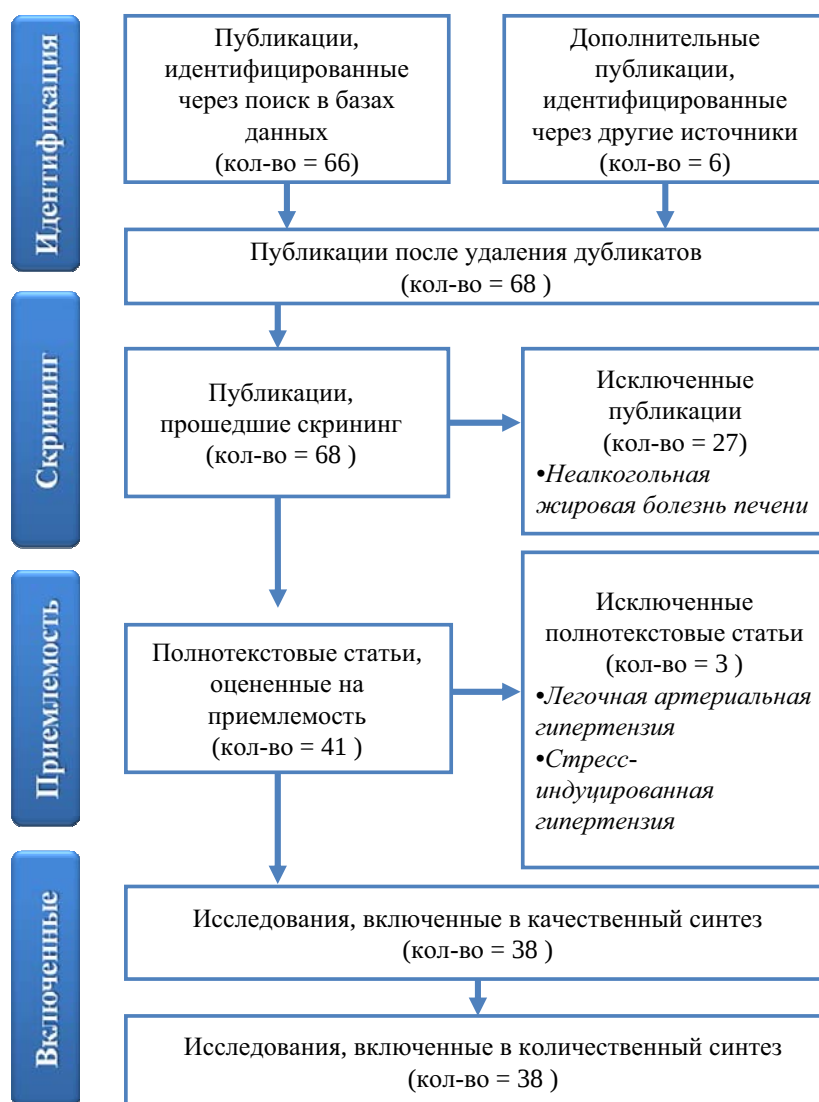


Рис. Схема оценки литературных источников.
Fig. Literature analysis workflow.

и аутоиммунных заболеваний [4]. Важным является участие бактерий в синтезе витаминов К, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, выполняющих необходимые для организма метаболические функции. Установлено, что микробиота участвует не только в ферментации белков, жиров и углеводов, но также и в процессах обезвреживания отдельных видов лекарств и ксенобиотиков: азотсодержащих веществ, билирубина, ацетаминифена и холестерина, повышение уровня которого в плазме крови является биомаркером атеросклероза [6, 7]. Доказано наличие gut-brain axis — кишечно-мозговой оси, посредством которой происходит регуляция нервной системы кишечной микробиотой (КМ) [8].

На сегодняшний день существуют разные способы изучения микробиоты, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. К ним

относятся: культуральный метод, молекулярно-генетические методы идентификации видовых представителей микробиоты по определению последовательности ДНК или РНК в образце, взятом из кишечника (ПЦР, секвенирование генов 16S рибосомальной РНК, полногеномное секвенирование), а также масс-спектрометрические исследования, основанные на метаболомике — дисциплине, которая анализирует низкомолекулярные метаболические соединения в определенной системе в определенный момент времени [9]. Применение методов молекулярной генетики открыло возможность идентификации большого числа видов бактерий, не дающих роста на питательных средах. В результате было обнаружено, что не более 24% собранных последовательностей 16S рРНК принадлежит известным ранее микроорганизмам и только 10%

КМ можно культивировать. Предложены этапы становления микробиоты, согласно которым первая фаза приходится на 1–2 недели жизни ребенка: кишечник заселяется бактериями рода *Streptococcus* и *Escherichia coli*, создающими благоприятные условия для бактериоидов, бифидобактерий и клостридий, которые заселяются на 4–7-й день. Во вторую фазу, когда ребенок питается исключительно грудным молоком, число бифидобактерий увеличивается. Третий этап приходится на период от начала введения прикорма до полного прекращения кормления грудью, а четвертый — до введения всех продуктов прикорма и установления полноценного рациона взрослого человека [10].

Однако в настоящее время благодаря высокотехнологическим методам исследования получены доказательства, что кишечник колонизируется еще внутриутробно микроорганизмами околоплодных вод [11], считавшихся ранее стерильными. Показано, что микробный состав плаценты похож на микробиоту полости рта [3]. Предполагалось, что меконий стерилен, но в нем были обнаружены микроорганизмы родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus* [12]. Из этого можно сделать вывод, что микробиом матери (плацента, амниотическая жидкость, молозиво) и новорожденного (меконий, стул на 3–4-е сутки жизни) тесно взаимосвязан.

На структуру устанавливающейся микробиоты влияют разные факторы: срок гестации ребенка, тип вскармливания, вид родоразрешения, применение антибактериальной терапии, санитарных, гигиенических, а также географических условий окружающей среды и др. [13]. Так, у детей, которые родились с применением кесарева сечения, КМ отличается меньшей разнообразностью бактерий, низким уровнем бифидобактерий и бактериоидов сравнительно с КМ детей, рожденных при вагинальных родах [14]. Доказано, что после применения антибиотиков у детей снижается колонизация *Lactobacillus* и наблюдается повышенный рост *Staphylococcus* [10]. КМ отличается высоким популяционным уровнем *Bifidobacterium* и низким *Clostridium difficile* и *E. coli* у детей, получающих исключительно грудное молоко матери [3]. В то время как превалирование энтерококков, клостридий и сниженное число бифидобактерий в кишечном микробиоме наблюдается у детей, получающих заменители женского молока [15]. Это можно объяснить тем, что в своем составе материнское молоко имеет не менее 10^3 КОЕ/мл живых микроорганизмов и огромный спектр их генетического материала, в том числе ДНК бифидобак-

терий, которые оказывают влияние на систему иммунитета. С введением прикорма состав КМ ребенка претерпевает значимые изменения. КМ становится более разнообразной: увеличивается количество строгих анаэробов, преобладают лактобациллы, внутри вида определенных бактерий изменяется состав. Постоянными представителями КМ становятся бактериоиды после 6 месяцев жизни ребенка [3]. Таким образом, микробиота ребенка еще более нестабильна, чем у взрослых, и зависит от многих факторов. Формирование относительно устойчивого состава происходит ближе к трем годам [10].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе анализа передовых отечественных и зарубежных данных о микробиоте результаты позволяют сформировать представление о вовлечении последней в патогенетические звенья АГ.

Влияние микробиоты на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

Микробиота человека отличается огромным многообразием. Тем не менее в основном преобладают фермикуты и бактериоиды. Предполагают, что на сохранение здоровья оказывает влияние соотношение между этими классами микроорганизмов. В свою очередь, из-за дисбаланса КМ уменьшается прочность кишечного барьера, возрастает скорость попадания микроорганизмов и эндотоксина в кровоток. Это приводит к значимым последствиям: клетки системы иммунитета активируются и секретируют различные эффекторные молекулы. В результате развивается хроническое системное воспаление (ХСВ). В этой связи в качестве биомаркера патологических состояний предлагается использовать F/B-отношение — соотношение микробных сообществ «фермикуты» (F) и «бактериоиды» (B) [16].

В целях изучения предполагаемой роли в развитии АГ имбаланса КМ были проведены рандомизированные клинические исследования (РКИ). В ходе РКИ оценивалось влияние на регуляцию АД метаболитов КМ, к наиболее известным из которых относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Они выполняют важные функции: от регуляции абсорбции ионов до модуляции иммунного ответа. Незадолго до настоящего времени появились сведения еще об одной роли КЦЖК — регулирование ими уровня АД. В организме человека были обнаружены рецепторы GPR41, GPR43 и обонятельный рецептор Olfr78 в полости носа, а затем и в стенках небольших кровеносных сосудов, в почечных артериях, сердце, гладкой и скелетной мускулатуре, коже

[16, 17]. Был выявлен вазодилаторный эффект, а также и снижение АД, что реализуется посредством воздействия КЦЖК на рецепторы GPR41 и GPR43. А активация Olfr78 приводит к повышению уровня ренина в плазме и, соответственно, АД. Вместе с тем у Olfr78 значимо ниже сродство к КЦЖК, чем у GPR41 и GPR43. Таким образом, эффект от связывания КЦЖК с GPR41 и GPR43 более выражен, а повышение уровня КЦЖК в крови способствует снижению АД [17]. Бутираты наиболее полезны и дают множество важных эффектов для макроорганизма [16]. Также установлено, что пропионовая и, возможно, уксусная КЦЖК, связываясь с этими рецепторами, обладают сосудорасширяющим действием и снижают АД [17]. Вместе с тем у пациентов, страдающих АГ, обнаруживается повышенный уровень лактата в плазме крови [18]. Можно предполагать, что связанный с АГ дисбаланс КМ проявляется нарушением соотношения специфических сообществ микроорганизмов и их метаболитов: уменьшением количества ацетат- и бутиратпродуцирующих и увеличением лактатпродуцирующих бактерий [16]. В исследовании Yang et al. выявили низкое разнообразие КМ спонтанно гипертензивных крыс, в отличие от нормотензивных [19]. С АГ оказалось связано повышение F/B-отношения, снижение числа бактерий — продуцентов ацетата и бутирата и увеличение количества микроорганизмов, которые продуцируют лактат. Также и у небольшой группы пациентов с АГ обнаружены схожие изменения в микробиоте [20]. В 2017 г. Li et al. провели определение микробиоты у людей, страдающих АГ [21]. В ходе исследования обнаружено, что у людей с АГ и «прегипертензией» обедненный видовой состав КМ: микроорганизмы рода *Prevotella* преобладают, а представители *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* и *Roseburia*, являющиеся продуцентами КЦЖК, определяются в сниженном количестве. Полученные данные сопоставимы с таковыми у животных. Изучая микробиом и метаболический профиль пациентов, исследователи сделали вывод, что представителей каждой группы обследованных можно отличать по преобладанию тех или иных генов и метаболитов. Полученные результаты открывают перспективу на возможное открытие биомаркеров АГ на основе КМ в будущем. Также было показано: люди с уже сформировавшейся АГ и «прегипертензией» имеют сходный микробный пейзаж кишечника. Таким образом, последние попадают в особую группу риска [20]. Данный факт наиболее важный, потому как указывает на наличие дисбаланса КМ у пациентов с повышенным АД [16].

Установлено влияние КЦЖК на уровень холестерина в плазме. Данный эффект реализуется

посредством снижения в печени активности некоторых ферментов, в частности 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA-синтазы (HMGCS) и 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA-редуктазы (HMGCR). В некоторых исследованиях показано, что уровень холестерина снижается при добавлении в рацион питания КЦЖК [22, 23].

Еще одна область приложения КМ — влияние на уровни триметиламина-N-оксида (ТМАО). В печени из триметиламина (ТМА) в ходе реакции окисления под действием флавинмонооксигеназы-3 происходит синтез ТМАО. В свою очередь, ТМА под влиянием толстокишечной микрофлоры образуется из фосфатидилхолина и L-карнитина, содержащихся в большом количестве в красном мясе, обработанных мясных продуктах, яйцах, морских продуктах, бобовых, молочных продуктах, сыре [24]. Известны непосредственные участники образования ТМА — некоторые бактерии семейств *Enterococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Clostridiaceae*. Также найдена способность к приобретению генов ферментов (ТМА-лиаз), принимающих участие в образовании ТМА, у определенных бактерий, ранее не обладавших данными свойствами, путем горизонтального переноса генов [25].

Увеличение уровня ТМАО связывают с повышением риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти в три раза [26]. ТМАО инициирует локальное и системное воспаление путем подавления кишечной рециркуляции холестерина и активации экспрессий, обладающих проатерогенным действием рецепторов SRA и CD36 на поверхности макрофагов. В результате этого в них концентрируется значительное количество холестерина, после чего они трансформируются в пенистые клетки. Кроме того, под действием ТМАО снижается выделение белков, участвующих в синтезировании и транспортировке ЖК, и ингибируется концентрирование желчи. Вышеперечисленные механизмы способствуют формированию атеросклероза, однако еще предстоит изучить подробности влияния ТМАО на синтез и транспорт ЖК, холестерина [27].

Роль пищевых продуктов в обмене ТМАО ранее оценивалась в ходе исследований на животных или здоровых добровольцах. Так, при поедании крысами корма, содержащего холин и L-карнитин, у животных отмечался достоверный рост концентрации ТМАО [28]. А кормление мышей жирной пищей, обработанным мясом, простыми углеводами также привело к возрастанию уровня ТМАО [29]. В других исследованиях у питающихся животными продуктами людей уровень этого биомаркера в плазме значимо выше

по сравнению с вегетарианцами [30]. При обследовании пациентов с метаболическим синдромом без ССЗ в анамнезе, в рационе у которых преобладали жирные продукты, были получены аналогичные данные [31]. Другое исследование выявило прямую связь между увеличением концентрации ТМАО в крови и «злоупотреблением» яйцами, молочными и мясными продуктами, хлебобулочными изделиями у людей в отсутствие ССЗ [32]. Таким образом, можно предположить, что в некоторой степени предотвратить развитие и прогрессирование ССЗ позволяет здоровый рацион, богатый овощами, фруктами и цельными злаками.

К сожалению, в настоящее время в практике врача рутинно не исследуется данный биомаркер. Но можно предполагать, что в будущем определение ТМАО будет проводиться наравне с традиционной липидограммой. Это позволит пациентам получить квалифицированную консультацию по диетическим аспектам и целесообразности модификации КМ для предотвращения ССЗ [27].

Хроническое системное воспаление

Известно, что ХСВ рассматривается как общий признак патологии при дисбалансе КМ. Оно развивается при увеличении содержания в сыворотке эндотоксина — липополисахаридов (ЛПС), референсный интервал которых 1–200 нг/мл у здорового человека. ЛПС входят в состав мембраны грамотрицательных бактерий. При их разрушении эндотоксин попадает в циркулирующую кровь через капилляры кишечника. Установлено, что высокожировой рацион способствует повышению концентрации ЛПС. Объясняется это тем, что поступивший в организм человека жир убивает грамотрицательные микроорганизмы, тем самым повышая образование ЛПС в кишечнике, а затем и уровень эндотоксина в сыворотке крови, причем в три раза [16]. ЛПС, попавшие в общую циркуляцию посредством образования комплекса CD14 с Toll-подобным рецептором-4 макрофагов и эндотелиальных клеток, способствуют выбросу цитокинов, инициирующих воспаление: интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа [16, 33].

Предполагают, что ЛПС попадают в циркуляцию через узкие промежутки между эпителиальными клетками кишечника. Прочность межклеточных стыков, а значит и барьера кишечника, зависит от экспрессии стыковочных белков, таких как клаудин, сингулин, окклюдин, которые заполняют щели между клетками. Синтез стыковочных белков снижается, устойчивость кишечного барьера уменьшается при дисбалансе КМ.

Но восстановление микробного пейзажа повышает прочность барьера кишечника [16].

Биомаркером ХСВ считается С-реактивный белок (СРБ). Многие исследования свидетельствуют о том, что концентрация СРБ в сыворотке крови значимо выше у больных АГ. Также по сравнению с людьми, не имевшими повышения АД в анамнезе, у людей с «прегипертензией» более высокий плазменный уровень СРБ. Отмечена закономерность: уровень СРБ напрямую коррелирует с риском формирования клинических форм АГ. Полученные результаты сопоставимы с идеей, что ХСВ, определяемое как повышение плазменного СРБ и цитокинов в 2–3 раза, может выявляться до манифестации АГ. Так, у детей с наследственной отягощенностью по АГ, уровень СРБ в крови значимо выше, чем у детей с благоприятным семейным анамнезом [16].

Методы коррекции микробиоты

Модифицировать КМ можно разными способами: диетой, антибактериальной терапией, применением пре- и пробиотиков, а также трансплантацией фекальной микробиоты (ТФМ). Клинических исследований с участием больных АГ по модификации КМ немного. В основном проводилась оценка влияния на уровень АД применения антибактериальных препаратов и некоторых пробиотиков. Так, анализ 9 РКИ продемонстрировал, что у пациентов, принимавших ежедневно пробиотики в дозе $\geq 10^9$ КОЕ, отмечалось значимое снижение как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД [16]. В другом исследовании отслеживали эффект в снижении повышенного АД и восстановлении нарушенного баланса КМ от антибиотика миноциклина гидрохлорида при приеме *per os* (на экспериментальной модели АГ у крыс, которым проводилось постоянное введение ангиотензина II). Результаты показали благоприятное воздействие использованного антибактериального препарата на состав КМ, которое проявилось в нормализации F/B-отношения, а также то, что миноциклин обладает свойством понижать АД. Доказано, что регулярное употребление пациентами с АГ кисломолочных продуктов, содержащих *Lactobacillus*, способствует уменьшению показателей АД. Полагают, что гипотензивный эффект черники также объясняется действием *Lactobacillus* в кишечнике [16].

ТФМ как один из способов коррекции микробиома стала наиболее известной в последние годы, хотя первые опыты ее применения датируются 1983 годом. ТФМ — это «перенос» функциональных бактерий из фекалий здоровых доноров

в желудочно-кишечный тракт реципиентов [34]. Процесс включает в себя сбор отфильтрованного стула, собранного либо от здорового донора, либо от самого реципиента (аутологичная ТФМ) в определенный момент времени до начала заболевания и связанного с ним дисбиоза и его установку в кишечном тракте пациента, страдающего определенной патологией [35]. ТФМ эффективна в отношении инфекции, вызванной мультирезистентной *C. difficile* и включена в качестве плана ее лечения в соответствующих клинических рекомендациях США. Исследования показали, что существует потенциальное применение ТФМ в области кардиометаболических заболеваний, таких как атеросклероз, АГ, метаболический синдром [36]. В исследовании мышам трансплантировали КМ людей с АГ, в результате чего у животных отмечалось достоверное повышение уровня АД. Это еще раз доказывает участие КМ в регуляции АД [20].

Несмотря на преимущества, сегодня в общеклинической практике ТФМ ограничена из-за связанных с ней рисков возможного случайного переноса патогенных микроорганизмов и их эндотоксинов, которые могут вызвать желудочно-кишечные осложнения. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального фекального микробного препарата, дозировки и метода установки [36].

Микроорганизмы, оказывающие влияние на артериальное давление

Изучение свойств некоторых родов, видов и штаммов молочнокислых бактерий показало, что многие из них способны оказывать гипотензивный эффект в определенной степени. Такое «естественное и нерезкое» снижение АД может использоваться в комплексном лечении пациентов кардиометаболического профиля. Некоторые бактерии (*Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*) синтезируют из продуктов, содержащих молоко, особые белки, способные ингибировать ангиотензин-превращающий фермент, посредством чего реализуется антигипертензивный эффект. Наибольшей активностью из синтезируемых белков обладают трипептиды Ile-Pro-Pro и Val-Pro-Pro. Известны и другие метаболиты, влияющие на уровень АД: α-s1-казокинин-5, α-s1-казокинин-6, β-казокинин и дипептид Туг-Pro. Выявленные белки устойчивы к воздействию ферментов и колебаниям pH. Условием для образования этих соединений является наличие в кишечнике казеина — основного белка молока и молочных продуктов. Важную роль играет и степень активности штаммов бактерий. Включение в рацион йогурта, содержащего *L. helveticus*, достоверно снижает САД

и ДАД у людей с АГ. Такой продукт получил патент как метод коррекции дисфункции сосудистого эпителия. Йогурт получают с помощью ферментации казеина со штаммом *L. helveticus* DSM 13137 или *L. helveticus* DSM 17754. Выделенный путем концентрации и нанофильтрации кисломолочный продукт включает живые микроорганизмы и выработанные ими Ile-Pro-Pro и/или Val-Pro-Pro. Другие лактобактерии являются продуцентами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — самого известного нейромедиатора. Синтезируемая КМ ГАМК не проникает через гематоэнцефалический барьер, однако способна расслаблять гладкую мускулатуру и тем самым уменьшать показатели АД у людей на начальных стадиях АГ. Также лактобактерии могут инициировать экспрессию опиоидных мю-рецепторов, что приводит к увеличению синтеза оксида азота. Последний проявляет протективное действие на ССЗ: оказывает сосудорасширяющий эффект, тормозит разрастание гладкомышечных клеток, а также агрегацию и адгезию тромбоцитов. В настоящее время разрабатываются новые продукты, имеющие положительный эффект на уровень АД [17].

Испытания на животных показали возможность применения штаммов *Pediococcus acidilactici* R037 и *Lactobacillus acidophilus* ATTC4356 в качестве пробиотиков, предотвращающих формирование и прогрессирование атеросклероза [37].

В экспериментальном исследовании S. Andrade и соавт. показали, что штаммы *Bifidobacterium longum* BB536 способны понижать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, а уровень липопротеидов высокой плотности повышать. В 2015 г. H. Sugahara и соавт. доказали способность штамма *B. longum* BB536 повышать концентрацию КЦЖК — фекального бутирата и биотина. Штамм *B. longum* BB536 обладает необходимой доказательной базой, которая позволяет применять этот пробиотик как средство профилактики и лечения дисбаланса КМ и связанных с ним патологических состояний (гиперхолестеринемию и другие факторы риска ССЗ) [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные аргументы связи КМ с АГ подтверждают вовлечение дисбиоза КМ в патофизиологические механизмы развития АГ:

- влияние дисбаланса КМ на развитие АГ в некоторой степени можно объяснить генерацией КЦЖК, которые, активируя рецепторы GPR43, GPR41 и Olfr78, регулируют АД;
- КМ опосредованно действует на уровень АД, были найдены взаимосвязи КМ с изменениями липидного обмена;

• КМ влияет на иммунную систему и воспаление, метаболизм клеток и их пролиферацию, что также не может не отразиться на АД.

Полученные данные дают новые идеи для исследований в области разработки инновационной лечебной и диетической тактики управления АД, что крайне важно для пациентов педиатрического профиля, ведь адекватное лечение в раннем возрасте существенно снижает риски прогрессирования

и развития осложнений, значимо ухудшающих качество и сокращающих продолжительность жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапитов Л.И., Черепнина И.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64(4): 114–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-114-127
2. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A., Skelton J.A. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(14): 1307–1317. DOI: 10.1056/NEJMoa1502821
3. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 13–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
4. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 161(1): 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63
5. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Садчиков П.Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16(1): 7–18. DOI: 10.15690/pf.v16i1.1999
6. Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Лукашевич А.П., Вахрушев Я.М., Косарева Т.С. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(1): 31–37. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37
7. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Продукты метаболизма кишечной микрофлоры: возможна ли избирательная коррекция? *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(2): 212–218. DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1289
8. Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host. Microbe*. 2015; 17(5): 565–576. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.011
9. Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(4): 4–13. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-4-13
10. Макарова С.Г., Броева М.И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(3): 270–282. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1577
11. Payne M.S., Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front. Immunol.* 2014; 5: 595. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00595
12. Hansen R., Scott K.P., Khan S., Martin J.C., Berry S.H., Stevenson M., et al. First-Pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133320. DOI: 10.1371/journal.pone.0133320
13. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L., Nelson R., Engstrand L., Alm J., Dicksved J. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 90(3): 791–801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434
14. Lee E., Kim B.J., Kang M.J., Choi K.Y., Cho H.J., Kim Y., et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8(5): 471–477. DOI: 10.4168/aa.2016.8.5.471
15. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1): 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0
16. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т. Кишечная микробиота: роль в патогенезе артериальной гипертензии. *Клиническая медицина*. 2017; 95(2): 123–126. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-123-126
17. Каштанова Д.А., Качева О.Н., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть IV. Артериальная гипертензия, курение и микробиота кишечника. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(1): 69–72. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-69-72
18. Andrade-Oliveira V., Amano M.T., Correa-Costa M., Castoldi A., Felizardo R.J., Almeida D.C., et al. Gut

- Bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(8): 1877–1888. DOI: 10.1681/ASN.2014030288
19. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., Li E., Ahmari N., Carvajal J.M., et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015; 65(6): 1331–1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315
 20. Драпкина О.М., Ширококих О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018; 14(4): 567–574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574
 21. Li J., Zhao F., Wang Y., Chen J., Tao J., Tian G., et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017; 5(1): 14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x
 22. Collins H.L., Drazul-Schrader D., Sulpizio A.C., Koster P.D., Williamson Y., Adelman S.J., et al. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE(–/–) transgenic mice expressing CETP. *Atherosclerosis.* 2016; 244: 29–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.108
 23. Mueller D.M., Allenspach M., Othman A., Saely C.H., Muendlein A., Vonbank A., et al. Plasma levels of trimethylamine-N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. *Atherosclerosis.* 2015; 243(2): 638–644. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.091
 24. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z., et al. Gut Microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016; 165(1): 111–124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011
 25. Al-Obaide M.A.I., Singh R., Datta P., Rewers-Felkins K.A., Salguero M.V., Al-Obaidi I., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD. *J. Clin. Med.* 2017; 6(9): 86. DOI: 10.3390/jcm6090086
 26. Li J., Lin S., Vanhoutte P.M., Woo C.W., Xu A. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE(–/–) Mice. *Circulation.* 2016; 133(24): 2434–2446. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645
 27. Лобзин Ю.В., Авдеева М.В., Сидоренко С.В., Лучкевич В.С. Дисбаланс кишечной микробиоты как фактор риска кардиометаболических заболеваний. *Журнал инфектологии.* 2014; 6(4): 5–12. DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-4-5-12
 28. Sun G., Yin Z., Liu N., Bian X., Yu R., Su X., et al. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 493(2): 964–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.108
 29. Chen K., Zheng X., Feng M., Li D., Zhang H. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice. *Front. Physiol.* 2017; 8: 139. DOI: 10.3389/fphys.2017.00139
 30. Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вопросы питания.* 2019; 88(4): 25–33. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10038
 31. Boutagy N.E., Neilson A.P., Osterberg K.L., Smithson A.T., Englund T.R., Davy B.M., et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23(12): 2357–2363. DOI: 10.1002/oby.21212
 32. Malinowska A.M., Szwengiel A., Chmurzynska A. Dietary, anthropometric, and biochemical factors influencing plasma choline, carnitine, trimethylamine, and trimethylamine-N-oxide concentrations. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2017; 68(4): 488–495. DOI: 10.1080/09637486.2016.1256379
 33. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив.* 2016; 88(9): 135–142. DOI: 10.17116/terarkh2016889135-142
 34. Zeng W., Shen J., Bo T., Peng L., Xu H., Nasser M.I., et al. Cutting edge: Probiotics and fecal microbiota transplantation in immunomodulation. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 1603758. DOI: 10.1155/2019/1603758
 35. Leshem A., Horesh N., Elinav E. Fecal microbial transplantation and its potential application in cardiometabolic syndrome. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1341. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01341
 36. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J., Aragón-Vela J., Muñoz-Quezada S., Tecedor-Sánchez L., Abadía-Molina F. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients.* 2020; 12(3): 605. DOI: 10.3390/nu12030605
 37. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(12): 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
 38. Sugahara H., Odamaki T., Fukuda S., Kato T., Xiao J.Z., Abe F., et al. Probiotic Bifidobacterium longum alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13548. DOI: 10.1038/srep13548

REFERENCES

1. Agapitov L.I., Cherepnina I.V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension in children and adolescents, overview of new clinical guidelines of the American Academy of Pediatrics. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019; 64(4): 114–127 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-114-127
2. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A., Skelton J.A. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(14): 1307–1317. DOI: 10.1056/NEJMoa1502821
3. Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev A.D., Shaikhieva G.S. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(3): 13–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
4. Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiome: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 161(1): 55–63 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63
5. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O.A., Yasakov D.S., Sadchikov P.E. Intestinal microbiota and allergy. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of allergic diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2019; 16(1): 7–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/pf.v16i1.1999
6. Hohlacheva N.A., Glazyrina N.N., Lukashevich A.P., Vahrushev J.M., Kosareva T.S. The role of intestinal microflora in the development of cholelithiasis (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(1): 31–37 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37
7. Khavkin A.I., Komarova O.N. Products of metabolism of the intestinal microflora: can we use the selective correction? *Current Pediatrics*. 2015; 14(2): 212–218 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1289
8. Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host. Microbe*. 2015; 17(5): 565–576. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.011
9. Kardymon O.L., Kudryavtseva A.V. Molecular genetic methods for intestinal microbiome investigation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26(4): 4–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-4-13
10. Makarova S.G., Broeva M.I. Different Factors Influencing Early Stages of Intestine Microbiota Formation. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(3): 270–282 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/pf.v13i3.1577
11. Payne M.S., Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front. Immunol.* 2014; 5: 595. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00595
12. Hansen R., Scott K.P., Khan S., Martin J.C., Berry S.H., Stevenson M., et al. First-Pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133320. DOI: 10.1371/journal.pone.0133320
13. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L., Nelson R., Engstrand L., Alm J., Dicksved J. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 90(3): 791–801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434
14. Lee E., Kim B.J., Kang M.J., Choi K.Y., Cho H.J., Kim Y., et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8(5): 471–477. DOI: 10.4168/aa.2016.8.5.471
15. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1): 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0
16. Aitbaev K.A., Murkamilov I.E. Intestinal microbiota: its role in pathogenesis of arterial hypertension. *Klinicheskaya Meditsina*. 2017; 95(2): 123–126 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-123-126
17. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part IV. Arterial hypertension, smoking and the gut microbiota. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(1): 69–72 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-69-72
18. Andrade-Oliveira V., Amano M.T., Correa-Costa M., Castoldi A., Felizardo R.J., Almeida D.C., et al. Gut Bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(8): 1877–1888. DOI: 10.1681/ASN.2014030288
19. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., Li E., Ahmari N., Carvajal J.M., et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(6): 1331–1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315
20. Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Role of gut microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(4): 567–574 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574
21. Li J., Zhao F., Wang Y., Chen J., Tao J., Tian G., et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017; 5(1): 14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x
22. Collins H.L., Drazul-Schrader D., Sulpizio A.C., Koster P.D., Williamson Y., Adelman S.J., et al. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE(–/–) transgenic mice expressing CETP. *Atherosclerosis*. 2016; 244: 29–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.108
23. Mueller D.M., Allenspach M., Othman A., Saely C.H., Muendlein A., Vonbank A., et al. Plasma levels of

- trimethylamine-N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. *Atherosclerosis*. 2015; 243(2): 638–644. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.091
24. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z., et al. Gut Microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016; 165(1): 111–124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011
 25. Al-Obaide M.A.I., Singh R., Datta P., Rewers-Felkins K.A., Salguero M.V., Al-Obaidi I., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD. *J. Clin. Med.* 2017; 6(9): 86. DOI: 10.3390/jcm6090086
 26. Li J., Lin S., Vanhoutte P.M., Woo C.W., Xu A. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE^{-/-} Mice. *Circulation*. 2016; 133(24): 2434–2446. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645
 27. Lobzin Y.V., Avdeeva M.V., Sidorenko S.V., Luchkevich V.S. Imbalance in the intestinal microbiota as a risk factor of cardiometabolic diseases. *Journal Infectology*. 2014; 6(4): 5–12 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-4-5-12
 28. Sun G., Yin Z., Liu N., Bian X., Yu R., Su X., et al. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 493(2): 964–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.108
 29. Chen K., Zheng X., Feng M., Li D., Zhang H. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice. *Front. Physiol.* 2017; 8: 139. DOI: 10.3389/fphys.2017.00139
 30. Ivashkin V.T., Kashukh Ye.A. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. *Voprosy Pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88(4): 25–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10038
 31. Boutagy N.E., Neilson A.P., Osterberg K.L., Smithson A.T., Englund T.R., Davy B.M., et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23(12): 2357–2363. DOI: 10.1002/oby.21212
 32. Malinowska A.M., Szwengiel A., Chmurzynska A. Dietary, anthropometric, and biochemical factors influencing plasma choline, carnitine, trimethylamine, and trimethylamine-N-oxide concentrations. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2017; 68(4): 488–495. DOI: 10.1080/09637486.2016.1256379
 33. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(9): 135–142 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/terarkh2016889135-142
 34. Zeng W., Shen J., Bo T., Peng L., Xu H., Nasser M.I., et al. Cutting edge: Probiotics and fecal microbiota transplantation in immunomodulation. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 1603758. DOI: 10.1155/2019/1603758
 35. Leshem A., Horesh N., Elinav E. Fecal microbial transplantation and its potential application in cardiometabolic syndrome. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1341. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01341
 36. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J., Aragón-Vela J., Muñoz-Quezada S., Tercedor-Sánchez L., Abadia-Molina F. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2020; 12(3): 605. DOI: 10.3390/nu12030605
 37. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(12): 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
 38. Sugahara H., Odamaki T., Fukuda S., Kato T., Xiao J.Z., Abe F., et al. Probiotic Bifidobacterium longum alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13548. DOI: 10.1038/srep13548

ВКЛАД АВТОРОВ

Бурлуцкая А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Коробкина О.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка, создание опубликованной работы, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Burlutskaya A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Korobkina O.G.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; preparation and creation of final work; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and creation of published work with data visualisation and display.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Коробкина Ольга Геннадьевна* — ординатор второго года обучения кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1097-0698>

Контактная информация: e-mail: olga_k_17@mail.ru; тел.: +7 (918) 988-71-98;

ул. Площадь Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия.

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Olga G. Korobkina* — Clinical Resident (2nd year), Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1097-0698>

Corresponding author: e-mail: olga_k_17@mail.ru; tel.: +7 (918) 988-71-98;

Plushchad' Pobedy str., 1, Krasnodar, 350007, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР)

В. А. Крутова^{1,2}, А. А. Баклакова^{2,*}

¹ Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Зиповская, д. 4/1, 4/3, г. Краснодар, 350010, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Использование агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в качестве триггера овуляции в программах экстракорпорального оплодотворения привело к значительному снижению риска синдрома гиперстимуляции яичников, но при этом возникла необходимость усиленной поддержки лютеиновой фазы в циклах с переносом свежих эмбрионов.

Цель обзора — предоставить информацию о современных методах поддержки лютеиновой фазы после смены триггера овуляции в программах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, оценить целесообразность и безопасность применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в посттрансферном периоде.

Методы. Поиск публикаций осуществлялся по базам PubMed, E-library, Web of science, Cochrane Library, Cyberleninka. Глубина поиска — 10 лет. Системный поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, поддержка лютеиновой фазы, триггер овуляции, экстракорпоральное оплодотворение, синдром гиперстимуляции яичников.

Результаты. Проанализировано 96 источников литературы, из них в обзор вошло 35. В целом обзор проведенных в настоящее время исследований показал существенную эффективность добавления агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для поддержки лютеиновой фазы, повышение успешности программ экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов и переноса эмбрионов, улучшение исходов беременности. Добавление микродоз хорионического гонадотропина к стандартной поддержке лютеиновой фазы препаратами прогестерона также повышает частоту наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий, но это может привести к развитию позднего синдрома гиперстимуляции яичников и должно применяться с осторожностью.

Заключение. Добавление агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в лютеиновую фазу может улучшить исходы беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов у пациентов с риском

развития синдрома гиперстимуляции яичников после смены триггера овуляции. Тем не менее необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для поддержки лютеиновой фазы в циклах переноса свежих эмбрионов.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, экстракорпоральное оплодотворение, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, поддержка лютеиновой фазы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Крутова В.А., Баклакова А.А. Поддержка лютеиновой фазы у пациентов с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 136–148. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-136-148>

Поступила 25.06.2020

Принята после доработки 07.10.2020

Опубликована 20.12.2020

LUTEAL SUPPORT AND RISK OF OVARIAN HYPERSTIMULATION IN ASSISTED REPRODUCTION (A REVIEW)

Victoria A. Krutova^{1,2}, Alice A. Baklakova²

¹ *Kuban State Medical University Clinic,
Zipovskaya str., 4/1, 4/3, Krasnodar, 350010, Russia*

² *Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia*

ABSTRACT

Background. Gonadotropin-releasing hormone agonist as an ovulation trigger effectively reduces the ovarian hyperstimulation risk in in vitro fertilisation protocols, at the same time requiring an effective luteal phase support in embryo transfer cycles.

Objectives. A review of modern approaches to luteal support after the ovulation trigger switch in in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection protocols; assessment of feasibility and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist in the post-transfer period.

Methods. Literature sources were mined in the PubMed, eLibrary, Web of Science, Cochrane Library, Cyberleninka databases at a depth of 10 years. The query keywords were: gonadotropin-releasing hormone agonist, luteal phase support, ovulation trigger, in vitro fertilisation, ovarian hyperstimulation syndrome.

Results. The review included 35 records selected from the 96 analysed total. The analysis reveals a sensible efficiency of gonadotropin-releasing hormone agonist for the luteal phase support, improved success of in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer strategies, improved pregnancy outcomes. Microdosing of chorionic gonadotropin to supplement standard progesterone luteal support also improves the pregnancy outcome rate in assisted reproduction, however, at the risk of late ovarian hyperstimulation syndrome and should be applied with caution.

Conclusion. Administration of gonadotropin-releasing hormone agonist for luteal support may improve pregnancy outcomes in in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection protocols in patients with the ovarian hyperstimulation risk after the ovulation trigger switch. Nevertheless, further research is necessary into the efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist for luteal support in embryo transfer cycles.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome, in vitro fertilisation, gonadotropin-releasing hormone agonist, luteal support

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Krutova V.A., Baklakova A.A. Luteal Support and Risk of Ovarian Hyperstimulation in Assisted Reproduction (A Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 136–148. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-136-148>

Submitted 25.06.2020

Revised 07.10.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом во всем мире все большее число пар получают лечение методом экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов и переноса эмбрионов (ЭКО/ИКСИ и ПЭ), в связи с чем поиск путей повышения их эффективности является актуальным и по настоящее время. Известно, что дефицит лютеиновой фазы (ЛФ) — распространенная проблема в программах ЭКО/ИКСИ и ПЭ. Первая из предполагаемых причин дисфункции желтых тел — это супрафизиологические уровни эстрадиола, возникающие при овариальной стимуляции, они мешают правильному функционированию гипоталамо-гипофизарной системы. Повышенное содержание эстрадиола в фолликулярной фазе и прогестерона в первые дни ЛФ ухудшает секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ). При овариальной стимуляции в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ, как правило, эстрадиол достигает и превышает в десятки раз значения, встречающиеся в менструальном цикле, так же как и прогестерон в первые дни ЛФ. Результат этих гормональных изменений — нарушение секреции ЛГ гипофизом. Таким образом, контролируемая овариальная стимуляция как таковая представляет собой показания для поддержки ЛФ [1].

Использование протоколов а-ГнРГ или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ может вызвать неадекватное развитие эндометрия и асинхронность между восприимчивостью эндометрия и переносом эмбриона в ЛФ. Дефицит ЛФ может привести к снижению частоты имплантации, частоты наступления беременности (ЧНБ) и увеличению частоты аборт [2].

Развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) является наиболее серьезным ятрогенным осложнением овариальной стимуляции и является опасным для жизни в его тяжелой форме. Есть большие вариации в частоте СГЯ при ЭКО/ИКСИ и ПЭ, предполагаемая распространенность составляет 20–33% в легкой форме и 3–8% в умеренной или тяжелой форме [3]. Единственный гарантированный метод профилактики раннего СГЯ заключается в отмене переноса эмбрионов

в свежем цикле. Однако большинство врачей неохотно отменяют цикл, когда финансовое бремя лечения и психологический стресс пациента может быть значительным. Превентивные стратегии, которые кажутся высокоэффективными для снижения или предотвращения СГЯ, включают применение протоколов с ант-ГнРГ и использование а-ГнРГ для инициирования финала созревания яйцеклеток. Кроме того, технология созревания ооцитов вне организма обладает большим потенциалом для пациентов с большим количеством антральных фолликулов (КАФ).

По мнению L. Kaye et al. (2019), использование а-ГнРГ для индукции созревания яйцеклеток является стандартным пусковым механизмом для пациентов с риском развития СГЯ при проведении ЭКО/ИКСИ и ПЭ с использованием протокола с ант-ГнРГ. Из-за укороченной продолжительности всплеска ЛГ после введения а-ГнРГ пациенты испытывают ранний лютеолиз, дефектное образование желтых тел и снижение продукции вазоактивных и ангиогенных факторов, тем самым предотвращается развитие СГЯ средней и тяжелой степени [4].

Усовершенствования в протоколах витрификации позволили проводить выборочное замораживание эмбрионов с переносом в последующем цикле, также известном как отложенный перенос эмбрионов или сегментация цикла. Изначально эта стратегия была обозначена для пациентов, находящихся в группе риска развития СГЯ [5]. Многие клиники стали активно использовать сегментацию цикла, но в недавнем метаанализе, проведенном K.M. Wong et al. (2017), включающем четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и 1892 пациента, были получены доказательства умеренного качества об отсутствии существенной разницы в совокупности показателей живорождения с отношением шансов 1,09 [95% CI: 0,91–1,31; $I^2 = 0\%$] при сравнении отложенного переноса с переносом эмбрионов в «свежем цикле» [6]. Путем оптимизации профиля ЛФ для «свежего» переноса после введения триггера а-ГнРГ ЧНБ может быть увеличена, быть сопоставима с той, которая была получена после запуска ХГЧ, в то время как снизятся или исчезнут риски, связанные с СГЯ.

Стратегии поддержки ЛФ включают: интенсивную экзогенную стероидную поддержку ЛФ и тщательный мониторинг сывороточных уровней эстрадиола и прогестерона, адъювантную терапию низкими дозами ХГЧ, введенными в момент а-ГнРГ-триггера («двойной триггер») или после извлечения ооцитов, или введение рекомбинантного ЛГ [7], а также добавление а-ГнРГ к стандартной поддержке ЛФ препаратами прогестерона [8].

До сих пор ведутся споры о лучшем агенте для поддержки ЛФ, его дозе и продолжительности введения, а также времени инициации и прекращения введения препарата.

Цель обзора — предоставить информацию о современных методах поддержки лютеиновой фазы после смены триггера овуляции в программах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, оценить целесообразность и безопасность применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в посттрансферном периоде.

МЕТОДЫ

В обзор включены данные релевантных статей, описывающих различные методы ведения лютеиновой фазы у пациентов с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников после смены триггера овуляции, опубликованных с сентября 2010 по июнь 2020 г. и представленных в следующих электронных базах: PubMed, E-library, Web of science, Cochrane Library, Cyberleninka. Поисковые запросы задавались посредством следующих сочетаний слов: для русскоязычных публикаций — синдром гиперстимуляции яичников, экстракорпоральное оплодотворение, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, поддержка лютеиновой фазы; для англоязычных — GnRHa trigger, hCG, IVF, ovarian hyperstimulation syndrome, ovulation trigger, luteal phase support. Осуществлялся поиск публикаций, не найденных по поисковым запросам, по спискам литературы в релевантных статьях. Стратегия поиска литературных источников представлена на рисунке 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интенсивная стероидная поддержка лютеиновой фазы

Прогестерон рекомендуется для поддержки ЛФ в протоколах ЭКО/ИКСИ и ПЭ [9]. Результаты систематического обзора, проведенного M. T. Connell et al. (2014), свидетельствуют о том, что сроки начала поддержки ЛФ могут повлиять на вероятность наступления беременности. Инициация поддержки ЛФ до извлечения яйцеклеток по сравнению с днем получения ооцитов предполагает

потенциальное снижение вероятности наступления беременности. Начало введения прогестерона на 3-й или 6-й день после извлечения ооцитов также ведет к снижению вероятности наступления беременности [10]. Начало поддержки ЛФ не было изучено должным образом. Необходимы дополнительные исследования для изучения оптимальных способов ведения ЛФ и правильного выбора времени для поддержания уровня эндогенного прогестерона. До тех пор пока исследования не будут выполнены, поддержка ЛФ должна быть обеспечена в окне между вечером дня извлечения яйцеклетки и 3-м днем после. При имеющихся в настоящее время доказательствах не было обнаружено никаких серьезных различий в эффективности при сравнении различных путей введения прогестерона или продолжительности его действия для поддержки ЛФ. В стимулированных циклах ЭКО наблюдается значительная эндогенная продукция прогестерона начиная немедленно после и, возможно, даже немного ранее введения триггера ХГЧ. Хотя добавление экзогенного прогестерона в ЛФ важно, но также важно не опережать созревание эндометрия вне синхронизации с развитием эмбриона. Было продемонстрировано, что введение прогестерона в начале цикла, то есть до извлечения яйцеклетки, по сравнению с добавлением его в течение 24 часов после приведет к более низким показателям беременности. Существует приемлемое окно времени, через 24–48 часов после извлечения яйцеклеток, для начала приема прогестерона [11].

Безопасная и эффективная доза микронизированного прогестерона в масляных капсулах составляет 600 мг в день (200 мг трижды в день), тогда как доза вагинального геля с прогестероном (как однократная доза, так и двукратная) эффективна для поддержки ЛФ. Внутримышечное введение прогестерона также эффективно, но инъекции болезненны для пациентов, неудобны для введения, обычно требуют помощи другого человека и связаны с серьезными побочными эффектами, такими как рубцы, инфекции, абсцессы, аллергические реакции, которые могут потребовать госпитализации [12].

M. van der Linden et al. (2015), в обзоре восьми РКИ, включавшем 875 женщин, обнаружили, что добавление прогестагена имеет преимущества для показателей клинической беременности, продолжающейся беременности и живорождения в сравнении с плацебо или без лечения. Кроме того, прогестерон с внутримышечным способом введения имел больше преимуществ по сравнению с вагинальным/ректальным (OR = 1,24, [95% CI, 1,03–1,50]) в отношении живорождения [13].



Рис. 1. Стратегия поиска литературных источников.

Fig. 1. Literature analysis workflow.

Вопрос о необходимости применения эстрогенов для поддержки ЛФ, их дозах и формах применения остается дискуссионным [14]. По данным Клинических рекомендаций «ВРТ и искусственная инсеминация» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2019)¹, в случаях применения а-ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов для поддержки ЛФ рекомендуется использовать высокие дозы прогестерона и дополнительно назначать эстрогены [9]. А. Mohammed et al. (2019) в своем исследовании пришли к выводу, что одновременное применение эстрогена и прогестерона имело последствия в виде от-

сутствия общей пользы для клинических показателей беременности (OR = 1,33; $p > 0,05$). Когда различные способы введения прогестерона были рассмотрены отдельно, было выявлено, что клинические показатели беременности не изменились от добавления эстрогена к прогестерону либо с вагинальным, либо с внутримышечным путем введения. Таким образом, не было никакой пользы для клинических показателей беременности при лечении эстрогенами, тогда как добавление прогестерона было обязательным. Добавление эстрадиола к прогестерону для поддержки ЛФ, вероятно, не рекомендуется (рис. 2) [15].

¹ Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: клинические рекомендации (протокол лечения). Available: https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/pismo-minzdrava-rossii-ot-05_03_2019-n-15-4-i-2-1908-o-n.pdf

По данным Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, эстрадиол не рекомендуется применять для поддержки ЛФ, поскольку он не повышает эффективность ЭКО/ИКСИ и ПЭ с точки зрения частоты живорождений/продолжающейся беременности или безопасности с точки зрения СГЯ [11].

Применение адъювантных низких доз хорионического гонадотропина

G. Bildik et al. (2020) отмечают, что ХГЧ сам по себе действует как лютеотропный агент и увеличивает эндогенную продукцию прогестерона из существующих множественных желтых тел для поддержки ЛФ в стимулированных циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ. Они продемонстрировали, что ХГЧ улучшает жизнеспособность, повышает регуляцию экспрессии антиапоптотических генов и улучшает выход прогестерона из клеток гранулы, особенно в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ с применением в качестве триггера а-ГнРГ, в которых ЛФ оказывается наиболее дефектной [16].

Данные, представленные S. Kol et al. (2015), четко указывают на то, что существует большая вариабельность между пациентами по развитию лютеолиза. Хотя большинство пациентов получали ХГЧ болюс между днем +2 и днем +4 от забора ооцитов, у некоторых наблюдался относительно медленный лютеолитический процесс, они получали болюс на день +5, +7 и +8. Это открытие отражает значительную популяционную изменчивость в контексте кинетики лютеолитического процесса и подчеркивает основную концепцию тщательного индивидуального наблюдения при определении сроков введения болюса ХГЧ [17].

Любую дозу ХГЧ в дополнение к триггеру а-ГнРГ следует использовать осторожно, потому что это может потенциально повысить риск развития СГЯ. Цель двойного триггера с низкой дозой ХГЧ в то же время, что и а-ГнРГ, состоит в том, чтобы обеспечить достаточный уровень ХГЧ для поддержки желтых тел, подать дополнительный сигнал, необходимый для адекват-

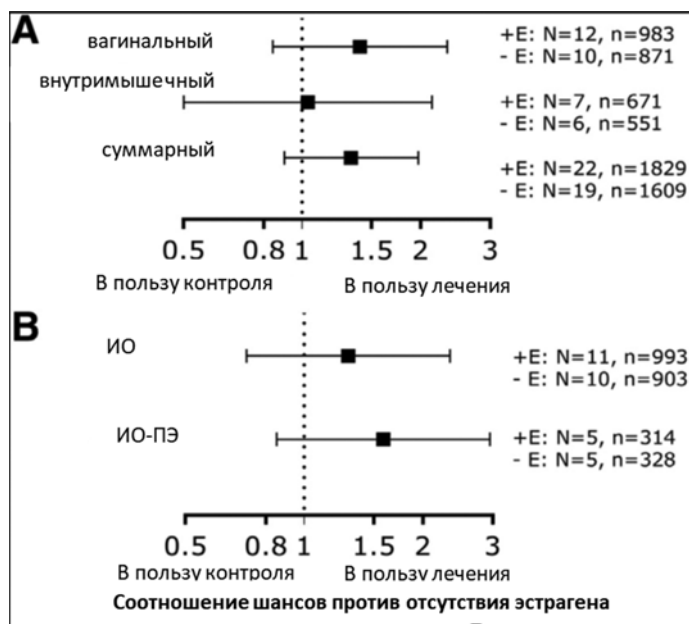


Рис. 2. Отношение шансов (95% доверительный интервал) для относительной пользы для клинической беременности сочетания добавок эстрогена и прогестерона у женщин, перенесших новые циклы ЭКО. В группе А прогестерон вводился вагинальным или внутримышечным путями и всеми путями вместе. В группе В введение прогестерона начинали при извлечении ооцитов (ИО) или между извлечением ооцитов и переносом эмбрионов (ИО-ПЭ). Пунктирная линия представляет собой сравнительное отношение шансов для лечения только прогестероном (без эстрогена). Существенных различий между лечением и препаратами не было. N — количество групп исследования, n — общее количество женщин, для каждого лечения или компаратора. +E — плюс эстроген; -E — без эстрогена.

Fig. 2. Odds ratio (95% CI) for clinical pregnancy outcomes with estrogen—progesterone settings in women with new IVF cycles. In cohort A, progesterone was administered by vaginal, intramuscular route or simultaneously. In cohort B, progesterone was applied at oocyte retrieval (IO) or between retrieval and embryo transfer (IO-ET). Dotted line demarks the odds ratio for progesterone-only treatment (no estrogen). No significant differences revealed between drug settings. N — number of study cohorts, n — total number of women, for each setting or comparator. +E — with estrogen; -E — no estrogen.

ной лютеинизации. Данная концепция была разработана для включения ежедневных микро-доз ХГЧ, всего 100–150 МЕ, в течение всей ЛФ без использования каких-либо экзогенных препаратов прогестерона [18]. Это позволяет достичь в середине ЛФ стимулированного цикла концентрацию прогестерона сходную с концентрацией при введении триггера ХГЧ. Необходимость повторных анализов крови для измерения уровня прогестерона является существенным недостатком этого подхода. С 7-го дня оплодотворения эмбрион начинает вырабатывать ХГЧ, и с этого момента времени эндогенно-продуцируемый ХГЧ будет компенсировать дефицит ЛГ, вызванный супрафизиологическими стероидными уровнями, и позволит избежать регрессии лютеиновых тел [19].

Ограничением является трудность введения микродозы ХГЧ из-за отсутствия доступных препаратов для проведения таких мероприятий [20]. Кроме того, было проведено исследование 23 женщин с риском развития СГЯ при среднем значении эстрадиола 4,891 пг/мл. В день введения триггера а-ГнРГ им был введен ХГЧ (1500 МЕ), в течение 1 часа после извлечения яйцеклетки частота развития СГЯ тяжелой степени составила 26% [21].

Добавление рекомбинантного лютеинизирующего гормона

В одном небольшом РКИ, включавшем 35 женщин, не было отмечено различий в частоте живорождения (22,2% (4/18) против 23,5% (4/17)) или количестве извлеченных ооцитов ($11,7 \pm 1,9$ против $13,8 \pm 1,8$) между группой приема добавок ЛГ и группой только прогестерона. Ни в одной из этих групп не было зарегистрировано ни одного случая СГЯ [22].

Рекомендация: добавление ЛГ к прогестерону для поддержки ЛФ может быть использовано только в контексте клинического испытания [11].

Использование агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для поддержки лютеиновой фазы

В настоящее время имеются данные о благотворном влиянии введения однократных или повторных доз а-ГнРГ для поддержки ЛФ на исход беременности. Точный, лежащий в основе механизм действия а-ГнРГ до сих пор не ясен, хотя и предполагается, что он поддерживает функцию желтых тел, индуцируя секрецию ЛГ из гонадотропных клеток гипофиза, стимулирует эндометрий через рецепторы к гонадотропин-рилизинг-гормону (ГнРГ) [23].

D. Qu et al. (2020) полагают, что основной благотворный эффект от введения а-ГнРГ в середине лютеиновой фазы осуществляется на трех уровнях: желтое тело, эндометрий и эмбрион. Желтые тела могут поддерживаться а-ГнРГ за счет активации секреции ЛГ гипофизом, а также непосредственно связывать ГнРГ рецепторы на эндометрии, имитировать выработку ангиогенных факторов роста и снижение естественной киллерной цитотоксичности, что делает эндометрий более восприимчивым для имплантации эмбриона. Кроме того, а-ГнРГ может оказывать прямое благотворное воздействие на раннее развитие эмбриона путем повышения уровня ХГЧ, прогестерона и эстрадиола [24].

S. Zafardoust et al. (2015) в своем исследовании (83 женщины) сообщают о благоприятном влиянии болюса а-ГнРГ в дополнение к прогестерону для поддержки ЛФ, по сравнению с одним только прогестероном, на клиническую частоту беременности (27,9% (12/43) vs. 10,0% (4/40); OR 3,4, 95% CI 1,01–11,9) [25]. В другом РКИ приняли участие 400 женщин, не было выявлено различий в частоте встречаемости СГЯ между группой а-ГнРГ и контрольной группой с применением только препаратов прогестерона (RR 0,96; 95% CI 0,32–2,89; $p = 0,94$) [26]. В метааналитических исследованиях была подтверждена ценность применения добавки а-ГнРГ в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ [27, 28]. Представленные РКИ подтверждают положительные результаты: повторные дозы а-ГнРГ, особенно при назальном введении, могут стать привлекательной альтернативой классическим формам поддержки ЛФ в протоколе с а-ГнРГ [29].

В исследовании N. Fusi et al. (2019) приняли участие 1344 пациента, они были рандомизированы на группы: со стандартной поддержкой лютеиновой фазы препаратами прогестерона, с многократным введением а-ГнРГ после переноса эмбрионов и с однократным введением а-ГнРГ на 6-й день после переноса эмбрионов. Наблюдалось увеличение положительных результатов ХГЧ, клинических показателей беременности и родов, когда а-ГнРГ был добавлен в лютеиновой фазе, как одиночный болюс или как повторная инъекция. В частности, циклы ЭКО/ИКСИ и ПЭ с положительным ХГЧ составили соответственно 37,85 и 36,1% при использовании пяти инъекций или одного болюса у пациентов <35 лет, 33,8 и 32,9% у пациентов старше 35 лет. Никаких различий не наблюдалось, когда а-ГнРГ был добавлен в виде одного болюса или нескольких инъекций [30].

Bar-Hava I. и соавт. (2016) в своем исследовании на 46 пациентках, получили 24 (52,1%)

продолжающихся клинических беременностей, при использовании для поддержки ЛФ а-ГнРГ, ни у одной не развился СГЯ [31].

Когда нужно отменять поддержку лютеиновой фазы?

Общепринятой практикой было проводить поддержку ЛФ в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ примерно до 10-й недели беременности, после чего она прекращалась. Поддержка ЛФ может быть прекращена на момент проведения первого ультразвукового исследования (УЗИ), через 2–3 недели после положительного теста на беременность [32]. Кроме того, другие исследования показали, что поддержку ЛФ можно безвредно прекратить после положительного теста на беременность [29, 31].

Систематический обзор и метаанализ 7 РКИ, проведенный M. Watters et al. (2019), свидетельствуют о том, что длительное применение прогестерона после положительного результата ХГЧ может не потребоваться, а раннее прекращение приема препарата не повлияет отрицательно на клинические исходы. В частности, не было никакой разницы в продолжающейся беременности, частоте живорождений и выкидышей между группами, в которых прием прогестерона был прекращен раньше по сравнению с длительным приемом прогестерона. Это поддерживает гипотезу о том, что повышение эндогенного ХГЧ, связанное с имплантацией, обеспечивает адекватную поддержку ЛФ на ранних стадиях беременности в преддверии лютеоплацентарного сдвига, который происходит на сроке от семи до восьми недель беременности [33].

ОБСУЖДЕНИЕ

Чтобы избежать риска развития СГЯ, в качестве альтернативы запуску ХГЧ для окончательного созревания яйцеклеток в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ были введены а-ГнРГ. Однако, хотя использование а-ГнРГ практически полностью исключает риск развития СГЯ и успешно заменяет ХГЧ для индукции созревания ооцитов, его главным недостатком являются значительно более низкие показатели беременности по сравнению с запуском ХГЧ. Считается, что сниженные показатели беременности могут быть вызваны лютеолитическим эффектом а-ГнРГ [32].

Исследование I. Bar-Hava et al. (2016) демонстрирует, что раннее введение а-ГнРГ в ЛФ в циклах ЭКО и ПЭ с ант-ГнРГ у пациентов с нормальным овариальным резервом, с использованием а-ГнРГ в качестве триггера овуляции, не только спасают функцию желтого тела, но и являются достаточным для поддержки имплантации эм-

бриона и дальнейшего развития беременности без необходимости какой-либо другой поддерживающей терапии ЛФ [31].

В исследовании A. Wiser et al. (2019) пациенты были рандомизированы на группы: 1-я группа — повторные дозы 0,1 мг а-ГнРГ каждые 3 дня с 3-го дня после получения ооцитов, 2-я группа — 80 мкг рекомбинантного ХГЧ на 3-й день после извлечения ооцитов. Набор в группу ХГЧ был остановлен после того, как у семи пациентов был диагностирован СГЯ. Группа а-ГнРГ состояла из молодых женщин (средний возраст 30,9 года) со средним значением максимальной концентрации эстрадиола 3232,3 пг/мл. Случаев СГЯ, кровотечений до сдачи крови на ХГЧ, а значит и никаких случаев недостаточного ЛФ выявлено не было. Клиническая частота наступления беременности, достигнутая с помощью модифицированной поддержки ЛФ с применением а-ГнРГ, составила 43,6% [34].

Хотя лютеиновая поддержка с а-ГнРГ, по-видимому, приносит пользу для достижения беременности, остается неясным, может ли применение а-ГнРГ после переноса эмбриона отрицательно сказаться на его здоровье, повлиять на мать или ребенка либо увеличить частоту возникновения врожденных пороков развития.

По мнению W. Zhou et al. (2017), однократное введение а-ГнРГ в периимплантационной период вряд ли влияет на качество эмбриона, но способствует имплантации и прогрессированию беременности. Кроме того, в середине лютеиновой фазы (до установления кровообращения между матерью и плодом) введение лекарственных средств будет иметь токсический эффект «всё или ничего», то есть эмбрион, который развивается в продолжающуюся беременность, не подвергается никакому воздействию. Их исследование показывает, что добавление а-ГнРГ для поддержки ЛФ является относительно безопасным и эффективным, если ограничить количество имплантируемых эмбрионов для снижения частоты многоплодных беременностей [35].

В своем проспективном РКИ D. Qu et al. (2020) сравнивали эффективность и безопасность однократных и ежедневных доз а-ГнРГ с прогестероном в качестве поддержки ЛФ для беременности, родов и послеродовых исходов. Их результаты показали, что непрерывное добавление а-ГнРГ может быть достаточным для поддержки ЛФ, чему соответствуют нормальные сывороточные уровни прогестерона в середине лютеиновой фазы при ежедневном введении а-ГнРГ, что привело к более высоким

показателям клинической беременности и живорождения по сравнению с однократной дозой а-ГнРГ. Кроме того, во время двухлетнего наблюдения за детьми данной группы их поведение в процессе развития было сходным с поведением детей, рожденных после стандартного протокола ЭКО/ИКСИ и ПЭ [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышесказанного, можно отметить, что, несмотря на большое количество проведенных исследований по модификации ЛФ, в настоящее время не найден оптимальный метод ведения пациентов с риском развития СГЯ, поскольку в этом случае развивается выраженный лютеолиз, что связано с заменой индуктора созревания ооцитов на а-ГнРГ. Было установлено, что препараты прогестерона эффективны и должны использоваться для поддержки ЛФ. При имеющихся в настоящее время доказательствах не было обнаружено никаких серьезных различий в эффективности при сравнении различных путей введения прогестерона или продолжительности его действия для поддержки ЛФ. Равным образом не было никакой пользы для клинических показателей беременности при лечении эстро-

генами, а также отсутствуют данные об эффективности их применения для профилактики СГЯ.

Введение любой дозы ХГЧ в дополнение к триггеру а-ГнРГ следует использовать осторожно, потому что это может потенциально увеличить риск развития СГЯ, хотя и повышает эффективность программ ВРТ за счет поддержания адекватного уровня ЛГ в ЛФ стимулированного цикла. Добавление рекомбинантного ЛГ для поддержки ЛФ может быть использовано только в контексте клинического испытания.

Необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности применения а-ГнРГ для поддержки ЛФ путем проведения РКИ с длительным периодом наблюдения, а также продолжить поиски оптимального ведения ЛФ с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Ziegler D., Pirtea P., Andersen C. Y., Ayoubi J. M. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Progesterone, and Estrogen in Luteal Phase Support After hCG Triggering, and When in Pregnancy Hormonal Support Can Be Stopped. *Fertil. Steril.* 2018; 109(5), 749–755. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006
2. Ma X., Du W., Hu J., Yang Y., Zhang X. Effect of Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Addition for Luteal Support on Pregnancy Outcome *in vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2020; 85(1): 13–25. DOI: 10.1159/000501204
3. Mourad S., Brown J., Farquhar C. Interventions for the Prevention of OHSS in ART Cycles: An Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 1(1): CD012103. DOI: 10.1002/14651858
4. Kaye L., Griffin D., Thorne J., Neuber E., Nulsen J., Benadiva C., Engmann L. Independent Serum Markers of Corpora Lutea Function After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Trigger and Adjuvant Low Dose Human Chorionic Gonadotropin in *in vitro* Fertilization. *Fertil. Steril.* 2019; 112(3): 534–544. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.034
5. Roque M., Haahr T., Geber S., Esteves S. C., Humaidan P. Fresh Versus Elective Frozen Embryo Transfer in IVF/ICSI Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis of Reproductive Outcomes. *Hum. Reprod. Update.* 2019; 25(1): 2–14. DOI: 10.1093/humupd/dmy033
6. Wong K.M., van Wely M., Mol F., Repping S., Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3(3): CD011184. DOI: 10.1002/14651858.CD011184
7. Benadiva C., Engmann L. Luteal Phase Support After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Triggering: Does It Still Matter? *Fertil. Steril.* 2018; 109(5): 763–767. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.003
8. Song M., Liu C., Hu R., Wang F., Huo Z. Administration Effects of Single-Dose GnRH Agonist for Luteal Support in Females Undertaking IVF/ICSI Cycles: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Exp. Ther. Med.* 2020; 19(1): 786–796. DOI: 10.3892/etm.2019.8251
9. Посисеева Л.В., Перепечай М.И., Петрова О.А., Петрова У.Л. Возможности прегравидарной подготовки женщин с низким овариальным резервом. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16(7): 6–9. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-7-6-9
10. Connell M. T., Szatkowski J. M., Terry N., DeCherney A. H., Propst A. M., Hill M. J. Timing Luteal Support in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review. *Fertil. Steril.* 2015; 103(4): 939–946.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.125

11. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E., et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum. Reprod. Open.* 2020; 2020(2): hoaa009. DOI: 10.1093/hropen/hoaa009
12. Yanushpolsky E.H. Luteal Phase Support in in Vitro Fertilization. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33(2): 118–127, DOI: 10.1055/s-0035-1545363
13. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015(7): CD009154. DOI: 10.1002/14651858.CD009154.pub
14. Денисова В.М., Исакова Э.В., Корсак В.С. Поддержка лютеиновой фазы цикла в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2017; 23(2): 37–46. DOI: 10.17116/repro201723237-46
15. Mohammed A., Woad K.J., Mann G.E., Craigon J., Raine-Fenning N., Robinson R.S. Evaluation of Progesterone Supplementation for Luteal Phase Support in Fresh in Vitro Fertilization Cycles. *Fertil. Steril.* 2019; 112(3): 491–502.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.021
16. Bildik G., Akin N., Esmaeilian Y., Hela F., Yakin K., Onder T., et al. hCG Improves Luteal Function and Promotes Progesterone Output Through the Activation of JNK Pathway in the Luteal Granulosa Cells of the Stimulated IVF Cycles. *Biol. Reprod.* 2020; 102(6): 1270–1280, DOI: 10.1093/biolre/ioaa034
17. Kol S., Breyzman T., Segal L., Humaidan P. 'Luteal Coasting' After GnRH Agonist Trigger — Individualized, HCG-based, Progesterone-Free Luteal Support in 'High Responders': A Case Series. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(6): 747–751. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.09.001
18. Devine K., Richter K.S., Widra E.A., McKeeby J.L. Vitified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertil. Steril.* 2018;109(2): 266–275. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.004
19. Lawrenz B., Coughlan C., Fatemi H. M. Individualized Luteal Phase Support. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019; 31(3): 177–182. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000530
20. Andersen C.Y., Fischer R., Giorgione V., Kelsey T.W. Micro-dose hCG as luteal phase support without exogenous progesterone administration: mathematical modelling of the hCG concentration in circulation and initial clinical experience. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(10): 1311–1318. DOI: 10.1007/s10815-016-0764-7
21. Seyhan A., Ata B., Polat M., Son W.Y., Yarali H., Dahan M.H. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. *Hum. Reprod.* 2013; 28(9): 2522–2528. DOI: 10.1093/humrep/det124
22. Papanikolaou E. G., Verpoest W., Fatemi H., Tarlatzis B., Devroey P., Tournaye H. A Novel Method of Luteal Supplementation With Recombinant Luteinizing Hormone When a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Is Used Instead of Human Chorionic Gonadotropin for Ovulation Triggering: A Randomized Prospective Proof of Concept Study. *Fertil. Steril.* 2011; 95(3): 1174–1177. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.023
23. Benmachiche A., Benbouhedja S., Zoghmar A., Boularak A., Humaidan P. Impact of Mid-Luteal Phase GnRH Agonist Administration on Reproductive Outcomes in GnRH Agonist-Triggered Cycles: A Randomized Controlled Trial. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 124. DOI: 10.3389/fendo.2017.00124
24. Qu D., Li Y. Multiple-dose Versus Single-Dose Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist After First in Vitro Fertilization Failure Associated With Luteal Phase Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(6): 300060520926026. DOI: 10.1177/0300060520926026
25. Zafardoust S., Jeddi-Tehrani M., Akhondi M.M., Sadeghi M.R., Kamali K., Mokhtar S., et al. Effect of Administration of Single Dose GnRH Agonist in Luteal Phase on Outcome of ICSI-ET Cycles in Women With Previous History of IVF/ICSI Failure: A Randomized Controlled Trial. *J. Reprod. Infertil.* 2015; 16(2): 96–101
26. Yıldız G.A., Şükür Y.E., Ateş C., Aytaç R. The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to routine luteal phase support in intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 182: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.026
27. Oliveira J. B. A., Baruffi R., Petersen C. G., Mauri A. L., Cavagna M., Franco J. G. Jr. Administration of Single-Dose GnRH Agonist in the Luteal Phase in ICSI Cycles: A Meta-Analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 8: 107. DOI: 10.1186/1477-7827-8-107
28. Martins W P., Ferriani R. A., Navarro P. A., Nastri C. O. GnRH Agonist During Luteal Phase in Women Undergoing Assisted Reproductive Techniques: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2016; 47(2): 144–151. DOI: 10.1002/uog.14874
29. De Ziegler D., Pirtea P., Andersen C.Y., Ayoubi J.M. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Progesterone, and Estrogen in Luteal Phase Support After hCG Triggering, and When in Pregnancy Hormonal Support Can Be Stopped. *Fertil. Steril.* 2018;109(5): 749–755. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006
30. Fusi F.M., Brigante C.M., Zanga L., Renzini M.M., Bosisio C., Fadini R. GnRH Agonists to Sustain the Luteal Phase in Antagonist IVF Cycles: A Randomized Prospective Trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 103. DOI: 10.1186/s12958-019-0543-2

31. Bar-Hava I., Mizrahi Y., Karfunkel-Doron D., Omer Y., Sheena L., Carmon N., Ben-David G. Intranasal gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) for luteal-phase support following GnRHa triggering, a novel approach to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in high responders. *Fertil. Steril.* 2016; 106(2): 330–333. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.004
32. Leth-Moller K., Hammer Jagd S., Humaidan P. The luteal phase after GnRHa trigger — understanding an enigma. *Int. J. Fertil. Steril.* 2014; 8: 227–234.
33. Watters M., Noble M., Child T., Nelson S. Short versus extended progesterone supplementation for luteal phase support in fresh IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2020; 40(1):143–150. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.10.009
34. Wiser A., Klement A.H., Shavit T., Berkovitz A., Koren R.R., Gonen O., Amichay K., Shulman A. Repeated GnRH agonist doses for luteal support: a proof of concept. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 39(5): 770–776, DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.07.031
35. Zhou W., Zhuang Y., Pan Y., Xia F. Effects and Safety of GnRH-a as a Luteal Support in Women Undertaking Assisted Reproductive Technology Procedures: Follow-Up Results for Pregnancy, Delivery, and Neonates. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(5): 1269–1275. DOI: 10.1007/s00404-017-4353-5

REFERENCES

1. De Ziegler D., Pirtea P., Andersen C. Y., Ayoubi J. M. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Progesterone, and Estrogen in Luteal Phase Support After hCG Triggering, and When in Pregnancy Hormonal Support Can Be Stopped. *Fertil. Steril.* 2018; 109(5): 749–755, DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006
2. Ma X., Du W., Hu J., Yang Y., Zhang X. Effect of Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Addition for Luteal Support on Pregnancy Outcome in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2020; 85(1): 13–25. DOI: 10.1159/000501204
3. Mourad S., Brown J., Farquhar C. Interventions for the Prevention of OHSS in ART Cycles: An Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 1(1): CD012103. DOI: 10.1002/14651858
4. Kaye L., Griffin D., Thorne J., Neuber E., Nulsen J., Benadiva C., Engmann L. Independent Serum Markers of Corpora Lutea Function After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Trigger and Adjuvant Low Dose Human Chorionic Gonadotropin in in Vitro Fertilization. *Fertil. Steril.* 2019; 112(3): 534–544, DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.034
5. Roque M., Haahr T., Geber S., Esteves S.C., Humaidan P. Fresh Versus Elective Frozen Embryo Transfer in IVF/ICSI Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis of Reproductive Outcomes. *Hum. Reprod. Update.* 2019; 25(1): 2–14. DOI: 10.1093/humupd/dmy033
6. Wong K.M., van Wely M., Mol F., Repping S., Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3(3): CD011184. DOI: 10.1002/14651858.CD011184
7. Benadiva C., Engmann L. Luteal Phase Support After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Triggering: Does It Still Matter? *Fertil. Steril.* 2018;109(5): 763–767 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.003
8. Song M., Liu C., Hu R., Wang F., Huo Z. Administration Effects of Single-Dose GnRH Agonist for Luteal Support in Females Undertaking IVF/ICSI Cycles: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Exp. Ther. Med.* 2020; 19(1): 786–796. DOI: 10.3892/etm.2019.8251
9. Posiseeva L.V., Perepechay M.I., Petrova O.A., Petrova U.L. Opportunities of pregravid preparation for women with low ovarian reserve. *Effective Pharmacotherapy.* 2020; 16(7): 6–9 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-7-6-9
10. Connell M.T., Szatkowski J.M., Terry N., DeCherney A.H., Propst A.M., Hill M.J. Timing Luteal Support in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review. *Fertil. Steril.* 2015; 103(4): 939–946.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.125
11. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E., et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum. Reprod. Open.* 2020; 2020(2): hoaa009. DOI: 10.1093/hropen/hoaa009
12. Yanushpolsky E.H. Luteal Phase Support in in Vitro Fertilization. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33(2): 118–127, DOI: 10.1055/s-0035-1545363
13. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015(7): CD009154. DOI: 10.1002/14651858.CD009154.pub
14. Denisova V.M., Isakova E.V., Korsak V.S. Luteal phase support in ART programs (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017; 23(2): 37–46 (In Russ.). DOI: 10.17116/repro201723237-46
15. Mohammed A., Woad K.J., Mann G.E., Craigon J., Raine-Fenning N., Robinson R.S. Evaluation of Progesterone Supplementation for Luteal Phase Support in Fresh in Vitro Fertilization Cycles. *Fertil. Steril.* 2019; 112(3): 491–502.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.021
16. Bildik G., Akin N., Esmaeilian Y., Hela F., Yakin K., Onder T., et al. hCG Improves Luteal Function and Promotes Progesterone Output Through the Activation of JNK Pathway in the Luteal Granulosa Cells of

- the Stimulated IVF Cycles. *Biol. Reprod.* 2020; 102(6): 1270–1280. DOI: 10.1093/biolre/iaaa034
17. Kol S., Breyzman T., Segal L., Humaidan P. 'Luteal Coasting' After GnRH Agonist Trigger — Individualized, HCG-based, Progesterone-Free Luteal Support in 'High Responders': A Case Series. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(6): 747–751. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.09.001
 18. Devine K., Richter K.S., Widra E.A., McKeeby J.L. Vit- rified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertil. Steril.* 2018;109(2): 266–275. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.004
 19. Lawrenz B., Coughlan C., Fatemi H. M. Individual- ized Luteal Phase Support. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019; 31(3): 177–182. DOI: 10.1097/ GCO.0000000000000530
 20. Andersen C.Y., Fischer R., Giorgione V., Kelsey T.W. Micro-dose hCG as luteal phase support without exog- enous progesterone administration: mathematical mod- elling of the hCG concentration in circulation and ini- tial clinical experience. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(10): 1311–1318. DOI: 10.1007/s10815-016-0764-7
 21. Seyhan A., Ata B., Polat M., Son W.Y., Yarali H., Da- han M.H. Severe early ovarian hyperstimulation syn- drome following GnRH agonist trigger with the addi- tion of 1500 IU hCG. *Hum. Reprod.* 2013; 28(9): 2522–2528. DOI: 10.1093/humrep/det124
 22. Papanikolaou E. G., Verpoest W., Fatemi H., Tarla- tzis B., Devroey P., Tournaye H. A Novel Method of Lu- teal Supplementation With Recombinant Luteinizing Hormone When a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Is Used Instead of Human Chorionic Gonado- tropin for Ovulation Triggering: A Randomized Prospec- tive Proof of Concept Study. *Fertil. Steril.* 2011; 95(3): 1174–1177. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.023
 23. Benmachiche A., Benbouhedja S., Zoghmar A., Bou- larak A., Humaidan P. Impact of Mid-Luteal Phase GnRH Agonist Administration on Reproductive Out- comes in GnRH Agonist-Triggered Cycles: A Random- ized Controlled Trial. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 124. DOI: 10.3389/fendo.2017.00124
 24. Qu D., Li Y. Multiple-dose Versus Single-Dose Go- nadotropin-Releasing Hormone Agonist After First in Vitro Fertilization Failure Associated With Luteal Phase Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(6): 300060520926026. DOI: 10.1177/0300060520926026
 25. Zafardoust S., Jeddi-Tehrani M., Akhondi M.M., Sade- ghi M.R., Kamali K., Mokhtar S., et al. Effect of Admin- istration of Single Dose GnRH Agonist in Luteal Phase on Outcome of ICSI–ET Cycles in Women With Pre- vious History of IVF/ICSI Failure: A Randomized Con- trolled Trial. *J. Reprod. Infertil.* 2015; 16(2): 96–101
 26. Yıldız G.A., Şükür Y.E., Ateş C., Aytaç R. The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to routine luteal phase support in intracytoplasmic sperm injec- tion and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 182: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.026
 27. Oliveira J. B. A., Baruffi R., Petersen C. G., Mau- ri A. L., Cavagna M., Franco J. G. Jr. Administration of Single-Dose GnRH Agonist in the Luteal Phase in ICSI Cycles: A Meta-Analysis. *Reprod. Biol. Endocri- nol.* 2010; 8: 107. DOI: 10.1186/1477-7827-8-107
 28. Martins W.P., Ferriani R. A., Navarro P. A., Nastri C. O. GnRH Agonist During Luteal Phase in Women Under- going Assisted Reproductive Techniques: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2016; 47(2): 144–151. DOI: 10.1002/uog.14874
 29. De Ziegler D., Pirtea P., Andersen C.Y., Ayoubi J.M. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Progesterone, and Estrogen in Luteal Phase Support After hCG Trig- gering, and When in Pregnancy Hormonal Support Can Be Stopped. *Fertil. Steril.* 2018;109(5): 749–755. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006
 30. Fusi F.M., Brigante C.M., Zanga L., Renzini M.M., Bo- sisio C., Fadini R. GnRH Agonists to Sustain the Lu- teal Phase in Antagonist IVF Cycles: A Randomized Prospective Trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 103. DOI: 10.1186/s12958-019-0543-2
 31. Bar-Hava I., Mizrahi Y., Karfunkel-Doron D., Omer Y., Sheena L., Carmon N., Ben-David G. Intranasal gonad- otropin-releasing hormone agonist (GnRHa) for lute- al-phase support following GnRHa triggering, a novel approach to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in high responders. *Fertil. Steril.* 2016; 106(2): 330–333. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.004
 32. Leth-Moller K., Hammer Jagd S., Humaidan P. The lu- teal phase after GnRHa trigger — understanding an enigma. *Int. J. Fertil. Steril.* 2014; 8: 227–234.
 33. Watters M., Noble M., Child T., Nelson S. Short ver- sus extended progesterone supplementation for lu- teal phase support in fresh IVF cycles: a system- atic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2020; 40(1): 143–150. DOI: 10.1016/j. rbmo.2019.10.009
 34. Wiser A., Klement A.H., Shavit T., Berkovitz A., Ko- ren R.R., Gonen O., Amichay K., Shulman A. Repeat- ed GnRH agonist doses for luteal support: a proof of concept. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 39(5): 770–776. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.07.031
 35. Zhou W., Zhuang Y., Pan Y., Xia F. Effects and Safe- ty of GnRH-a as a Luteal Support in Women Under- taking Assisted Reproductive Technology Procedures: Follow-Up Results for Pregnancy, Delivery, and Ne- onates. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(5): 1269–1275. DOI: 10.1007/s00404-017-4353-5

ВКЛАД АВТОРОВ

Крутова В.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания разработкой дизайна исследования.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Баклакова А.А.

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач. Проведение исследования — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — написание текста рукописи, составление резюме, подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Krutova V.A.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment, design of research.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Baklakova A.A.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives. Conducting research — literature review on the research topic, data collection.

Text preparation and editing — writing of the manuscript; assembling of the abstract; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Крутова Виктория Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>

Баклакова Алиса Антиноевна* — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-6941-2770>

Контактная информация: e-mail: e-alisa@bk.ru; тел.: +7 (909) 4562919;

ул. Мусоргского 1/4, кв. 112, г. Краснодар, 350072, Россия.

Victoria A. Krutova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University; Chief Physician, Kuban State Medical University Clinic.

<https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>

Alice A. Baklakova* — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6941-2770>

Contact information: e-mail: e-alisa@bk.ru; tel.: +7 (909) 4562919;

Musorgskogo 1/4 appart. 112, Krasnodar, 35000, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР)

К. В. Урюпина^{1,*}, И. И. Куценко¹, Е. И. Кравцова¹, Ю. В. Кудлай¹, И. И. Кравцов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Зиповская, д. 4/1, д. 4/3, г. Краснодар, 350010, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Эндометриальное бесплодие служит одной из частых причин неудач при проведении процедур вспомогательных репродуктивных технологий. Факторы, приводящие к эндометриальному бесплодию, очень разнообразны и нуждаются в систематизации для того, чтобы в будущем подобрать оптимальную схему лечения для каждой пациентки.

Цель обзора — осветить проблему снижения фертильности, связанную с эндометриальным фактором бесплодия у женщин в позднем репродуктивном возрасте.

Методы. Библиографический метод: для написания статьи нами были использованы литературные источники из базы данных Pubmed, MedLine, РИНЦ и поисковой системы Cyberleninka. Глубина поиска составляла до 10 лет. В качестве поисковых фраз были использованы: «endometrial factors of infertility», «маточные факторы бесплодия», «causes of infertility». Отбирались статьи, затрагивающие тему женского бесплодия и, в частности, эндометриального фактора бесплодия. Малоинформативные статьи отвергались.

Результаты. Всего был проанализирован 51 источник, из них 36 вошло в обзор. Данные, приведенные в литературных источниках, свидетельствуют о том, что эндометриальные причины бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста связаны с накоплением гинекологической патологии и возрастными изменениями, приводящими к снижению рецептивности эндометрия, рассинхронизации его развития и созревания эмбриона при проведении процедур вспомогательных репродуктивных технологий.

Заключение. Определение функционального статуса эндометрия очень важно для прогнозирования результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий, поскольку даже при использовании эмбриона хорошего качества сниженная рецептивность эндометрия может препятствовать зачатию. Таким образом, перед проведением процедуры вспомогательных репродуктивных технологий необходимо диагностировать и по возможности устранять эндометриальные причины бесплодия. На основании изложенного можно прийти к следующим заключениям: возраст женщины является основным предиктором наступления беременности в процедурах ЭКО/ИКСИ. Одним из главных маркеров готовности к имплантации является толщина эндометрия. При маточном бесплодии в полости матки могут наблюдаться признаки нарушения местного иммунитета и аутоиммунные реакции. Наиболее частые механизмы маточного бесплодия сопряжены с такой патологией, как миома матки, эндометриоз, эндометрит. У женщин с маточным бесплодием при выполнении ЭКО/ИКСИ нередко отмечается асинхрония между готовностью эндометрия к зачатию и способностью эмбриона к имплантации.

Ключевые слова: эндометрий, ВРТ, бесплодие, рецептивность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Кудлай Ю.В., Кравцов И.И. Эндометриальный фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 149–163. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-149-163>

Поступила 09.09.2020

Принята после доработки 15.10.2020

Опубликована 20.12.2020

ENDOMETRIAL INFERTILITY IN PATIENTS OF LATE REPRODUCTIVE AGE (A REVIEW)

Kristina V. Uryupina^{1,*}, Irina I. Kutsenko¹, Elena I. Kravtsova¹, Julia V. Kudlai¹, Igor I. Kravtsov²

¹ *Kuban State Medical University, Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia*

² *Kuban State Medical University Clinic, Zipovskaya str., 4/1, 4/3, Krasnodar, 350010, Russia*

ABSTRACT

Background. Endometrial infertility is a frequent cause of failure in assisted reproduction. Causes of endometrial infertility are manifold and require comprehensive assessment for a successful choice of treatment strategy.

Objectives. A review of infertility concepts accounting for endometrial infertility in women of late reproductive age.

Methods. Bibliographic analysis: sources for review were mined in the PubMed, MedLine, eLibrary and Cyberleninka databases at a depth of 10 years. Keyword queries were: endometrial factors of infertility, uterine infertility [маточные факторы бесплодия], causes of infertility. Selected articles related to female infertility and, particularly, endometrial factors of infertility. Low-informative articles were not considered.

Results. A total of 51 sources were analysed, with 36 selected in the review. The reviewed evidence suggests that endometrial female infertility in late reproductive age is associated with cumulative gynaecological pathology and age-related change adversely impacting endometrial receptivity and synchrony with embryo maturation in assisted reproductive protocols.

Conclusion. Determining the functional status of endometrium is prerequisite for the outcome prognosis in assisted reproduction due to feasible failures to conceive with a vital embryo but reduced endometrial receptivity. This observation warrants a timely diagnosis and treatment of endometrial disorders prior to having assisted reproductive interventions. Woman's age is the main predictor of successful pregnancy in IVF/ICSI protocols. Among the main markers of successful implantation is endometrial thickness. Uterine infertility may relate to impaired local immunity and autoimmune responses in uterine cavity. The most common mechanisms of uterine infertility are associated uterine myoma, endometriosis and endometritis. Women with uterine infertility attempting IVF/ICSI procedures often exhibit asynchronous endometrial development relative to the embryo maturity for implantation.

Keywords: endometrium, assisted reproduction, infertility, receptivity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Kudlai J.V., Kravtsov I.I. Endometrial Infertility in Patients of Late Reproductive age (a review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vest-*

nik. 2020; 27(6): 149–163. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-149-163>

Submitted 09.09.2020

Revised 15.10.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

На фоне наблюдающегося в России демографического кризиса особенно актуальной становится проблема бесплодия, которое диагностируется у 15–17,5% супружеских пар [1]. При этом эффективность процедур вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ) для женщин, страдающих бесплодием, обычно не превышает 30%. Согласно определению ВОЗ «Клиническое бесплодие — это болезнь репродуктивной системы, которая выражается в отсутствии клинической беременности после 12 или более месяцев регулярной половой жизни без предохранения от беременности». Механизмы бесплодия во многом остаются неизученными. Его причиной может быть: женский фактор (40%), мужской фактор (40%), их сочетание (10%). Факторы бесплодия, ассоциированные с патологией матки, встречаются у 3–5% женщин. Они могут быть как врожденными (агенезия или порок развития), так и приобретенными (синдром Ашермана, миома матки, аденомиоз и т.д.) [2]. Для женщин позднего репродуктивного возраста проблема бесплодия наиболее актуальна и требует особых подходов к ее решению. Целью обзора стало изучение основных причин эндометриального бесплодия при проведении ЭКО/ИКСИ.

МЕТОДЫ

В настоящем литературном обзоре анализируются основные причины бесплодия женщин, и акцент делается на эндометриальных факторах бесплодия. Для сбора информации мы использовали базы данных PubMed, Medline и сайт Cyberleninka. В качестве поисковых фраз были использованы словосочетания: «endometrial factors of infertility», «маточные факторы бесплодия», «causes of infertility». Этапы поиска по базам данных показаны в таблице 1 и на рисунке.

Проводился поиск полнотекстовых статей на русском и английском языках. Контакт с авторами исследований не осуществлялся. Всего в списке литературы представлено 36 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отобранные для обзора статьи были нами систематизированы и представлены в таблице 2 с указанием первого автора, года выхода, базы данных, из которой статья получена, N (количества обследованных) и краткой цели, отражающей содержание работы. Из них 6 литературных обзоров, 30 клинических исследований авторов.

Как видно из данных таблицы, в основном авторы статей фокусировались на изучении предикторов бесплодия разной этиологии при проведении ЭКО/ИКСИ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст как причина бесплодия

Возраст женщины является важнейшим фактором, определяющим возможность наступления и развития беременности. D. J. McLernon et al. (2016) показали, что отношение шансов родить для женщины 31 года и 37 лет составляет 1,66 и возраст служит наиболее значимым параметром, определяющим успех или неуспех ВРТ [3]. Фертильность женщин с годами снижается, и особенно ощутимо это происходит на рубеже 31–32 и 37–38 лет. Так, по сравнению с женщинами 30–31 года коэффициент плодовитости составляет для 34–35-летних 0,86; 36–37-летних 0,81; 38–39-летних 0,70; 40–41-летних 0,47; для 42–44-летних 0,39 [4].

Делаются многочисленные попытки определения значимых факторов бесплодия помимо возраста, в том числе и при использовании ВРТ. J. A. Leijdekkers et al. (2019) предложили

Таблица 1. Этапы отбора литературных источников
Table 1. Literature selection steps

База данных	Результаты начального поиска по ключевым словам	Число статей после анализа заголовков (+ дубликаты)	Отбор подходящих аннотаций	Число статей после последнего отбора (содержание)
PubMed	407	41	27	31
MedLine	4030	120	12	2
Cyberleninka (клинич. мед.)	184	17	12	3



Рис. Блок-схема поиска по базам данных.
Fig. Literature mining workflow.

тонкую стратификацию женщин, страдающих бесплодием. Авторы прогнозировали и изучали совокупный коэффициент рождаемости в когорте женщин, разделенных на группы согласно возрасту (моложе и старше 35 лет), уровню антимюллерова гормона (АМГ, порог 0,96 нг/мл) и реакции яичников (плохая, субоптимальная). В качестве индикаторной оцениваемой величины принимался совокупный коэффициент рождаемости (СКР) в течение нескольких циклов ЭКО/ИКСИ на протяжении 18 месяцев после начала лечения и частота живорождений (ЧЖ). Наихудшие показатели были в группе женщин старше 35 лет с плохой реакцией яичников (количеством антральных фолликулов (КАФ) менее 5), и АМГ <0,96 нг/мл. Для них СКР составил 37–41%, а частота живорождений на первом цикле для свежих и криоконсервированных эмбрионов составила, соответственно, 21 (16,7%) и 17 (13,5%) случаев ($n = 126$). Для пациенток старше 37 лет с высоким содержанием АМГ и КАФ более 5 СКР равнялось 41–55%, ЧЖ для свежих и криоконсервированных эмбрионов равнялось 29 (20,3%) и 35 (24,5%) случаев ($n = 143$). Для сравнения, в младшей возрастной группе независимо от сопутствующих параметров СКР варьировалась в диапазоне 58–69%, а ЧЖ составляла для свежих и криоконсервированных эмбрионов

104 (36,9%) и 93 (33%) случая ($n = 282$) [5]. Полученные результаты показывают, что возраст женщины является основным предиктором наступления беременности по результатам лечения методом ЭКО/ИКСИ.

Анализируя данные 5705 женщин, прошедших через процедуру ЭКО, S.L. Broer et al. (2013) выяснили влияние на вероятность наступления беременности таких предикторов, как АМГ, КАФ, возраст, тесты овариального резерва. Однако авторы пришли к выводу, что возраст был наилучшим предиктором наступления беременности, а включение в модель АМГ и КАФ лишь незначительно улучшало предсказательные возможности модели [6]. Тем не менее АМГ, так же как и количество яйцеклеток, полученных после первой стимуляции для ЭКО, может быть связан с частотой живорождений. Так, в исследовании СКР неуклонно возрастал с увеличением числа ооцитов, достигая 70% при извлечении 25 и более ооцитов в первом цикле стимуляции [7]. В модели прогнозирования СКР значимость АМГ была ощутимой и уступала только фактору возраста пациентки [8]. Таким образом, на основании возраста и уровня АМГ можно с высокой достоверностью определять перспективы беременности в каждом конкретном случае.

Таблица 2. Отобранные статьи, освещающие тему бесплодия (в т. ч. маточного)
Table 2. Selected publications on infertility (including uterine infertility)

Автор (первый)	Год	База данных	N	Цель работы
M. E. Akar ^[2]	2015	Pubmed	-	Лит. обзор
D. J. McLernon ^[3]	2016	Pubmed	113 873	Разработать модель прогноза живорождений при ЭКО
A. Z. Steiner ^[4]	2016	Pubmed	960	Оценка частоты бесплодия у женщин 30–44 лет
J. A. Leijdekkers ^[5]	2019	Pubmed	551	Прогноз живорождений при ЭКО/ИКСИ
S. L. Broer ^[6]	2013	Pubmed	5705	Прогноз живорождений при ЭКО/ИКСИ
N. P. Polyzos ^[7]	2018	Pubmed	14 469	Оценить связь между числом ооцитов и живорождений
O. Hamdine ^[8]	2015	Pubmed	487	Оценка роли АМГ в прогнозировании живорождений
D. Cimadomo ^[9]	2018	Pubmed	-	Лит. обзор
Z. P. Demko ^[10]	2016	Pubmed	15 112	Оценить влияние возраста матери на число зуплоидных эмбрионов
L. Hu ^[11]	2018	Pubmed	5485	Определить риски потери беременности при ВРТ
R. Tong ^[12]	2020	Pubmed	-	Оценить УЗИ-индекс рецептивности эндометрия
R. S. Martins ^[13]	2019	Pubmed	169	Оценить роль УЗИ-индексов для ассистирования ВРТ
N. Takahashi ^[14]	2018	Pubmed	22	Определение факторов живорождений при миоме матки
J. Alfer ^[15]	2020	Pubmed	151	Тестирование метода иммуногистохимического датирования
L. Mear ^[16]	2020	Pubmed	-	Лит. обзор
M. G. Da Broi ^[17]	2019	Pubmed	-	Лит. обзор
Н. В. Парамонова ^[18]	2018	Cyberleninka	94	Изучить рецептивность эндометрия при эндометриозе
Y. Fan ^[19]	2018	Pubmed	27	Оценить уровень воспалительных цитокинов при эндометриозе
M. Demir ^[20]	2019	Pubmed	39	Сравнить уровни интерлейкина-2 и TNF-α во время окна имплантации
W.-J. Wang ^[21]	2019	Pubmed	455	Определить взаимосвязь между аутофагией и локальной цитокиновой средой с хроническим эндометритом
J. Vessers ^[22]	2020	Pubmed	1317	Определить влияние кесарева сечения на живорождения
P. Quintero-Ronderos ^[23]	2019	Pubmed	158	Определение роли мутаций гена FOXD1 при повторяющихся потерях беременности
Y. Pan ^[24]	2020	Pubmed	917	Влияние факторов, влияющих на живорождения
F. Sarvi ^[25]	2017	Pubmed		Изучение влияния колониестимулирующего фактора гранулоцитов на лечение тонкого эндометрия
N. Frantz ^[26]	2020	Pubmed	24	Использование плазмы с тромбоцитами при тонком эндометрии
S. Sharma ^[27]	2018	Pubmed	135	Сравнить антиэстрогены при ВРТ
K. Marron ^[28]	2019	Pubmed	455	Представить новый метод расчета локальной концентрации лимфоцитов эндометрия
В. А. Бурлев ^[29]	2018	Cyberleninka	38	Изучить отклик изоформ ядерных рецепторов прогестерона и эстрадиола при эндометриозе
В. А. Бурлев ^[30]	2016	Cyberleninka	65	Изучить содержание в крови половых гормонов при перитонеальном эндометриозе
Э. А. Казачкова ^[31]	2019	Cyberleninka	130	Оценить рецептивность эндометрия при заболеваниях матки
В. А. Бурлев ^[32]	2015	Cyberleninka	36	Сравнительный анализ содержания растворимых LIF, LIFR, gp130 в среде культивирования эмбрионов при ЭКО/ИКСИ
Y. Fukui ^[33]	2019	Pubmed	-	Лит. обзор
J. Alfer ^[34]	2017	Pubmed	11	Изучить пациенток с тонким эндометрием
M. Ehsani ^[35]	2019	Medline	-	Лит. обзор
B. S. Shapiro ^[36]	2016	Medline	1169	Изучить влияние возраста матери на частоту факторов, связанных с асинхронностью эмбриона и эндометрия

Возрастное снижение фертильности во многом определяется снижением числа ооцитов, совпадающим с прогрессирующим снижением числа первичных фолликулов. При этом снижается качество эмбрионов и ооцитов как следствие мейотических нарушений во время оогенеза [9]. Существует обратная зависимость между возрастом женщины (>35 лет) и количеством зуплоидных эмбрионов, что вносит свой вклад в результаты ВРТ и определяет сниженный совокупный коэффициент рождаемости в позднем репродуктивном возрасте [10].

Вспомогательные репродуктивные технологии при бесплодии

Бесплодие является актуальной проблемой для современных супружеских пар, и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) становятся все более востребованными. В России количество центров ВРТ с 2010 по 2017 год удвоилось (со 110 до 220), а количество циклов ВРТ на 2017 год составило 139779 (РАРЧ)¹. Благодаря развитию технологий ЭКО/ИКСИ, хетчинга и переноса эмбрионов практически не осталось пар, которым нельзя было бы помочь. Тем не менее в некоторых категориях существуют большие трудности с зачатием и беременностью. Чаще всего это касается женщин позднего репродуктивного возраста.

Беременность после ВРТ сама по себе имеет повышенный риск прерывания по сравнению с естественным зачатием. В исследовании L. Hu et al. (2018) анализировалось влияние разных техник ЭКО/ИКСИ на риск потери беременности [11]. Наиболее значимым риском при проведении процедуры ВРТ был возраст женщины. Так, доля потери беременности составила для женщин 30 лет 11,4%, 30–35 лет — 12%, 36–40 лет — 17,8%, старше 40 лет — 37,7%. Беременность на фоне протокола контролируемой гиперстимуляции яичников (подготовка гонадотропин-рилизинг гормонами [ГнРГ] или минимальная стимуляция) характеризовалась более высокой вероятностью потери беременности по сравнению с ГнРГ-длинным протоколом. Использование криоконсервированного эмбриона имело повышенный риск раннего выкидыша, но сниженный риск позднего выкидыша по сравнению с пересадкой свежего эмбриона [11].

Эффективность метода ЭКО в лечении бесплодия варьирует в диапазоне 20–60%. Основным маркером готовности эндометрия к имплантации является его толщина, определяемая подготовкой эстрогенами. При толщине менее 5 мм проводить пересадку эмбрионов нецелесо-

сообразно, при 5–7 мм имплантация возможна, но вероятность ее снижена. Идеальным является слой 9–12 мм. С целью оценки циклов ЭКО используют доплерографию. Оценка сосудистой системы очень важна для имплантационного прогноза: отсутствие сосудов в эндометрии свидетельствует о невозможности имплантации. Ультразвуковая оценка кровотока эндометрия, параметры кровотока в спиральной и маточной артериях могут быть эффективными показателями для оценки восприимчивости эндометрия, и они имеют определенное клиническое значение при оценке беременности после применения ВРТ [12]. Такие УЗИ-параметры, как индекс сопротивления маточной артерии и индекс пульсации, достоверно ниже при имплантации, чем при ее отсутствии [13].

Маточное бесплодие

Не только патология яичников может быть причиной бесплодия. Невозможность нормального течения беременности в ряде случаев определяется заболеваниями матки, частота которых с возрастом нарастает, и это сказывается на результатах ВРТ. Так, например, миома матки снижает вероятность успешной беременности на фоне проведенного ЭКО, особенно когда имеются большие миоматозные узлы или когда их число значительно [14].

При миоме матки нарушения фертильности возникают вследствие дефицита кровоснабжения матки, застоя, тонкого/атрофического эндометрия, локального воспаления при повышенном цитокиновом фоне, снижения числа эндометриальных желез в окрестностях субмукозных узлов, утолщения субэндометрия, изменения локальной концентрации прогестерона/эстрогена, роста числа рецепторов к прогестерону, экстрадиолу, факторам роста (трансформирующему, эпидермальному, инсулиноподобному). Созревание эндометрия характеризуется определенной концентрацией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в стромальных и эпителиальных клетках матки в среднесекреторную фазу, когда зачатие наиболее вероятно [15]. На результаты ЭКО влияют число, размеры и локализация узлов, наличие дополнительной патологии.

Другой маточной патологией, снижающей фертильность, является эндометриоз, вероятность проявления которого, как оказалось, связана с полиморфизмом ряда генов. Это заболевание поражает, по крайней мере, 10% женщин позднего репродуктивного возраста и служит причиной бесплодия и неспецифических симптомов, включая тазовую боль [16]. Эндометриозом страдают

¹ Российская ассоциация репродукции человека. Отчеты регистра за 2017 год. Available: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php

25–50% женщин с бесплодием, и 30–50% пациенток с эндометриозом испытывают те или иные трудности с зачатием и беременностью [17]. У женщин с бесплодием на фоне эндометриоза наблюдается уменьшение и рассинхронизация количества и качества пиноподий, снижение концентрации лейкоингибирующего фактора, протеинов HOXA10, гликоделина А, интегрин $\alpha\beta 3$, отмечается повышение содержания ароматазы. Кроме того, активируется фактор 1 стероидогенеза, что, вероятно, сказывается на перистальтической активности миометрия. В основе локальной невосприимчивости к прогестерону при эндометриозе лежит усиленная местная продукция эстрадиола в эндометрии. У пациенток с эндометриозом обнаружены повышенные концентрации сывороточных ИЛ-37 и ИЛ-10 и снижение уровней ИЛ-17 А и ИЛ-2. Концентрация ИЛ-4 при запущенных случаях эндометриоза существенно повышается. Таким образом, для эндометриоза характерно усиление воспалительных процессов в организме, что снижает вероятность имплантации даже качественного эмбриона [18, 19]. При доброкачественных гинекологических заболеваниях такие маркеры эндометриального бесплодия, как ИЛ-2 и ФНО- α , повышены в промывной жидкости из полости матки. При определении референтных значений данных параметров их можно использовать для диагностики гинекологических заболеваний, связанных с бесплодием [20].

Частое нарушение фертильности наблюдается на фоне хронического эндометрита (ХЭ). Его распространенность в возрасте 25–35 лет в среднем составляет 14%, прогрессивно увеличиваясь с возрастом пациенток. При ХЭ эффективность ВРТ сильно снижается, и в 20–25% случаев это заболевание является единственной причиной бесплодия. Клинические проявления эндометрита сопровождаются дисбалансом цитокинов и простагландинов в эндометрии. У пациенток с бесплодием на фоне ХЭ наблюдается картина тонкого эндометрия с нарушением секреторной трансформации. Помимо воспалительного компонента при ХЭ играют роль аутоиммунные нарушения. В частности, у пациенток с бесплодием на фоне ХЭ значительно повышается уровень антиэндотелиальных антител. ХЭ сильно ассоциирован с развитием эндометриоза. ХЭ на фоне бесплодия сопровождается значительным снижением рецептивности эндометрия: наблюдается отставание гистологического строения эндометрия от дня цикла, количество пиноподий на 18–24-й день цикла резко снижено [1]. У женщин с хроническим эндометритом и с повторными неудачами имплантации значительно повышена экспрессия ИЛ-17 и снижена

продукция ИЛ-10 и TGF- β . При этом содержание *Tregs* в эндометрии уменьшается. ИЛ-17 участвует в иммунном отторжении плода материнским организмом, а дефицит *Tregs* провоцирует воспаление и фиброз, вследствие чего бластоцисты не могут имплантироваться. Это объясняет механизм самопроизвольного прерывания беременности при эндометрите [21].

Кесарево сечение, частота применения которого неуклонно растет, также может стать причиной маточного бесплодия. Сниженные показатели клинической беременности при переносе эмбриона указывают на то, что имплантация значительно затруднена после кесарева сечения. Так, в исследовании J. Vissers et al. (2020) наблюдалось снижение коэффициента живорождений у женщин, перенесших кесарево сечение, по сравнению с женщинами, рожавшими через естественные родовые пути: это соотношение составило 15,9% (51/320) против 23,3% (219/941) (OR = 0,63; 95% ДИ 0,45–0,87). Также были снижены: частота продолжающейся беременности — 20,15 против 28,1%; клинической беременности — 25,7 против 33,8% и биохимической беременности — 36,2 против 45,5% [22].

Мутации гена FOXD1 могут быть причиной нарушения нормальной имплантации, поскольку данный белок участвует в регуляции генов эндометрия и плаценты и связан с повторяющимися потерями беременности. В будущем предполагается использование FOXD1 в качестве маркера нарушения фертильности у женщин с длительным бесплодием [23].

Таким образом, причины, приводящие к дефектам маточного имплантационного фактора в позднем репродуктивном возрасте, поливалентны и усугубляются наличием гинекологической патологии с формированием внеозологических структурно-функциональных изменений в эндометрии.

Тонкий эндометрий

Толщина эндометрия меньше 7 мм является критичной для проведения ЭКО и снижает вероятность нормальной беременности. Y. Pan et al. (2020) определили три независимых предиктора, влияющих на коэффициент живорождения у молодых женщин. Продолжительность бесплодия ($p = 0,033$), толщина эндометрия до переноса ($p = 0,002$) и количество перенесенных эмбрионов ($p = 0,013$) были основными факторами, определявшими рождение потомства после переноса замороженных эмбрионов на стадии дробления. Пороговая точка составила: для продолжительности бесплодия 4,5 года, а для толщины эндометрия 8,9 мм. Данные результаты можно

учитывать в ходе принятия клинических решений по переносу замороженных эмбрионов [24].

В своей работе F. Sarvi et al. (2019) увеличивали толщину эндометрия у женщин, проходивших через ЭКО, путем введения в матку гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) с помощью катетера [19, 25]. ГКСФ стимулирует пролиферацию нейтрофильных гранулоцитов, увеличивает секрецию Th-2 цитокинов, стимулирует регуляторные Т-клетки и эффективен при имплантации эмбрионов посредством активации макрофагов децидуальных клеток. В иных случаях для увеличения толщины эндометрия используют аспирин, силденафил, пентоксифиллин и токоферол- α , но не всегда эндометрий реагирует на эти препараты [25].

Эпителий эндометрия, стромальные и иммунные клетки производят и секретируют паракринные сигнальные молекулы, включая факторы роста и цитокины, участвующие в децидуализации, прикреплении бластоцист и инвазии. В клиническом исследовании было показано значительное улучшение результатов ВРТ (54% живорождений) после внутриматочного введения обогащенной тромбоцитами плазмы женщинам с бесплодием и плохим ростом эндометрия [26]. Предполагается, что введение плазмы с тромбоцитами обогащает внутреннюю среду матки недостающими цитокинами и факторами роста.

В программах ВРТ осуществляют поддержку лютеиновой фазы (агонисты ГнРГ и др.). Повысить частоту живорождений у женщин с тонким эндометрием возможно посредством оптимизации прегравидарной подготовки и включением помимо гонадотропина антиэстрогенов (кломифен, тамоксифен) [27].

Рецептивность эндометрия

К основным причинам неудачи имплантации относят старший репродуктивный возраст женщины, измененную рецептивность и неоптимальную технику переноса эмбриона. Для осуществления успешной имплантации необходимо обеспечить синхронное развитие эндометрия и эмбриона. Любые инфекционно-воспалительные, аутоиммунные или иные патологические процессы в матке способны изменить рецептивность эндометрия. Нарушать имплантацию могут такие патологии, как миома матки, аденомиоз, частая стимуляция овуляции. Повышенное содержание антифосфолипидных и антитиреоидных антител, избыток цитотоксических лимфоцитов и активация цитокиновой сети по Th1-профилю сопряжены с неудачами ЭКО, невынашиванием беременности, повторяющимися выкидышами. Неадекватная секреция цитокинов, в частно-

сти ИЛ-18 и фактора, ингибирующего лейкемию (ФИЛ), свидетельствует о нарушенной рецептивности эндометрия и снижает вероятность имплантации даже при хорошем качестве эмбрионов. При нарушенной имплантации и повторяющейся потере беременности в эндометрии обнаруживают повышенные концентрации НК периферического типа, Th1- и В-клеток на фоне снижения содержания Th2-лимфоцитов [28].

Гормональное влияние на эндометрий во многом определяет его рецептивность. Прогестерон является основным стероидным гормоном, синтезируемым в яичниках, который совершенно необходим для имплантации эмбриона в эндометрий, децидуализации и поддержания беременности. Е2 (17 β -эстрадиол) обеспечивает пролиферацию клеток эндометрия, а прогестерон ее подавляет через рецептор прогестерона А (ПР-А). Оценка состояния ядерных рецепторов клеток эндометрия может использоваться для оценки его рецептивности и прогноза наступления беременности у женщин с эндометриозом. При бесплодии может наблюдаться инверсия ядерных рецепторов к эстрогенам и прогестерону, что приводит к ослаблению их отклика. Связанные с мембраной рецепторы прогестерона участвуют в реализации функции эндометрия. Тем не менее детальные механизмы рецептивности еще предстоит определить [29]. Возможно, не только снижение уровня половых гормонов, но и нарушенные механизмы рецептивности эндометрия служат причиной снижения фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста.

Реакция эндометрия на половые гормоны определяется ядерными рецепторами в клетках эндометрия. Определение экспрессии рецепторов к эстрогену (ЭР- α) и прогестеронам (ПР-А и ПР-В) в поверхностном эпителии эндометрия у женщин с эндометриозом в период окна имплантации (20–22-й дни при 28-дневном цикле) может служить показателем в оценке лечения и фертильности. У пациенток с эндометриозом и ненаступившей беременностью наблюдалось повышение экспрессии ЭР- α и снижение экспрессии ПР-А и ПР-В. Также для пациенток, которым проводилось лечение аналогами ГнРГ, отмечалось снижение экспрессии LIF, LIF-R α , gp130 и SOCS1 в эндометрии в случае ненаступившей беременности [30].

Одним из важных маркеров рецептивности эндометрия являются пиноподии, которые представляют собой выросты апикальной части эпителия матки. Снижение числа зрелых пиноподий наряду со снижением концентрации фактора, ингибирующего лейкемию, и рецепторов к нему

может вызвать репродуктивную дисфункцию у женщин [31].

Фактор, ингибирующий лейкемию (ФИЛ, LIF), синтезируется различными клетками, включая эндотелий, фибробласты и др. Обнаружено его присутствие в матке, трубах, яичниках, плаценте. Действует он через ФИЛ-специфичный рецептор и неспецифичный мембранный рецептор gp130. ФИЛ влияет на фенотип эмбриона, регулирует функцию трофобласта, способствует его инвазии в стенку матки, а бластоциста и желточный мешок являются его продуцентами. Gp130 присутствует в эмбрионах на стадии бластоцисты. Определение ФИЛ, специфического рецептора к ФИЛ и gp130 в культуральной среде эмбрионов (3–5-й дни) может служить для прогноза жизнеспособности и функциональной сохранности эмбриона при переносе его в полость матки [32]. Концентрация ФИЛ возрастает к моменту овуляции, и основная его роль заключается в том, что он регулирует прикрепление эмбриона к эпителию матки [33]. Слабая экспрессия ФИЛ в секреторной фазе сопряжена с бесплодием и недостаточным развитием сосудов в эндометрии [34].

Нарушение иммунного баланса в тканях матки может стать причиной нарушения фертильности. Большое значение уделяется избытку натуральных киллеров в полости матки и преобладанию цитокинов Th1-направленности. Во время нормальной беременности преобладают цитокины Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13). Такая поляризация предотвращает отторжение плода и обусловлена действием прогестерона и функцией трофобласта. В то же время содержание NK и гамма-интерферона у беременных сильно снижается [35]. Ehsani M. et al. (2019) отмечают у женщин с необъяснимым бесплодием повышение содержания Th1- и Th17-лимфоцитов, увеличение отношения Tfh/CD4-T-клеток, снижение уровня Трег-лимфоцитов, а также рост антифосфолипидных, антитиреоидных, антиовариальных антител, цитокинов и хемокинов [35].

Эмбриоэндометриальная рассинхронизация

В большинстве программ ЭКО перенос эмбрионов в полость матки осуществляется на 5-й день после оплодотворения. Часто возникает риск асинхронности между развитием эмбриона

и готовностью эндометрия к его имплантации, и этот риск существенно увеличивается с возрастом. B. S. Shapiro et al. (2016) в ретроспективном когортном анализе показали, что женщины в возрасте ≥ 35 лет имеют повышенную вероятность наличия по крайней мере одного фактора риска асинхронного переноса эмбриона, включая преждевременное повышение уровня прогестерона и задержку переноса бластоцисты. У женщин младшей группы коэффициент рождаемости на один перенос (на 5-й день после оплодотворения) эмбриона составил 62,9%, в то время как в старшей группе этот показатель составил 38% [36]. Таким образом, асинхронность эмбрио-эндометрия значительно увеличивается с возрастом, что приводит к резкому падению рождаемости в старшей репродуктивной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных позволил нам выделить основные эндометриальные факторы бесплодия, роль которых увеличивается с возрастом по мере накопления патологии. Функции эндометрия тесно связаны с деятельностью яичников, и поэтому нельзя рассматривать их отдельно. Продукция половых гормонов и их воздействие на эпителий матки через ядерные рецепторы подготавливает эндометрий к имплантации, и, следовательно, патология яичников неизбежно сказывается на готовности матки к зачатию. Тем не менее существуют локальные процессы инфекционно-воспалительного, аутоиммунного и иного характера, способные приводить к бесплодию. Процедуры ВРТ должны предваряться лечением этих заболеваний, после чего можно проводить ЭКО/ИКСИ. Развитие репродуктивных технологий позволяет в настоящее время решить проблему бесплодия в подавляющем большинстве случаев, и возраст не является непреодолимым препятствием для рождения здорового потомства.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Унанян А.Л., Коссович Ю.М., Демура Т.А., Бабурин Д.В., Сидорова И.С., Ищенко А.И. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2017; 4(4): 208–213. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-208-213
2. Akar M.E. Might uterus transplantation be an option for uterine factor infertility? *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2015; 16(1): 45–48. DOI: 10.5152/jtgga.2015.15107
3. McLernon D.J., Steyerberg E.W., Te Velde E.R., Lee A.J., Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113873 women. *B. M. J.* 2016; 355: i5735. DOI: 10.1136/bmj.i5735
4. Steiner A.Z., Jukic A.M. 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
5. Leijdekkers J.A., Eijkemans M.J.C., van Tilborg T.C., Oudshoorn S.C., van Golde R.J.T., Hoek A., et al.; OPTIMIST study group. Cumulative live birth rates in low-prognosis women. *Hum. Reprod.* 2019; 34(6): 1030–1041. DOI: 10.1093/humrep/dez051
6. Broer S.L., van Disseldorp J., Broeze K.A., Dolleman M., Opmeer B.C., Bossuyt P., et al.; IMPORT study group. 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
7. Polyzos N.P., Drakopoulos P., Parra J., Pellicer A., Santos-Ribeiro S., Tournaye H., et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. *Fertil. Steril.* 2018; 110(4): 661–670.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.039
8. Hamdine O., Eijkemans M.J.C., Lentjes E.G.W., Torrance H.L., Macklon N.S., Fauser B.C.J.M., Broekmans F.J. Antimüllerian hormone: prediction of cumulative live birth in gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 891–898.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.030
9. Cimadomo D., Fabozzi G., Vaiarelli A., Ubaldi N., Ubaldi F.M., Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 327. DOI: 10.3389/fendo.2018.00327
10. Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C., Petrov D.A., Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil. Steril.* 2016; 105(5): 1307–1313. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.025
11. Hu L., Du J., Lv H., Zhao J., Chen M., Wang Y., et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 74. DOI: 10.1186/s12958-018-0390-6
12. Tong R., Zhou Y., He Q., Zhuang Y., Zhou W., Xia F. Analysis of the guidance value of 3D ultrasound in evaluating endometrial receptivity for frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure. *Ann. Transl. Med.* 2020; 8(15): 944. DOI: 10.21037/atm-20-5463
13. Martins R.S., Olani A.H., Olani D.V., de Oliveira J.M. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 62. DOI: 10.1186/s12958-019-0507-6
14. Takahashi N., Harada M., Tanabe R., Takayanagi A., Izumi G., Oi N., et al. Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44(10): 1956–1962. DOI: 10.1111/jog.13754
15. Alfer J., Fattahi A., Bleisinger N., Krieg J., Behrens R., Dittich R., et al. Endometrial Dating Method Detects Individual Maturation Sequences During the Secretory Phase. *In Vivo*. 2020; 34(4): 1951–1963. DOI: 10.21873/in vivo.11992. Erratum in: *In Vivo*. 2020; 34(5): 3055.
16. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26(1): 73–102. DOI: 10.1093/humupd/dmz034
17. Broi M.G.D., Ferriani R.A., Navarro P.A. Ethnopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist. Reprod.* 2019; 23(3): 273–280. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029
18. Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии*. 2018; 80(3): 11–18. DOI: 10.17116/patol201880311-18
19. Fan Y.Y., Chen H.Y., Chen W., Liu Y.N., Fu Y., Wang L.N. Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(6): 507–512. DOI: 10.1080/09513590.2017.1409717
20. Demir M., Kalyoncu S., Ince O., Ozkan B., Kelekci S., Saglam G., et al. Endometrial flushing tumor necrosis factor alpha and interleukin 2 levels in women with polycystic ovary syndrome, leiomyoma and endometrioma: comparison with healthy controls. *Geburtshil-*

- fe *Frauenheilkd.* 2019; 79(5): 517–523. DOI: 10.1055/a-0829-3873
21. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q., Zhang W., Liu X.M., Fang J.Y., et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9
22. Vissers J., Sluckin T.C., van Driel-Delprat C.C.R., Schats R., Groot C.J.M., Lambalk C.B., et al. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. *Hum. Reprod.* 2020; 35(3): 595–604. DOI: 10.1093/humrep/dez295
23. Quintero-Ronderos P., Jiménez K.M., Esteban-Pérez C., Ojeda D.A., Bello S., Fonseca D.J., et al. FOXD1 mutations are related to repeated implantation failure, intra-uterine growth restriction and pre-eclampsia. *Mol. Med.* 2019; 25(1): 37. DOI: 10.1186/s10020-019-0104-3
24. Pan Y., Hao G., Wang Q., Liu H., Wang Z., Jiang Q., et al. Major factors affecting the live birth rate after frozen embryo transfer among young women. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 94. DOI: 10.3389/fmed.2020.00094
25. Sarvi F., Arabahmadi M., Alleyassin A., Aghahosseini M., Ghasemi M. Effect of increased endometrial thickness and implantation rate by granulocyte colony-stimulating factor on unresponsive thin endometrium in fresh in vitro fertilization cycles: a randomized clinical trial. *Obstet. Gynecol. Int.* 2017; 2017: 3596079. DOI: 10.1155/2017/3596079
26. Frantz N., Ferreira M., Kulmann M.I., Frantz G., Bos-Mikich A., Oliveira R. Platelet-Rich plasma as an effective alternative approach for improving endometrial receptivity — a clinical retrospective study. *JBRA Assist. Reprod.* 2020; 24(4): 442–446. DOI: 10.5935/1518-0557.20200026
27. Sharma S., Rani G., Bose G., Saha I., Bathwal S., Chakravarty B.N. Tamoxifen is better than low-dose clomiphene or gonadotropins in women with thin endometrium (<7 mm) after clomiphene in intrauterine insemination cycles: a prospective study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018; 11(1): 34–39. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_9_17
28. Marron K., Harritty C. Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome populations. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(5): 837–846. DOI: 10.1007/s10815-019-01427-8
29. Бурлев В.А., Илясова Н.А. Отклик ядерных рецепторов прогестерона и эстрогена для наступления беременности у больных эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2018; 24(2): 88–96. DOI: 10.17116/repro201824288-96
30. Бурлев В.А., Илясова Н.А. Профиль гормонов и экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у больных с эндометриозом и бесплодием на фоне лечения. *Проблемы репродукции.* 2016; 22(4): 66–75. DOI: 10.17116/repro201622466-75
31. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воробеева Е.Е., Казачков Е.Л., Семенов Ю.А. Оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом. *Архив патологии.* 2019; 81(6): 41–48. DOI: 10.17116/patol20198106141
32. Бурлев В.А., Илясова Н.А. Кластер активации сигнального пути LIF/LIFR/gp130 у эмбрионов при проведении ЭКО/ИКСИ. *Проблемы репродукции.* 2015; 21(2): 8–13. DOI: 10.17116/repro20152128-13
33. Fukui Y., Hirota Y., Matsuo M., Gebriel M., Akaeda S., Hiraoka T., Osuga Y. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. *Reprod. Med. Biol.* 2019; 18(3): 234–240. DOI: 10.1002/rmb.212280
34. Alfer J., Happel L., Dittrich R., Beckmann M.W., Hartmann A., Gaumann A., et al. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77(7): 756–764. DOI: 10.1055/s-0043-111899
35. Ehsani M., Mohammadnia-Afrouzi M., Mirzakhani M., Esmailzadeh S., Shahbazi M. Female Unexplained Infertility: A Disease with Imbalanced Adaptive Immunity. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2019; 12(4): 274–282. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_30_19
36. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Desai J., Garner F.C., Aguirre M., Hudson C. The risk of embryo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF. *Reprod. Biomed. Online.* 2016; 33(1): 50–55. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.008

REFERENCES

1. Unanyan A.L., Kossovich Yu.M., Demura T.A., Baburin D.V., Sidorova I.S., Ishchenko A.I. Clinical and morphological features of chronic endometritis in infertile women. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(4): 208–213. (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-208-213
2. Akar M.E. Might uterus transplantation be an option for uterine factor infertility? *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2015; 16(1): 45–48. DOI: 10.5152/jtg-ga.2015.15107
3. McLernon D.J., Steyerberg E.W., Te Velde E.R., Lee A.J., Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113873 women. *B. M. J.* 2016; 355: i5735. DOI: 10.1136/bmj.i5735

4. Steiner A.Z., Jukic A.M. 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
5. Leijdekkers J.A., Eijkemans M.J.C., van Tilborg T.C., Oudshoorn S.C., van Golde R.J.T., Hoek A., et al.; OPTIMIST study group. Cumulative live birth rates in low-prognosis women. *Hum. Reprod.* 2019; 34(6): 1030–1041. DOI: 10.1093/humrep/dez051
6. Broer S.L., van Disseldorp J., Broeze K.A., Dolleman M., Opmeer B.C., Bossuyt P., et al.; IMPORT study group. 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
7. Polyzos N.P., Drakopoulos P., Parra J., Pellicer A., Santos-Ribeiro S., Tournaye H., et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. *Fertil. Steril.* 2018; 110(4): 661–670.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.039
8. Hamdine O., Eijkemans M.J.C., Lentjes E.G.W., Torrance H.L., Macklon N.S., Fauser B.C.J.M., Broekmans F.J. Antimüllerian hormone: prediction of cumulative live birth in gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 891–898.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.030
9. Cimadomo D., Fabozzi G., Vaiarelli A., Ubaldi N., Ubaldi F.M., Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 327. DOI: 10.3389/fendo.2018.00327
10. Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C., Petrov D.A., Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil. Steril.* 2016; 105(5): 1307–1313. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.025
11. Hu L., Du J., Lv H., Zhao J., Chen M., Wang Y., et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 74. DOI: 10.1186/s12958-018-0390-6
12. Tong R., Zhou Y., He Q., Zhuang Y., Zhou W., Xia F. Analysis of the guidance value of 3D ultrasound in evaluating endometrial receptivity for frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure. *Ann. Transl. Med.* 2020; 8(15): 944. DOI: 10.21037/atm-20-5463
13. Martins R.S., Oliani A.H., Oliani D.V., de Oliveira J.M. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 62. DOI: 10.1186/s12958-019-0507-6
14. Takahashi N., Harada M., Tanabe R., Takayanagi A., Izumi G., Oi N., et al. Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44(10): 1956–1962. DOI: 10.1111/jog.13754
15. Alfer J., Fattahi A., Bleisinger N., Krieg J., Behrens R., Dittrich R., et al. Endometrial Dating Method Detects Individual Maturation Sequences During the Secretory Phase. *In Vivo.* 2020; 34(4): 1951–1963. DOI: 10.21873/invivo.11992. Erratum in: *In Vivo.* 2020; 34(5): 3055.
16. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26(1): 73–102. DOI: 10.1093/humupd/dmz034
17. Broi M.G.D., Ferriani R.A., Navarro P.A. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist. Reprod.* 2019; 23(3): 273–280. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029
18. Paramonova N.B., Kogan E.A., Kolotovkina A.V., Burmenskaya O.V. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Archive of Pathology.* 2018; 80(3): 11–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol201880311-18
19. Fan Y.Y., Chen H.Y., Chen W., Liu Y.N., Fu Y., Wang L.N. Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(6): 507–512. DOI: 10.1080/09513590.2017.1409717
20. Demir M., Kalyoncu S., Ince O., Ozkan B., Kelekci S., Saglam G., et al. Endometrial flushing tumor necrosis factor alpha and interleukin 2 levels in women with polycystic ovary syndrome, leiomyoma and endometrioma: comparison with healthy controls. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019; 79(5): 517–523. DOI: 10.1055/a-0829-3873
21. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q., Zhang W., Liu X.M., Fang J.Y., et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9
22. Vissers J., Sluckin T.C., van Driel-Delprat C.C.R., Schats R., Groot C.J.M., Lambalk C.B., et al. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. *Hum. Reprod.* 2020; 35(3): 595–604. DOI: 10.1093/humrep/dez295
23. Quintero-Ronderos P., Jiménez K.M., Esteban-Pérez C., Ojeda D.A., Bello S., Fonseca D.J., et al. FOXD1 mutations are related to repeated implantation failure, intra-uterine growth restriction and pre-eclampsia. *Mol. Med.* 2019; 25(1): 37. DOI: 10.1186/s10020-019-0104-3
24. Pan Y., Hao G., Wang Q., Liu H., Wang Z., Jiang Q., et al. Major factors affecting the live birth rate af-

- ter frozen embryo transfer among young women. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 94. DOI: 10.3389/fmed.2020.00094
25. Sarvi F., Arabahmadi M., Alleyassin A., Aghahosseini M., Ghasemi M. Effect of increased endometrial thickness and implantation rate by granulocyte colony-stimulating factor on unresponsive thin endometrium in fresh in vitro fertilization cycles: a randomized clinical trial. *Obstet. Gynecol. Int.* 2017; 2017: 3596079. DOI: 10.1155/2017/3596079
26. Frantz N., Ferreira M., Kulmann M.I., Frantz G., Bos-Mikich A., Oliveira R. Platelet-Rich plasma as an effective alternative approach for improving endometrial receptivity — a clinical retrospective study. *JBRA Assist. Reprod.* 2020; 24(4): 442–446. DOI: 10.5935/1518-0557.20200026
27. Sharma S., Rani G., Bose G., Saha I., Bathwal S., Chakravarty B.N. Tamoxifen is better than low-dose clomiphene or gonadotropins in women with thin endometrium (<7 mm) after clomiphene in intrauterine insemination cycles: a prospective study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018; 11(1): 34–39. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_9_17
28. Marron K., Harrity C. Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome populations. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(5): 837–846. DOI: 10.1007/s10815-019-01427-8
29. Burlev V.A., Ilyasova N.A. The response of progesterone and estrogen nuclear receptors to pregnancy in patients with endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018; 24(2): 88–96 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201824288-96
30. Burlev V.A., Ilyasova N.A. Sex hormone levels and the nucleons isoforms expression of estrogen and progesterone receptors in eutopic endometrium of patients with peritoneal form endometriosis and infertility. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016; 22(4): 66–75 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201622466-75
31. Kazachkov E.L., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Zatvornitskaya A.V., Dub A.A., Miroshnichenko L.E. Endometrial morphological characteristics in patients with hysteromyoma and chronic endometritis in infertility. *Archive of Pathology*. 2019; 81(6): 41–48 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/ptol20198106141
32. Burlev V.A., Ilyasova N.A. Cluster of signaling pathway LIF/LIFR/gp130 activation in embryos during IVF/ICSI. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015; 21(2): 8–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro20152128-13
33. Fukui Y., Hirota Y., Matsuo M., Gebriel M., Akaeda S., Hiraoka T., Osuga Y. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. *Reprod. Med. Biol.* 2019; 18(3): 234–240. DOI: 10.1002/rmb2.12280
34. Alfer J., Happel L., Dittich R., Beckmann M.W., Hartmann A., Gaumann A., et al. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77(7): 756–764. DOI: 10.1055/s-0043-111899
35. Ehsani M., Mohammadnia-Afrouzi M., Mirzakhani M., Esmaeilzadeh S., Shahbazi M. Female Unexplained Infertility: A Disease with Imbalanced Adaptive Immunity. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2019; 12(4): 274–282. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_30_19
36. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Desai J., Garner F.C., Aguirre M., Hudson C. The risk of embryo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF. *Reprod. Biomed. Online*. 2016; 33(1): 50–55. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.008

ВКЛАД АВТОРОВ

Урюпина К.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Куценко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Кравцова Е.И.

Разработка концепции — формулировка основных целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, интерпретация полученных результатов.

Разработка методологии — создание дизайна исследования.

Подготовка и редактирование текста — создание черновика статьи.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Кудлай Ю.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — поиск литературных источников, анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — корректура содержания, подготовка статьи в печать.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Кравцов И.И.

Разработка концепции — формирование целей и задач.

Проведение исследования — поиск литературных источников, анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — создание черновика, подготовка статьи в печать.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Uryupina K.V.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kutsenko I.I.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Methodology development — methodology development and design.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Kravtsova E.I.

Conceptualisation — statement of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, interpretation of results.

Methodology development — design of research.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Kudlai J.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — literature mining, data analysis.

Text preparation and editing — manuscript correction, pre-publication processing.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Kravtsov I.I.

Conceptualisation — statement of goals and objectives.

Conducting research — literature mining, data analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, pre-publication processing.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Урюпина Кристина Владимировна* — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8113-2790>

Контактная информация: e-mail: dddd.jjjj@bk.ru; тел.: +7 (989) 164-11-32;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Kristina V. Uryupina* — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8113-2790>

Contact information: e-mail: dddd.jjjj@bk.ru; tel.: +7 (989) 164-11-32;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Кравцова Елена Иосифовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Кудлай Юлия Вячеславовна — студентка педиатрического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3192-7170>

Кравцов Игорь Иванович — врач-гинеколог Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7563-8610>

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Elena I. Kravtsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Julia V. Kudlai — Graduate Student, Faculty of Paediatrics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3192-7170>

Igor I. Kravtsov — Physician (gynaecology), Kuban State Medical University Clinic.

<https://orcid.org/0000-0002-7563-8610>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РОЛЬ VDAC2 В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА В КАРДИОМИОЦИТАХ (ОБЗОР)

Н. В. Щетинина^{1,*}, А. А. Болотская²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет»
ул. Красная, д. 40, г. Пенза, 440026, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания, особенно те, которые связаны с аритмиями, остаются основной причиной смерти во всем мире. Триггерами для аритмии, возникающей из-за дисбалансированного клеточного гомеостаза Ca^{2+} , являются внутриклеточные волны Ca^{2+} во время диастолы, которые возникают из-за увеличения утечки из саркоплазматического ретикулума Ca^{2+} через RyR2 (рианодиновый рецептор 2). VDAC2 (voltage dependent anion channel 2) является единственной специфической изоформой для млекопитающих, а также играет специфическую роль в сердце.

Цель обзора — определить роль VDAC2 в регуляции концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах.

Методы. Был проведен поиск литературных источников баз данных MEDLINE/PubMed, e-Library по ключевым словам «heart AND calcium» «heart AND VDAC2» и дальнейший их анализ.

Результаты. Из 36 англоязычных статей было выбрано 5 научных публикаций. Выявили, что потенцирование активности VDAC2 усиливает митохондриальное поглощение Ca^{2+} , подавление активности данного канала приводит к дисбалансу ионов кальция. Эфсевин, переводя канал в более катион-селективное состояние, способствует уменьшению концентрации ионов кальция в диастолу.

Заключение. VDAC2 можно рассматривать как терапевтическую мишень для лечения тяжелых форм аритмий. Использование эфсевина как стимулятора захвата ионов кальция митохондриями является перспективным с точки зрения устранения нарушений, связанных с дефектной переработкой ионов кальция в кардиомиоцитах.

Ключевые слова: митохондрии, VDAC2, ионы кальция, эфсевин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Щетинина Н.В., Болотская А.А. Роль VDAC2 в регуляции кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 164–174. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-164-174>

Поступила 22.07.2020

Принята после доработки 28.09.2020

Опубликована 20.12.2020

VDAC2-MEDIATED REGULATION OF CALCIUM HOMEOSTASIS IN CARDIOMYOCYTES (A REVIEW)

Natal'ya V. Schcetinina^{1,*}, Anastasia A. Bolotskaia²

¹ Penza State University, Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

Background. Cardiovascular diseases, especially in association with arrhythmias, remain a prevailing cause of death worldwide. Arrhythmia related to imbalanced Ca^{2+} homeostasis is triggered by aberrant spontaneous diastolic Ca^{2+} leak from sarcoplasmic reticulum through cardiac ryanodine receptor- Ca^{2+} release channel (RyR2). Voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2) is the only mammalian specific isoform also carrying a specific cardiac function.

Objectives. Description of VDAC2-mediated regulation of Ca^{2+} concentration in cardiomyocytes.

Methods. Literature sources were mined in the MedLine/PubMed and eLibrary databases with keywords "heart AND calcium", "heart AND VDAC2", with a subsequent analysis.

Results. From 36 English-language sources, 5 were included in the review. We summarise that potentiated VDAC2 promotes mitochondrial transport of Ca^{2+} ions, and suppression of the channel leads to Ca^{2+} imbalances. Efsevin renders the channel more cation-selective and downregulates Ca^{2+} concentration in diastole.

Conclusion. VDAC2 comprises a potential drug target in therapy for severe arrhythmias. Efsevin is a promising agent for correcting abnormal Ca^{2+} transport in cardiomyocytes as an accelerator of mitochondrial Ca^{2+} uptake.

Keywords: mitochondria, VDAC2, calcium ions, efsevin

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Schcetinina N.V., Bolotskaia A.A. VDAC2-mediated regulation of calcium homeostasis in cardiomyocytes (a review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 164–174. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-164-174>

Submitted 22.07.2020

Revised 28.09.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти во всем мире, особое место занимают заболевания, связанные с аритмичными сердечными сокращениями [1]. Ритмичность сердечной мышцы зависит от тонко регулируемой концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах, поэтому очевидно, что болезни сердца, связанные с нарушением ритма, часто вызваны неправильной клеточной обработкой Ca^{2+} [2, 3].

Ионы кальция служат центральным внутриклеточным мессенджером в сердце [4]. В кардиомиоцитах сигналы Ca^{2+} регулируют процессы сокращения и расслабления, регуляцию экспрессии генов, клеточный рост и смерть [5]. Уже при рассмотрении различных функций кальция

становится понятно, что на сердце негативно сказывается как избыток, так и недостаток ионов кальция, что неоднократно подтверждалось различными исследованиями [6–8]. Кардиомиоциты содержат субклеточные компартменты или микродомены кальция, причем влияние ионов кальция в каждом компартменте определяется локальными концентрациями Ca^{2+} и чувствительными к ионам белками, которые присутствуют в данном компартменте. По этой модели транспортеры Ca^{2+} контролируют функцию сердца, определяя баланс между притоком и оттоком Ca^{2+} в каждом отсеке.

Существует четыре ключевых микродомена Ca^{2+} , которые, как известно, регулируют функцию кардиомиоцитов: саркоплазматический

ретикулум (СР), диадическая «расщелина», ядро и митохондрии [5]. Диадической «расщелиной» называют промежуток между Т-трубочками и СР, который ограничивает диффузию ионов, создавая локальную высокую концентрацию. Сами Т-трубочки сердца содержат мембранные микродомены, которые обогащены сигнальными молекулами с ионными каналами. Данные микродомены являются необходимыми для сопряжения возбуждения и сокращения [4]. В ядре происходит кальций-зависимая регуляция экспрессии генов [5]. Митохондрии тесно взаимодействуют с СР для поглощения Ca^{2+} , который высвобождается из него в цитозоль через рианодиновые рецепторы сердца 2 (RyR2) [9].

Цель обзора — определить роль VDAC2 в регуляции концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах.

МЕТОДЫ

Систематический обзор проводили с использованием баз данных MEDLINE/PubMed, e-Library. Анализ русскоязычной литературы не проводился по причине отсутствия статей на русском языке по данной тематике. На первом этапе происходил отбор статей с использованием ключевых слов «calcium regulation AND heart» (в анализ включались исследования из разделов Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review), «heart AND VDAC2», «calcium AND VDAC2». Было найдено 80 англоязычных статей. На втором этапе провели анализ резюме публикаций на соответствие критериям включения с исключением дублирующих работ. Включение публикации в систематический обзор осуществляли по следующим критериям: время публикации с 1 января 2011 по 31 июля 2020 г.; наличие экспериментальной части, выявляющей роль VDAC2 в регуляции гомеостаза кальция в кардиомиоцитах. Исключающий признак: обзорные статьи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для качественного анализа была выбрана 31 статья, для количественного — 5 научных публикаций, включающих сведения о взаимодействии VDAC2 и RyR2, VDAC2 и эфсевина, информацию о захвате VDAC2 ионов кальция (рис. 1). Субклеточная архитектура кардиомиоцитов, включающая взаимодействие RyR2 с VDAC2 и обеспечивающая локально высокую концентрацию ионов кальция, является необходимым условием для нормального функционирования сердечной мышцы. Потенцирование активности VDAC2 усиливает митохондри-

альное поглощение Ca^{2+} ; подавление активности данного канала, напротив, приводит к дисбалансу ионов кальция. Эфсевин переводит канал в более катион-селективное состояние и тем самым способствует уменьшению концентрации ионов кальция в диастолу, препятствуя возникновению кальциевых спарков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Участие митохондрий в регуляции кальциевого гомеостаза

Митохондриальная кальциевая регуляция чрезвычайно важна для любой клетки [10]. Сердце же особенно уязвимо к митохондриальной дисфункции, даже если учитывать только огромные энергетические потребности сокращающегося миокарда [11]. Нарушение работы митохондрий приводит к возникновению спарков, зачастую приводящих к нарушению ритма [6]. У митохондрий имеется тонко регулируемая сеть транспортеров ионов кальция для регулирования его цитозольной концентрации. В то время как митохондриальный кальциевый унипортер (MCU) был идентифицирован как основной путь для импорта Ca^{2+} через внутреннюю митохондриальную мембрану достаточно давно, потенциалозависимый анионный канал 2 (VDAC2) во внешней митохондриальной мембране был описан лишь недавно [12–16].

Каждая из трех изоформ VDAC, несмотря на большой процент сходства нуклеотидных последовательностей (более 70%), обладает определенной физиологической функцией [17]. Три изоформы потенциалзависимых каналов экспрессируются у позвоночных, причем изоформа VDAC2 играет специфическую роль в сердце. В то время как глобальный нокаут VDAC2 у мышей приводит к гибели в эмбриональном состоянии¹ по одним данным, по другим — часть мышей все же доживает до рождения, но даже к 6-й неделе не набирает в весе [18]. Специфическое нокаутирование канала в сердце мышей приводило к развитию у них постнатальных пороков сердца, приводящих в итоге к смерти [19].

Взаимодействие RyR2 с VDAC2

Тесный контакт СР с митохондриями, где расстояние между органеллами составляет 10–50 нм, не является редкостью и отмечается в разных тканях. Заметим, что физическая близость и функциональное взаимодействие между митохондриями и СР поддерживаются посредством привязывания этих двух органелл различными линкерами, которые и контролируют это рассто-

¹ Cheng E.H.Y., Sheiko T.V., Fisher J.K., Craigen W.J., Korsmeyer S.J. VDAC2 inhibits BAK activation and mitochondrial apoptosis. Science. 2003; 301 (4): 513–517. DOI: 10.1126/science.1083995



Рис. 1. Выполнение поиска данных.
Fig. 1. Literature mining workflow.

яние. Для подробного обзора молекул, обеспечивающих «неразрывность» двух органелл, см. Csordas et al. [20]. Частично эта близость обеспечивается связью между RyR2 и VDAC2. Так, RyR2 физически связан с VDAC2 в сердце в субсарколеммальных областях. Подавление VDAC2 в клетках предсердий линии HL-1 увеличивало диастолическую концентрацию Ca^{2+} при стимуляции электрическим полем (1 Гц). Устойчивое открытое состояние RyR2 из-за блокировки митохондриального поглощения Ca^{2+} и увеличения вероятности активации соседнего RyR2 может еще больше повысить уровень диастолического Ca^{2+} [13], а это приведет к так называемому порочному кругу.

Таким образом, субклеточная архитектура кардиомиоцитов обеспечивает высокую локальную концентрацию Ca^{2+} вблизи митохондрий, что достаточно для преодоления низкой аффинности MCU к Ca^{2+} [21]. Как подчеркивает В.И. Капелько, транспорт кальция в достаточно большой степени зависит от энергосбережения, а митохондрии служат важным звеном данного процесса [22]. Повышение концентрации Ca^{2+} в митохондриях увеличивает выработку энергии, так как происходит активация

работы кальций-чувствительных дегидрогеназ, которые способны стимулировать цикл Кребса [23] при более высокой рабочей нагрузке, а нарушение регуляции передачи сигналов из СР в митохондрии приводит к энергетическому дефициту и окислительному стрессу в сердце и может вызывать запрограммированную гибель клеток [24].

VDAC2 как модулятор обработки Ca^{2+} в кардиомиоцитах

Показано, что VDAC2, участвуя в регуляции кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах, модулирует кальциевые спарки и регулирует сердечный ритм [12, 14].

В нокаутированных по VDAC2 клетках предсердий культуры HL-1 K.P. Subedi et al. (2011) наблюдали усиление интенсивности кальциевых спарков, увеличение их продолжительности, хотя само количество их и время достижения пика не менялись по сравнению с контрольной группой. Кроме того, поглощение митохондриального Ca^{2+} значительно задерживалось, однако нагрузка ионами кальция СР не изменялась, что говорит о том, что VDAC2 не играет ключевой роли в регуляции поступления ионов

кальция в СР. Ингибирование диффузии Ca^{2+} через внешнюю митохондриальную мембрану в нокаутированных по VDAC2 клеточных линиях может увеличить местную концентрацию Ca^{2+} и усилить движение ионов в других направлениях, что может увеличить вероятность активации соседних RyR2 [12].

Рыбки Данио имеют локус *tre*, кодирующий мутантную изоформу $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника 1, NCX1h, такие кардиомиоциты отличаются аритмичными сокращениями из-за невозможности поддержания нормальной концентрации кальция и являются хорошей моделью, демонстрирующей сердечную фибрилляцию. H. Shimizu et al. (2015) [14] описали эксперимент, в котором при инъекции РНК VDAC2 в эмбрионы, мутантные по данному гену, наблюдались согласованные сокращения. Кроме того, сверхэкспрессия MCU тоже восстанавливала скоординированные сокращения в *tre*, похожие на те, которые наблюдались со сверхэкспрессией VDAC2. Однако сверхэкспрессия одного лишь MCU не подавляла фенотип *tre* при отсутствии активности VDAC2, что говорит о синергетическом эффекте этих белков.

Установлено, что потенцирование активности VDAC2 усиливает митохондриальное поглощение Ca^{2+} , ускоряет передачу Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ в митохондрии и пространственно и временно ограничивает одиночные спарки Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Важнейшая роль митохондрий в регуляции сердечной ритмики подтверждается данными о том, что VDAC2 функционирует совместно с MCU [14]; эти гены оказывают сильное синергетическое действие на подавление сердечной фибрилляции, и потеря функции одного из генов делает невозможным компенсацию данного дефекта другим.

VDAC2 — мишень для действия эфсевичина

Соединение сложного эфира дигидропиррол-карбоновой кислоты под названием эфсевичин было идентифицировано как вещество, способное восстанавливать постоянные и ритмические сокращения кардиомиоцитов [14]. VDAC2 образован бочкообразной структурой, состоящей из 19 антипараллельных β -листов и N-концевой α -спирали, выстилающей внутреннюю стенку канала [25]. Сайт связывания с эфсевичином расположен в так называемой канавке между внутренней стенкой канала и α -спиралью [26]. VDAC подвергается зависящему от напряжения стробированию между анион-селективным состоянием высокой проводимости, называемым классическим открытым состоянием, и несколькими катион-селективными состояниями низкой проводимости, именуемыми закрытыми состо-

яниями [27, 28], т.е. закрытые состояния VDAC более катион-селективны по сравнению с открытым состоянием [29]. Связывание эфсевичина способствует закрытию канала и вызывает сдвиг zVDAC2 (следует понимать, как VDAC2, выделенные из рыбок Данио) в сторону менее анион-селективных состояний с низкой проводимостью. Индуцированные эфсевичином состояния с низкой проводимостью проявляют меньшую селективность по анионам в сравнении с открытым состоянием, что приводит к более высокому потоку Ca^{2+} и, следовательно, к более высокому поглощению Ca^{2+} в митохондриях в кардиомиоцитах. Это согласуется с предыдущими экспериментальными и вычислительными [29] исследованиями, которые показали, что закрытые состояния VDAC являются более катион-селективными.

Эффекты эфсевичина

H. Shimizu et al. (2015) описали ряд экспериментов, определяющих роль эфсевичина в регуляции кальциевого гомеостаза [14]. При введении вышеупомянутым рыбкам Данио с дефектом $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника эфсевичина наблюдается восстановление ритмичного сокращения. Имитация перегрузки кардиомиоцитов Ca^{2+} путем увеличения внеклеточных уровней Ca^{2+} в культуре mESC-CMs нарушала нормальную внутриклеточную обработку Ca^{2+} и вызывала нерегулярные сокращения в mESC-CMs, но обработка их эфсевичином восстанавливала ритмические сердечные сокращения в этих клетках. В клетках MEF, где VDAC2 является единственной экспрессируемой изоформой VDAC, обработка эфсевичином увеличивала количество Ca^{2+} , переносимого в митохондрии во время IP3-индуцированного высвобождения Ca^{2+} . Таким образом, эфсевичин связывается с VDAC2, активируя поглощение митохондриального Ca^{2+} . Эфсевичин ускоряет удаление Ca^{2+} из цитозоля в кардиомиоцитах и тем самым ограничивает локальные цитозольные спарки Ca^{2+} , не влияя на нагрузку СР Ca^{2+} или высвобождение Ca^{2+} RyR. В условиях перегрузки Ca^{2+} одиночные Ca^{2+} спарки могут инициировать открытие соседних блоков высвобождения Ca^{2+} и таким образом вызывать образование неустойчивых волн Ca^{2+} . Лечение эфсевичином значительно уменьшало количество распространяющихся волн Ca^{2+} дозозависимым образом, демонстрируя мощное подавляющее действие эфсевичина на распространение вызванных перегрузкой Ca^{2+} волн [14].

Эфсевичин оказался эффективным и для подавления катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ) в экспериментах на мышцах RyR2R4496C с мутацией R4496C (вли-

яет на канал высвобождения CP Ca^{2+} , RyR2), гомологичной мутации R4497C человека, которая связана с КПЖТ и имеет ее фенотип как *in vitro*, так и *in vivo* [30]. КПЖТ проявляется в раннем подростковом возрасте и характеризуется эпизодами желудочковой тахикардии при катехоламинергической стимуляции после физических нагрузок или эмоционального стресса. Активация митохондриального поглощения Ca^{2+} эфсепином подавляет аритмию в кардиомиоцитах RyR2R4496C *in vitro* и у мышей RyR2R4496C *in vivo*. Кроме того, активация митохондриального поглощения Ca^{2+} также эффективна для блокирования аритмогенеза в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (iPSC) кардиомиоцитах от КПЖТ-пациента, гетерозиготного по другой мутации RyR2 (RyR2S406L). Примечательно, что эфсепин не оказывал какого-либо влияния на потенциал покояющейся мембраны и амплитуду потенциалов электрического возбуждения при стимуляции катехоламинами, но вызывал уменьшение количества спонтанных деполяризаций и приводил к значительному изменению фазы реполяризации: увеличивалась фаза реполяризации на уровне 50%. Однако в iPSC человека пролонгации сегмента QT обнаружено не было. Исключается возможность влияния эфсепина на передачу сигналов через β -адренорецепторы, так как концентрации клеточного цАМФ оставались неизменными до и после стимуляции эфсепином [30].

Схема действия эфсепина представлена на рисунке 2.

Взаимодействие VDAC2 с RyR2, а также связи других белков теттеринга обеспечивают бли-

зость митохондрии и CP, что создает возможность образования кальциевых микродоменов. Эфсепин переводит VDAC2 в более катион-селективное состояние, позволяя пропускать ионы кальция в межмембранное пространство, где создается высокая концентрация ионов, необходимая для преодоления низкой аффинности MCU к ионам. Таким образом, эфсепин стимулирует переход кальция внутрь митохондрии.

Побочные эффекты эфсепина и его фармакокинетика

Митохондриальные белки поглощения Ca^{2+} , в частности VDAC, экспрессируются повсеместно. Таким образом, в отношении терапевтического применения важно оценить потенциальные побочные эффекты терапии. Однако в проводимых ранее экспериментах у мышей, получавших эфсепин в течение 3–8 дней, каких-либо побочных эффектов обнаружено не было. Кроме того, поскольку наблюдалось усиленное поглощение митохондриального Ca^{2+} , чтобы активировать митохондриальный метаболизм и образование активных форм кислорода, особое внимание следует уделить побочным эффектам, связанным с изменениями в клеточной биоэнергетике. Многообещающим является и то, что эфсепин не влияет на продолжительность потенциала действия в кардиомиоцитах, происходящих из iPSC человека, и не блокирует активность hERG [30]. Эфсепин быстро гидролизруется в микросомах печени. Кроме того, связывание эфсепина с другими мишенями, включая изоформы VDAC1 и VDAC3, никогда не тестировалось. Таким образом, его неизвестная селектив-

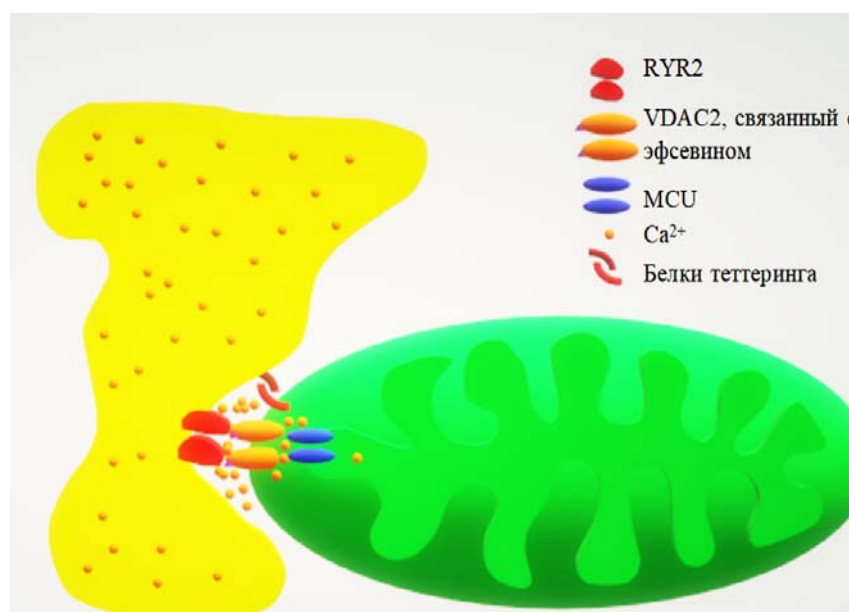


Рис. 2. Схематическое изображение взаимодействия митохондрии и CP через VDAC2 и RyR2.
Fig. 2. Schematic of VDAC2- and RyR2-mediated mitochondrion — reticulum interaction.

ность, низкая стабильность эфсевичина указывают на необходимость химической оптимизации соединения перед проведением дальнейших доклинических и клинических исследований [26].

Разрабатывая лекарства на основе эфсевичина, необходимо учитывать, что VDAC2 является активным участником апоптоза. Сам кальций может быть триггером апоптоза, вызывая пермеабиллизацию наружной мембраны, что приводит к выходу проапоптотических факторов в цитозоль [31]. Однако такая перегрузка ионами происходит только при повреждении ДНК, когда образуются уникальные CP-митохондриальные контакты через связывание EI24 и VDAC2 и облегчается перенос Ca^{2+} из CP в митохондрии [31, 32]. Кроме того, сам VDAC2 необходим для рекрутирования белка Вах [33], чья проапоптотическая функция довольно давно показана и описана [34], а также является активным участником церамид-опосредованного апоптоза [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Митохондрии кардиомиоцитов являются активными участниками процессов поддержания той концентрации ионов кальция, которая необходима для нормального функционирования сердца в разные фазы его сокращения/расслабления. Мы указываем на роль определенного белка в органелле — VDAC2, который можно рассматривать как терапевтическую мишень для лечения тяжелых форм аритмий, а также считаем перспективным использование эфсевичина как стимулятора захвата ионов кальция митохондриями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4): e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
- Federico M., Valverde C.A., Mattiazzi A., Palomeque J. Unbalance between sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} uptake and release: a first step toward Ca^{2+} triggered arrhythmias and cardiac damage. *Front. Physiol.* 2020; 10: 1630. DOI: 10.3389/fphys.2019.01630
- Zhihao L., Jingyu N., Lan L., Michael S., Rui G., Xiyun B., et al. SERCA2a: a key protein in the Ca^{2+} cycle of the heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2020; 25(3): 523–535. DOI: 10.1007/s10741-019-09873-3
- Hong T., Shaw R.M. Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function. *Physiol. Rev.* 2017; 97(1): 227–252. DOI: 10.1152/physrev.00037.2015
- Aronsen J.M., Louch W.E., Sjaastad I. Cardiomycocyte Ca^{2+} dynamics: clinical perspectives. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50(2): 65–77. DOI: 10.3109/14017431.2015.1136079
- Santulli G., Xie W., Reiken S.R., Marks A.R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112(36): 11389–11394. DOI: 10.1073/pnas.1513047112
- Luongo T.S., Lambert J.P., Gross P., Nwokedi M., Lombardi A.A., Shanmughapriya S., et al. The mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger is essential for Ca^{2+} homeostasis and viability. *Nature*. 2017; 545(7652): 93–97. DOI: 10.1038/nature22082
- Suarez J., Cividini F., Scott B.T., Lehmann K., Diaz-Juarez J., Diemer T., et al. Restoring mitochondrial calcium uniporter expression in diabetic mouse heart improves mitochondrial calcium handling and cardiac function. *J. Biol. Chem.* 2018; 293(21): 8182–8195. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002066
- Dorn G.W. 2nd, Maack C. SR and mitochondria: calcium cross-talk between kissing cousins. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 55: 42–49. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.07.015
- Boyman L., Williams G.S., Lederer W.J. The growing importance of mitochondrial calcium in health and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112(36): 11150–11151. DOI: 10.1073/pnas.1514284112
- Wang Y., Li Y., He C., Gou B., Song M. Mitochondrial regulation of cardiac aging. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2019; 1865(7): 1853–1864. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.008
- Subedi K.P., Kim J.C., Kang M., Son M.J., Kim Y.S., Woo S.H. Voltage-dependent anion channel 2 modulates resting Ca^{2+} sparks, but not action potential-induced Ca^{2+} signaling in cardiac myocytes. *Cell Calcium*. 2011; 49(2): 136–143. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.12.004
- Min C.K., Yeom D.R., Lee K.E., Kwon H.K., Kang M., Kim Y.S., et al. Coupling of ryanodine receptor 2 and voltage-dependent anion channel 2 is essential for Ca^{2+} transfer from the sarcoplasmic reticulum to the mitochondria in the heart. *Biochem. J.* 2012; 447(3): 371–379. DOI: 10.1042/BJ20120705
- Shimizu H., Schredelseker J., Huang J., Lu K., Naghdi S., Lu F. et al. Mitochondrial Ca^{2+} uptake by the voltage-dependent anion channel 2 regulates cardi-

- ac rhythmicity. *Elife*. 2015; 4: e04801. DOI: 10.7554/eLife.04801
15. Maurya S.R., Mahalakshmi R. Mitochondrial VDAC2 and cell homeostasis: highlighting hidden structural features and unique functionalities. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2017; 92(4): 1843–1858. DOI: 10.1111/brv.12311
16. Naghdi S., Hajnóczky G. VDAC2-specific cellular functions and the underlying structure. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1863(10): 2503–2514. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.020
17. Messina A., Reina S., Guarino F., De Pinto V. VDAC isoforms in mammals. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818(6): 1466–1476. DOI: 10.1016/j.bbame.2011.10.005
18. Chin H.S., Li M.X., Tan I.K.L., Ninnis R.L., Reljic B., Scicluna K., et al. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 4976. DOI: 10.1038/s41467-018-07309-4
19. Raghavan A., Sheiko T., Graham B.H., Craigen W.J. Voltage-dependant anion channels: novel insights into isoform function through genetic models. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818(6): 1477–1485. DOI: 10.1016/j.bbame.2011.10.019
20. Csordás G., Weaver D., Hajnóczky G. Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Contactology: Structure and Signaling Functions. *Trends. Cell Biol.* 2018; 28(7): 523–540. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.02.009
21. Dorn G.W. 2nd, Scorrano L. Two close, too close: sarcoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk and cardiomyocyte fate. *Circ. Res.* 2010; 107(6): 689–699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225714
22. Капелько В.И. Почему расслабление миокарда всегда замедляется при патологии сердца? *Кардиология*. 2019; 59(12): 44–51. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n801
23. Satoh H., Sano M., Suwa K., Saitoh T., Nobuhara M., Saotome M., et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J. Cardiol.* 2014; 6(7): 585–601. DOI: 10.4330/wjc.v6.i7.585
24. Kohlhaas M., Maack C. Calcium release microdomains and mitochondria. *Cardiovasc. Res.* 2013; 98(2): 259–268. DOI: 10.1093/cvr/cvt032
25. Schredelseker J., Paz A., López C.J., Altenbach C., Leung C.S., Drexler M.K., et al. High resolution structure and double electron-electron resonance of the zebrafish voltage-dependent anion channel 2 reveal an oligomeric population. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(18): 12566–12577. DOI: 10.1074/jbc.M113.497438
26. Wilting F., Kopp R., Gurnev P.A., Schedel A., Dupper N.J., Kwon O., et al. The antiarrhythmic compound efsevin directly modulates voltage-dependent anion channel 2 by binding to its inner wall and enhancing mitochondrial Ca^{2+} uptake. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177(13): 2947–2958. DOI: 10.1111/bph.15022
27. Guardiani C., Magri A., Karachitos A., Di Rosa M.C., Reina S., Bodrenko I., et al. yVDAC2, the second mitochondrial porin isoform of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2018; 1859(4): 270–279. DOI: 10.1016/j.bbabi.2018.01.008
28. Mertins B., Psakis G., Grosse W., Back K.C., Salisowski A., Reiss P., et al. Flexibility of the N-terminal mVDAC1 segment controls the channel's gating behavior. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47938. DOI: 10.1371/journal.pone.0047938
29. Zachariae U., Schneider R., Briones R., Gattin Z., Demers J.P., Giller K., et al. β -Barrel mobility underlies closure of the voltage-dependent anion channel. *Structure*. 2012; 20(9): 1540–1549. DOI: 10.1016/j.str.2012.06.015
30. Schweitzer M.K., Wilting F., Sedej S., Dreizehnter L., Dupper N.J., Tian Q., et al. Suppression of Arrhythmia by Enhancing Mitochondrial Ca^{2+} Uptake in Catecholaminergic Ventricular Tachycardia Models. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2017; 2(6): 737–747. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.06.008
31. Bock F.J., Tait S.W.G. p53 REEPs to sow ER-mitochondrial contacts. *Cell. Res.* 2018; 28(9): 877–878. DOI: 10.1038/s41422-018-0073-z
32. Zheng P., Chen Q., Tian X., Qian N., Chai P., Liu B., et al. DNA damage triggers tubular endoplasmic reticulum extension to promote apoptosis by facilitating ER-mitochondria signaling. *Cell. Res.* 2018; 28(8): 833–854. DOI: 10.1038/s41422-018-0065-z
33. Lauterwasser J., Todt F., Zerbes R.M., Nguyen T.N., Craigen W., Lazarou M., et al. The porin VDAC2 is the mitochondrial platform for Bax retrotranslocation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 32994. DOI: 10.1038/srep32994
34. Peña-Blanco A., García-Sáez A.J. Bax, Bak and beyond — mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018; 285(3): 416–431. DOI: 10.1111/febs.14186
35. Jain A., Beutel O., Ebell K., Korneev S., Holthuis J.C. Diverting CERT-mediated ceramide transport to mitochondria triggers Bax-dependent apoptosis. *J. Cell. Sci.* 2017; 130(2): 360–371. DOI: 10.1242/jcs.194191
36. Dadsena S., Bockelmann S., Mina J.G.M., Hassan D.G., Korneev S., Razzera G., et al. Ceramides bind VDAC2 to trigger mitochondrial apoptosis. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 1832. DOI: 10.1038/s41467-019-09654-4

REFERENCES

- Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4): e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
- Federico M., Valverde C.A., Mattiazzi A., Palomeque J. Unbalance between sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} uptake and release: a first step toward Ca^{2+} triggered arrhythmias and cardiac damage. *Front. Physiol.* 2020; 10: 1630. DOI: 10.3389/fphys.2019.01630
- Zhihao L., Jingyu N., Lan L., Michael S., Rui G., Xiyun B., et al. SERCA2a: a key protein in the Ca^{2+} cycle of the heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2020; 25(3): 523–535. DOI: 10.1007/s10741-019-09873-3
- Hong T., Shaw R.M. Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function. *Physiol. Rev.* 2017; 97(1): 227–252. DOI: 10.1152/physrev.00037.2015
- Aronsen J.M., Louch W.E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca^{2+} dynamics: clinical perspectives. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50(2): 65–77. DOI: 10.3109/14017431.2015.1136079
- Santulli G., Xie W., Reiken S.R., Marks A.R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112(36): 11389–11394. DOI: 10.1073/pnas.1513047112
- Luongo T.S., Lambert J.P., Gross P., Nwokedi M., Lombardi A.A., Shanmughapriya S., et al. The mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger is essential for Ca^{2+} homeostasis and viability. *Nature*. 2017; 545(7652): 93–97. DOI: 10.1038/nature22082
- Suarez J., Cividini F., Scott B.T., Lehmann K., Diaz-Juarez J., Diemer T., et al. Restoring mitochondrial calcium uniporter expression in diabetic mouse heart improves mitochondrial calcium handling and cardiac function. *J. Biol. Chem.* 2018; 293(21): 8182–8195. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002066
- Dorn G.W. 2nd, Maack C. SR and mitochondria: calcium cross-talk between kissing cousins. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013; 55: 42–49. DOI: 10.1016/j.jmcc.2012.07.015
- Boyman L., Williams G.S., Lederer W.J. The growing importance of mitochondrial calcium in health and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112(36): 11150–11151. DOI: 10.1073/pnas.1514284112
- Wang Y., Li Y., He C., Gou B., Song M. Mitochondrial regulation of cardiac aging. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2019; 1865(7): 1853–1864. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.008
- Subedi K.P., Kim J.C., Kang M., Son M.J., Kim Y.S., Woo S.H. Voltage-dependent anion channel 2 modulates resting Ca^{2+} sparks, but not action potential-induced Ca^{2+} signaling in cardiac myocytes. *Cell Calcium*. 2011; 49(2): 136–143. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.12.004
- Min C.K., Yeom D.R., Lee K.E., Kwon H.K., Kang M., Kim Y.S., et al. Coupling of ryanodine receptor 2 and voltage-dependent anion channel 2 is essential for Ca^{2+} transfer from the sarcoplasmic reticulum to the mitochondria in the heart. *Biochem. J.* 2012; 447(3): 371–379. DOI: 10.1042/BJ20120705
- Shimizu H., Schredelseker J., Huang J., Lu K., Naghdi S., Lu F., et al. Mitochondrial Ca^{2+} uptake by the voltage-dependent anion channel 2 regulates cardiac rhythmicity. *Elife*. 2015; 4: e04801. DOI: 10.7554/eLife.04801
- Maurya S.R., Mahalakshmi R. Mitochondrial VDAC2 and cell homeostasis: highlighting hidden structural features and unique functionalities. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2017; 92(4): 1843–1858. DOI: 10.1111/brv.12311
- Naghdi S., Hajnóczky G. VDAC2-specific cellular functions and the underlying structure. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1863(10): 2503–2514. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.020
- Messina A., Reina S., Guarino F., De Pinto V. VDAC isoforms in mammals. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818(6): 1466–1476. DOI: 10.1016/j.bbame.2011.10.005
- Chin H.S., Li M.X., Tan I.K.L., Ninnis R.L., Reljic B., Scicluna K., et al. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 4976. DOI: 10.1038/s41467-018-07309-4
- Raghavan A., Sheiko T., Graham B.H., Craigen W.J. Voltage-dependant anion channels: novel insights into isoform function through genetic models. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818(6): 1477–1485. DOI: 10.1016/j.bbame.2011.10.019
- Csordás G., Weaver D., Hajnóczky G. Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Contactology: Structure and Signaling Functions. *Trends. Cell Biol.* 2018; 28(7): 523–540. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.02.009
- Dorn G.W. 2nd, Scorrano L. Two close, too close: sarcoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk and cardiomyocyte fate. *Circ. Res.* 2010; 107(6): 689–699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225714
- Kapelko V.I. Why Myocardial Relaxation Always Slows at Cardiac Pathology? *Kardiologiya*. 2019; 59(12): 44–51. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n801
- Satoh H., Sano M., Suwa K., Saitoh T., Nobuhara M., Saotome M., et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J. Cardiol.* 2014; 6(7): 585–601. DOI: 10.4330/wjc.v6.i7.585
- Kohlhaas M., Maack C. Calcium release microdomains and mitochondria. *Cardiovasc. Res.* 2013; 98(2): 259–268. DOI: 10.1093/cvr/cvt032

25. Schredelseker J., Paz A., López C.J., Altenbach C., Leung C.S., Drexler M.K., et al. High resolution structure and double electron-electron resonance of the zebrafish voltage-dependent anion channel 2 reveal an oligomeric population. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(18): 12566–12577. DOI: 10.1074/jbc.M113.497438
26. Wilting F., Kopp R., Gurnev P.A., Schedel A., Dupper N.J., Kwon O., et al. The antiarrhythmic compound efsevin directly modulates voltage-dependent anion channel 2 by binding to its inner wall and enhancing mitochondrial Ca^{2+} uptake. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177(13): 2947–2958. DOI: 10.1111/bph.15022
27. Guardiani C., Magri A., Karachitos A., Di Rosa M.C., Reina S., Bodrenko I., et al. yVDAC2, the second mitochondrial porin isoform of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2018; 1859(4): 270–279. DOI: 10.1016/j.bbabo.2018.01.008
28. Mertins B., Psakis G., Grosse W., Back K.C., Salisowski A., Reiss P., et al. Flexibility of the N-terminal mVDAC1 segment controls the channel's gating behavior. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47938. DOI: 10.1371/journal.pone.0047938
29. Zachariae U., Schneider R., Briones R., Gattin Z., Demers J.P., Giller K., et al. β -Barrel mobility underlies closure of the voltage-dependent anion channel. *Structure.* 2012; 20(9): 1540–1549. DOI: 10.1016/j.str.2012.06.015
30. Schweitzer M.K., Wilting F., Sedej S., Dreizehnter L., Dupper N.J., Tian Q., et al. Suppression of Arrhythmia by Enhancing Mitochondrial Ca^{2+} Uptake in Catecholaminergic Ventricular Tachycardia Models. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2017; 2(6): 737–747. DOI: 10.1016/j.jacbs.2017.06.008
31. Bock F.J., Tait S.W.G. p53 REEPs to sow ER-mitochondrial contacts. *Cell. Res.* 2018; 28(9): 877–878. DOI: 10.1038/s41422-018-0073-z
32. Zheng P., Chen Q., Tian X., Qian N., Chai P., Liu B., et al. DNA damage triggers tubular endoplasmic reticulum extension to promote apoptosis by facilitating ER-mitochondria signaling. *Cell. Res.* 2018; 28(8): 833–854. DOI: 10.1038/s41422-018-0065-z
33. Lauterwasser J., Todt F., Zerbes R.M., Nguyen T.N., Craigen W., Lazarou M., et al. The porin VDAC2 is the mitochondrial platform for Bax retrotranslocation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 32994. DOI: 10.1038/srep32994
34. Peña-Blanco A., García-Sáez A.J. Bax, Bak and beyond — mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018; 285(3): 416–431. DOI: 10.1111/febs.14186
35. Jain A., Beutel O., Ebell K., Korneev S., Holthuis J.C. Diverting CERT-mediated ceramide transport to mitochondria triggers Bax-dependent apoptosis. *J. Cell. Sci.* 2017; 130(2): 360–371. DOI: 10.1242/jcs.194191
36. Dadsena S., Bockelmann S., Mina J.G.M., Hassan D.G., Korneev S., Razzera G., et al. Ceramides bind VDAC2 to trigger mitochondrial apoptosis. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 1832. DOI: 10.1038/s41467-019-09654-4

ВКЛАД АВТОРОВ

Щетинина Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных/доказательств.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Болотская А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; подготовка, создание и/или презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание и презентация опубликованной работы в части визуализации/отображении данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Schcetinina N.V.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data and evidence collection.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Bolotskaia A.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; preparation, writing and/or presentation of the published work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation, creation and presentation of the published work with data visualisation/display.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Щетинина Наталья Викторовна* — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0002-0076-2553>

Контактная информация: e-mail: singl71@list.ru; тел.: +7 (937) 417-80-81;

ул. 8 Марта, д. 19, г. Пенза, 440011, Россия.

Болотская Анастасия Александровна — студентка 3 курса факультета Международной школы «Медицина будущего» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>

Natal'ya V. Schcetinina* — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Human Physiology, Penza State University.

<https://orcid.org/0000-0002-0076-2553>

Corresponding author: e-mail: singl71@list.ru; tel.: +7 (937) 417-80-81;

Vos'mogo Marta str., 19, Penza, 440011, Russia.

Anastasia A. Bolotskaia — Graduate Student (3rd year), International School "Medicine for Future", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СЕМЕЙНЫЙ АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОЛИПОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В. М. Дурлештер^{1,2}, А. А. Крячко^{1,2}, К. Д. Чугузов^{1,2,*}, М. К. Тарланова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Обтурационная толстокишечная непроходимость — достаточно редкое осложнение, встречающееся у пациентов с полипозом толстой кишки. Описание случаев формирования обтурационной толстокишечной непроходимости на фоне семейного аденоматозного полипоза толстой кишки в современной медицинской русскоязычной и зарубежной литературе ранее не публиковалось.

Описание клинического случая. Пациентка Г., 31 год, поступила экстренно в хирургическое отделение с предварительным диагнозом: острая кишечная непроходимость, с жалобами на боли в животе, тошноту, рвоту, отсутствие отхождения стула и газов, выраженную общую слабость. Результаты общего анализа и биохимии крови без особенностей. По данным ультразвукового исследования и рентгенографии органов брюшной полости — признаки кишечной непроходимости. В экстренном порядке было выполнено оперативное вмешательство — обструктивная правосторонняя гемиколэктомия. Диагноз: С-г поперечноободочной кишки Т3N0M0, II стадия, 2-я клиническая группа. Через полгода в плановом порядке пациентка выполнила фиброколоноскопию; во всех рассмотренных отделах прооперированной толстой кишки выявлены полипы. Тест на мутацию гена APC — положительный, в связи с чем было принято решение выполнить операцию в объеме тотальной колэктомии с выведением одноствольной илеостомы на переднюю брюшную стенку. Заключительный диагноз: С-г поперечноободочной кишки Т3N0M0, II стадия, развившийся на фоне семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, 2-я клиническая группа.

Заключение. Установление диагноза семейного аденоматозного полипоза толстой кишки на фоне острой обтурационной кишечной непроходимости является сложной задачей, так как сложившаяся ситуация требует оказания urgentного хирургического вмешательства без траты ценного времени для дополнительного дообследования пациента, которое может привести к необратимым последствиям. Описанный клинический случай показывает, что клиника семейного аденоматозного полипоза толстой кишки ограничивается не только рутинными жалобами, такими как вздутие живота, нарушение стула и выделение крови во время дефекации, но и грозным осложнением — острой обтурационной толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза.

Ключевые слова: полипоз толстой кишки, семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, кишечная непроходимость, опухоль толстой кишки, мутация гена APC, MuYTH

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дурлештер В.М., Крячко А.А., Чугузов К.Д., Тарланова М.К. Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, осложненный obturacционной толстокишечной непроходимостью: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 175–185. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-175-185>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 10.10.2020

Опубликована 20.12.2020

FAMILIAL ADENOMATOUS COLORECTAL POLYPOSIS COMPLICATED BY COLONIC OBTURATION: A CLINICAL CASE

Vladimir M. Durleshter^{1,2}, Andrei A. Kryachko^{1,2}, Konstantin D. Chuguzov^{1,2,*}, Mayram K. Tarlanova²

¹ *Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia*

² *Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia*

ABSTRACT

Background. Colorectal obturation is a fairly rare complication in patients with colorectal polyposis. Case descriptions of colonic obturation with underlying familial adenomatous colorectal polyposis have not been reported to date in national and foreign literature.

Clinical Case Description. Patient G., female, 31 yo, was emergently admitted to a surgical unit with a preliminary diagnosis: acute intestinal obstruction, complaints of abdominal pain, nausea, vomiting, stool and gas outlet blockage, marked general weakness. Clinical and biochemical blood tests without peculiarities. Signs of intestinal obstruction in abdominal ultrasonic and X-ray examination. Obstructive right hemicolectomy performed as emergent surgery. Diagnosis: transverse colonic C-r T3NoMo, stage II, clinical group 2. Patient had routine fibrocolonoscopy in six months; polyps were revealed in all operated colon portions. APC genetic test was positive, total colectomy was decided with single-barrel ileostomy excretion on anterior abdominal wall. Definitive diagnosis: transverse colonic C-r T3NoMo, stage II, developed with underlying familial adenomatous colorectal polyposis, clinical group 2.

Conclusion. Diagnosis of familial adenomatous colorectal polyposis with acute intestinal obturation is challenging due to forced urgent surgical intervention and lack of time for a detailed deeper examination in avoidance of baleful consequences. The case reported demonstrates that clinical manifestations of familial adenomatous colorectal polyposis extend beyond the routine complaints of abdominal bloating, stool blockage and rectal bleeding towards a formidable complication of acute colonic obturation of polypoid genesis.

Keywords: colorectal polyposis, familial adenomatous colorectal polyposis, intestinal obstruction, colorectal tumour, APC gene mutation, MuYTH

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Durleshter V.M., Kryachko A.A., Chuguzov K.D., Tarlanova M.K. Familial adenomatous colorectal polyposis complicated by colonic obturation: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 175–185. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-175-185>

Submitted 17.06.2020

Revised 10.10.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (САПТК) — это аутосомно-доминантный наследственный синдром, характеризующийся развитием многочисленных полипов в толстой и прямой кишке [1]. Распространенность диффузного полипоза составляет примерно 3–10 на 100 000 человек, в равной степени затрагивает оба пола, причем симптомы проявляются клинически в позднем подростковом возрасте или, чаще всего, в третью-четвертую декаду жизни [2].

Впервые данное заболевание описал в 1721 г. Menzel и в 1835 г. J. Cruveilhier. Семейный характер заболевания впервые отметил В. Gripps в 1882 г.

Диагноз формируется на основании данных семейного анамнеза, генетическом исследовании, клинической картине, инструментальных исследованиях (ФГДС, ФКС, интестиноскопии) со взятием биопсии.

В настоящее время основным методом лечения САПТК является хирургический способ. Способов консервативного лечения пациентов с САПТК не существует. Химиотерапия показана пациентам при развитии колоректального рака на фоне САПТК. Наиболее распространенные оперативные вмешательства при САПТК: эндоскопическая полипэктомия, тотальная колпроктэктомия с выведением одноствольной илеостомы на переднюю брюшную стенку, субтотальная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза, колпроктэктомия с созданием илеоанального J-образного резервуара.

В статье продемонстрирован редкий клинический случай формирования обтурационной толстокишечной непроходимости у пациентки на фоне семейного аденоматозного полипоза толстой кишки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте. Пациентка Г., дата рождения 16.06.1986 г., поступила в хирургическое отделение № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККБ № 2) в экстренном порядке 6 февраля 2018 года переводом из ЦРБ Тихорецкого района с жалобами на выраженные боли в животе по ходу толстой кишки, тошноту, рвоту, слабость, субфебрильную температуру тела, отсутствие отхождения стула и газов.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки, болеет в течение 2–3 месяцев, когда появились периодические боли в животе, тошнота, рвота, присоединилась выраженная общая слабость, повышенная температура тела. Получала консервативное лечение в условиях ЦРБ Тихорецкого района с 03.02.2018 по 06.02.2018 г. В связи с отсутствием положительного эффекта от консервативной терапии пациентка для дальнейшего лечения была транспортирована в хирургическое отделение № 3 ГБУЗ ККБ № 2.

Анамнез жизни. Уроженка Тихорецкого района Краснодарского края, росла и развивалась нормально. На момент госпитализации работала в детском саду. Замужем, имеет 1 ребенка. Проживает в благоустроенном частном доме.

Аллергологический анамнез: неотягощен.

Наследственный анамнез: неотягощен.

Физикальная диагностика

Состояние пациентки расценено как средней степени тяжести. Правильного телосложения, пониженного питания. Сознание не нарушено, во времени и пространстве ориентирована правильно. Кожные покровы бледные, частота дыхания 19 в минуту, артериальное давление — 110/60 мм рт. ст., ЧСС = PS — 80 ударов в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом, живот равномерно вздут, напряжен, болезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень, желчный пузырь и селезенка не пальпируются. При перкуссии живота отмечается притупление перкуторного звука в области мезогастрия. Шумы кишечной перистальтики не выслушиваются. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное, симптом поколачивания отрицательный. Пальцевое исследование прямой кишки — органической патологии анального канала и нижеампулярного отдела прямой кишки не выявлено. Последний стул был 5 дней назад, скудный, неоформленный, без патологических примесей. Газы отходят скудно.

Предварительный диагноз

На основании жалоб пациентки, анамнеза, клинической картины заболевания и данных инструментальных методов исследования выставлен диагноз — острая обтурационная толстокишечная непроходимость.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 1.



Рис. 1. Хронология развития болезни у пациентки Г.: ключевые события и прогноз.

Fig. 1. Disease progression in patient G.: key events and prognosis.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены сразу по прибытии пациентки в условиях приемного отделения ГБУЗ ККБ № 2)

Общий анализ крови: гемоглобин — 124 г/л (норма 110–152 г/л), лейкоциты — $7,92 \times 10^9$ /л (норма $(4-10) \times 10^9$ /л), лимфоциты — 18,7% (норма 19–40%), нейтрофилы — 61,3% (норма 45–72%), моноциты — 19,1% (норма 2–11%), эозинофилы — 0,6% (норма 0,5–5%), базофилы 0,3% (норма 0–1%), тромбоциты — 333×10^9 /л (норма $(150-400) \times 10^9$ /л).

Общий анализ мочи: уд. вес — 1,020 (норма 1,015–1,0205), прозрачность — полная, белок — 0,25 г/л (норма 0–0,2 г/л), лейкоциты — отриц. (норма 0–20 кл. /мкл), глюкоза — норма (норма 0–2,22 ммоль/л), ацетон — отриц. (норма отриц.), эритроциты — единичные (норма в п/зр. 0–1).

Биохимический анализ крови: СРБ — 140 мг/л (норма 0–5 мг/л). Мочевина, креатинин, амилаза, АСТ, АЛТ, глюкоза (венозная), общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин в пределах референтных значений.

Кровь на микрореакции преципитации отрицательна, антитела к вирусу гепатита В и С отрицательны.

Инструментальные исследования (выполнены в течение 2-х часов с момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в стационаре)

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки симптома поражения полого органа на уровне ободочной кишки, кишечной непроходимости, диффузных изменений печени, небольшого гидроперитонеума (стенка ободочной кишки в области селезеночного угла

на протяжении до 60 мм сниженной эхогенности, циркулярно утолщена до 10 мм, слоистость нарушена, просвет щелевидный, окружающие ткани повышенной эхогенности; восходящая и поперечноободочная кишка до 40–60 мм с неоднородным кишечным содержимым; некоторые петли тонкой кишки до 40–60 мм с маятникообразным перемещением содержимого.

Обзорная рентгенография органов брюшной полости: выявлено расширение правых отделов толстой кишки, чаши Клойбера, свободного газа в брюшной полости не выявлено.

Эзофагогастродуоденоскопия: катаральный гастрит.

Компьютерная томография органов брюшной полости с двойным контрастированием (внутривенным и пероральным): признаки расширения петель тонкого кишечника и поперечно-ободочной кишки, утолщение стенок толстого кишечника, сужение просвета на уровне селезеночного изгиба толстой кишки, свободной жидкости брюшной полости.

Консультация специалистов

Пациентка перед экстренным оперативным вмешательством была консультирована врачом-терапевтом. Противопоказаний для проведения оперативного вмешательства не выявлено.

Клинический диагноз

С-г поперечноободочной кишки Т3N0M0, II стадия, 2-я клиническая группа.

Дифференциальная диагностика

Щелевидный просвет толстой кишки в области селезеночного изгиба, расширение стенок правых отделов толстой кишки до 60 мм, расширение петель тонкой кишки до 60 мм с маятникоо-

бразным движением жидкости, чаши Клойбера, все это указывает на то, что в области селезеночного изгиба толстой кишки имеется обструкция, которая затрудняет продвижение кишечного содержимого. Данных за странгуляцию по результатам УЗИ органов брюшной полости и КТ органов брюшной полости нет. Пациентка ранее не была оперирована на органах брюшной полости, травмы живота не получала — это не позволяет установить диагноз спаечной кишечной непроходимости. Клиническая картина заболевания не характерна для острого аппендицита, что подтверждено результатами инструментальных исследований. Свободного газа под куполом диафрагмы не выявлено, что патогномонично для такой патологии, как прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

Медицинские вмешательства

Пациентка была госпитализирована в условия реанимационного отделения, где проводилась комплексная интенсивная терапия кишечной непроходимости без положительного клинического эффекта. Несмотря на проводимую консервативную терапию, нарастала клиника толстокишечной непроходимости; через двенадцать часов с момента госпитализации в срочном порядке выполнено оперативное лечение в объеме обструктивной резекции поперечноободочной кишки.

Интраоперационно: в животе умеренное количество прозрачной жидкости, тонкая кишка расширена до 4–5 см; слепая кишка, восходящая ободочная и поперечно-ободочная кишка расширены до 10 см, в области средней трети поперечно-ободочной кишки имеется опухоль до 6–7 см в диаметре, обтурирующая просвет кишки. Было выполнено хирургическое лечение в объеме резекции поперечно-ободочной кишки с формированием одноствольной колостомы в мезогастрии справа. Макроскопическое исследование удаленного операционного препарата: участок толстой кишки длиной 20 см с брыжейкой, размеры опухоли 7×7 см, на слизистой оболочке удаленного участка толстой кишки полипы не обнаружены. Патогистологическое исследование операционного материала: высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки с прорастанием всех слоев стенки и очагами инвазии в окружающую жировую клетчатку; в краях резекции толстой кишки и 8 регионарных лимфоузлах, в клетчатке и лимфоузлах сальника опухолевого роста нет. Послеоперационный период без осложнений.

Динамика и исходы

Во время планового диагностического обследования (19.08.2018 г.) пациентке выполнена фиброколоноскопия. Был выявлен полипоз толстой кишки с поражением сигмовидной и прямой кишки (множественные полипы от 0,4 до 2,2 см, взята биопсия из наиболее крупных — тубулярная аденома с дисплазией эпителия). До этого момента данный диагноз пациентке выставлен не был.

С августа 2018 по январь 2019 г. пациентка за медицинской помощью не обращалась. С января по март 2019 г. пациентка трижды госпитализировалась в условиях хирургического отделения для выполнения эндоскопической полипэктомии с целью последующего восстановления непрерывности толстой кишки. В марте 2019 года пациентка выполнила генетическое исследование с целью исключения мутации генов APC и MuYTH, мутация которых детерминирует возникновение полипоза толстой кишки, по результатам которого выявлена мутация в гене APC.

Встал вопрос о дальнейшей участи пациентки — какой объем оперативного вмешательства выполнить. Учитывая молодой возраст пациентки, тотальное поражение толстой кишки, имеющееся в анамнезе озлокачествление полипов, положительную мутацию гена APC, было принято решение выполнить операцию в объеме тотальной колэктомии с брюшно-анальной резекцией прямой кишки с выведением одноствольной илеостомы на переднюю брюшную стенку.

Выдержки из протокола операции от 16.03.2020 г. Интраоперационное исследование: в животе выпота нет, в печени, на брюшине новообразований нет, лимфатические узлы не увеличены, стенки тонкой и толстой кишки визуально не изменены. Выполнено удаление толстой и прямой кишки с сохранением сфинктера с наложением илеостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Патолого-анатомическое исследование удаленной толстой кишки — пролиферирующие аденоматозные полипы толстой кишки со структурами ворсинчатого строения с распространенной низкой и высокой дисплазией (рис. 2, 3).

Пациентка выписалась на одиннадцатые сутки после операции. Заключительный диагноз: С-г поперечноободочной кишки Т3N0M0, II стадия, развившийся на фоне классического семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, 2-я клиническая группа.

Прогноз

Спустя два месяца после радикального лечения пациентке проведено контрольное обследование. При осмотре: жалобы на наличие илеостомы, которая, со слов пациентки, снижает качество жизни. Выполнено УЗИ брюшной полости — патологии нет, КТ-исследование брюшной полости — патологии нет. В удовлетворительном состоянии выписана из стационара под наблюдением онколога по месту жительства с рекомендациями по питанию для стомированных пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

САПТК — это аутосомно-доминантный наследственный синдром, характеризующийся развитием многочисленных полипов в толстой и прямой кишке, манифестирует в детском или подростковом возрасте. Это заболевание опасно тем, что в 100% случаев из доброкачественных полипов формируется колоректальный рак [3]. Полипы малигнизируются, как правило, в третью-четвертую декаду жизни.

Общепризнанной классификации семейного полипоза толстой кишки нет. В клинической пра-



Рис. 2. Удаленный участок восходящей ободочной кишки с илеоцекальным переходом. На всем протяжении слизистой оболочки отмечаются мелкие полипы в диаметре от 0,4 до 0,6 см. Кругом обозначена ворсинчатая опухоль размерами 2×2 см.

Fig. 2. Eradicated ascending colon with ileocaecal transition. Small polyps of 0.4 to 0.6 cm throughout mucosa (arrowed), villous tumour of 2×2 cm (circled).



Рис. 3. Левые отделы ободочной кишки с прямой кишкой и сфинктерным аппаратом. На всем протяжении слизистой оболочки отмечаются мелкие полипы от 0,2 до 0,5 см в диаметре.

Fig. 3. Left colon with rectum and sphincteric apparatus. Small polyps of 0.2 to 0.5 cm throughout mucosa (arrowed).

ктике принято разграничивать САПТК по степени тяжести: классический САПТК и аттенуированный САПТК (ослабленный семейный полипоз толстой кишки или АСАПТК).

Классический САПТК наследуется по аутосомно-доминантному типу и является результатом мутации зародышевой линии в гене аденоматозного полипоза (APC), который локализуется в большом плече 5 хромосомы (5q21–22) [4].

Аттенуированный семейный полипоз толстой кишки (АСАПТК) характеризуется меньшим количеством полипов (обычно от 10 до 100), более поздним возрастом появления аденомы и более низким риском развития рака [5]. АСАПТК может быть связан как с мутацией гена APC, так и с мутацией гена MutYH. В клинической практике аттенуированный САПТК, связанный с геном MutYH, принято выделять в отдельный тип семейного аденоматозного полипоза [6]. MutYH — ассоциированный полипоз, наследуется по аутосомно-рецессивному пути. Ген MutYH располагается на первой хромосоме в участке 1p34.1, включает 16 экзонов и кодирует белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в восстановлении окислительного повреждения гуанина [6, 7].

Полипы начинают формироваться в кишке еще в раннем детском возрасте, первоначально чаще поражается прямая кишка, и в течение второго и третьего десятилетий жизни происходит злокачественная трансформация в колоректальный рак [8, 9]. Из всех случаев исхода в колоректальный рак в мире САПТК составляет менее 1% [1].

Диагностировать САПТК на ранней стадии очень сложно, так как клиническая картина данного заболевания неспецифична. В большинстве случаев САПТК протекает бессимптомно или с неспецифичными жалобами, такими как расстройства стула, вздутия и боли в животе, наличие патологических примесей в кале. В нашем случае симптомами были тошнота, рвота, боли в животе, выраженная общая слабость, отсутствие отхождения стула и газов, что нехарактерно для классического течения САПТК. Данная клиническая картина соответствует кишечной непроходимости. В русскоязычной и зарубежной литературе не удалось найти данных за частоту встречаемости обтурационной толстокишечной непроходимости на фоне САПТК.

Диагностика кишечной непроходимости включает проведение ряда исследований, таких как ультразвуковое исследование органов брюшной полости, обзорная рентгенография органов брюшной полости, компьютерная то-

мография органов брюшной полости с двойным контрастированием (внутривенным и пероральным), эзофагогастродуоденоскопия. Учитывая жалобы, данные анамнеза, результаты клинических исследований, пациентке установлен диагноз «обтурационная толстокишечная непроходимость, развившаяся на фоне опухоли поперечно-ободочной кишки». Необходимо подчеркнуть, что установить диагноз САПТК без выполнения фиброколоноскопии и отсутствия генетической предрасположенности невозможно. Фиброколоноскопия не проводилась в связи с невозможностью адекватно подготовить кишечник.

Неэффективность консервативной терапии при острой толстокишечной непроходимости в течение 6–12 часов определяет показания к хирургическому методу лечения. Тактика и объем предполагаемой операции устанавливаются интраоперационно. Пациентке выполнено оперативное вмешательство в объеме: резекция поперечно-ободочной кишки с формированием одноствольной колостомы в мезогастрии справа. При вскрытии удаленного препарата толстой кишки помимо тканей опухоли другой органической патологии не было выявлено, что усложнило постановку своевременного диагноза.

Через семь месяцев после операции пациентке выполнена фиброколоноскопия, на которой выявили множество мелких полипов во всех отделах прооперированной толстой кишки, что позволило заподозрить генетически обусловленное заболевание. Для установления наследственных причин был собран тщательный наследственный анамнез, а также проведено молекулярно-генетическое исследование. В результате данного исследования у пациентки найдена мутация в гене APC. Учитывая мутацию гена APC, неоднократное эндоскопическое удаление множества полипов толстой кишки у пациентки, было принято решение о профилактическом хирургическом вмешательстве.

Хирургическое лечение включает в себя несколько типов операций. Это тотальная колпроктэктомия с выведением одноствольной илеостомы на переднюю брюшную стенку, субтотальная колэктомия с илеоректальным анастомозом, колпроктэктомия с созданием илеоанального J-образного резервуара [10, 11]. Колпроктэктомия с илеоректальным анастомозом применима к пациентам, у которых в прямой кишке нет полипов или они есть в небольшом количестве. Таким пациентам рекомендуется выполнять ежегодно колоноскопию для диагностики и предотвращения образова-

ния новых полипов. После тотальной колпроктэктомии постоянная диагностика не требуется, но данная операция снижает качество жизни у пациентов. Колпроктэктомия с выведением концевой илеостомы способствует нарушению функций ЖКТ, электролитного обмена и ухудшает психическое состояние пациента. Колпроктэктомия с формированием J-образного резервуара может способствовать увеличению бесплодия у мужчин и женщин, а также к нарушению мочеиспускания. Выбор хирургического лечения носит строго индивидуальный характер, который должен включать не только радикальное лечение, но и минимальное снижение качества жизни пациентов после оперативного вмешательства.

Учитывая в анамнезе малигнизацию на фоне САПТК, наследственный характер заболевания, молодой возраст, было принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме колпроктэктомии с формированием одностольной илеостомы на передней брюшной стенке. В дальнейшем планируется проведение пожизненного клинического мониторинга в рамках Регистра наследственных форм колоректального рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя данное клиническое наблюдение, мы пришли к выводу, что клиника заболевания у данной пациентки возникла в молодом возрасте и далеко не в ранней стадии, а лишь при озлокачествлении полипов, приведшем к обтурационной толстокишечной непроходимости. Обращая внимание на данный клинический случай, мы невольно задавались вопросом, что у данной пациентки завуалировало начальные клинические проявления тотального поражения толстой кишки полипозом, в итоге приведшего к выполнению объемной операции, снижающей качество жизни. Своевременно установить диагноз САПТК без клинических проявлений заболевания очень сложно, конечно, если пациент самостоятельно, в диагностических целях не решит выполнить фиброколоноскопию. Но, как показывает практика, большинство пациентов предпочитают избегать данный вид обследования в связи с неприятными ощущениями во время проведения исследования и сложностью подготовки кишечника, которая не всегда может быть удовлетворительной.

В данном клиническом случае немалую роль играет молодой возраст пациентки. Согласно опубликованному исследованию, проведенному в университете Мичигана, "Germline Genetic Features of Young Individuals with Colorectal Cancer", в котором принимали участие 430 молодых пациентов, установлено, что у пациентов возникновение рака толстой кишки до 50 лет связано с наследственными генетическими аномалиями [12]. Вследствие этого всем молодым пациентам с раком толстой кишки необходимо проводить генетический анализ на наследственные формы колоректального рака (синдром Линча, САПТК).

Стоит также отметить, что установить диагноз САПТК после проведения экстренной операции по поводу обтурационной толстокишечной непроходимости помешало отсутствие полипов в удаленном препарате толстой кишки.

Конечно, немаловажным фактором является обеспокоенность и заинтересованность пациентки в собственном здоровье, ведь клиническая картина заболевания развивалась за довольно большой промежуток времени, за который возможно было установить диагноз и выполнить оперативное вмешательство без наложения илеостомы. Ключевая роль принадлежит также генетическому исследованию самой пациентки и ее кровных родственников (детей и родителей), у которых, несомненно, может быть мутация гена APC и MuTYP, что позволит на раннем этапе выявить данную патологию и предотвратить формирование злокачественных образований.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов (дата подписания 07.10.2019 г.).

INFORMED CONSENT

The patient provided a free written informed consent for publication of the clinical case description and photographs (signed on 07 October, 2019).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dinarvand P., Davaro E.P., Doan J.V., Ising M.E., Evans N.R., Phillips N.J., et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(11): 1382–1398. DOI: 10.5858/arpa.2018-0570-RA
2. Kanth P., Grimmett J., Champine M., Burt R., Samadder N.J. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112(10): 1509–1525. DOI: 10.1038/ajg.2017.212
3. Fornasarig M., Magris R., De Re V., Bidoli E., Canzonieri V., Maiero S., et al. Molecular and Pathological Features of Gastric Cancer in Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(6): 1682. DOI: 10.3390/ijms19061682
4. Valle L., de Voer R.M., Goldberg Y., Sijrsen W., Försti A., Ruiz-Ponte C., et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Mol. Aspects. Med.* 2019; 69: 10–26. DOI: 10.1016/j.mam.2019.03.001
5. Sokic-Milutinovic A. Appropriate Management of Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: Report of a Case and Review of the Literature. *Dig. Dis.* 2019; 37(5): 400–405. DOI: 10.1159/000497207
6. Papp J., Kovacs M.E., Matrai Z., Orosz E., Kásler M., Børresen-Dale A.L., Olah E. Contribution of APC and MUTYH mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. *Fam. Cancer.* 2016; 15(1): 85–97. DOI: 10.1007/s10689-015-9845-5
7. Sutcliffe E.G., Bartenbaker Thompson A., Stettner A.R., Marshall M.L., Roberts M.E., et al. Multi-gene panel testing confirms phenotypic variability in MUTYH-Associated Polyposis. *Fam. Cancer.* 2019; 18(2): 203–209. DOI: 10.1007/s10689-018-00116-2
8. Dolan S. Familial Adenomatous Polyposis: Development, Presentation, and Treatment Strategies. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2019; 23(2): 135–138. DOI: 10.1188/19.CJON.135-138
9. Septer S., Lawson C.E., Anant S., Attard T. Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. *Fam. Cancer.* 2016; 15(3): 477–485. DOI: 10.1007/s10689-016-9905-5
10. Urso E.D., Delaini G.G., Campi M., Bacchelli C., Pucciarelli S. Colorectal polyposis: clinical presentation and surgical treatment. *Colorectal. Dis.* 2015; 17(1): 61–66. DOI: 10.1111/codi.12823
11. Vitellaro M., Piozzi G., Signoroni S., Ricci M.T., Ciniselli C.M., Cardani A., et al. Short-term and long-term outcomes after preventive surgery in adolescent patients with familial adenomatous polyposis. *Pediatr. Blood. Cancer.* 2020; 67(3): e28110. DOI: 10.1002/pbc.28110
12. Stoffel E.M., Koeppe E., Everett J., Ulintz P., Kiel M., Osborne J., et al. Germline genetic features of young individuals with colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2018; 154(4): 897–905. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.004

ВКЛАД АВТОРОВ

Дурлештер В.М.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых задач.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Крячко А.А.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых задач.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования (обследование, ведение и участие в оперативном лечении пациента) анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Чугузов К.Д.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования (обследование, ведение и участие в оперативном лечении пациента) анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Тарланова М.К.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка к опубликованию работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Durleshter V.M.

Conceptualisation — statement and development of key objectives.

Conducting research — direct conduct of research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kryachko A.A.

Conceptualisation — statement and development of key objectives.

Conducting research — direct conduct of research (examination, surgery and patient management), data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Chuguzov K.D.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — direct conduct of research (examination, surgery and patient management), data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Tarlanova M.K.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; prepublication manuscript processing.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-2885-7674>

Крячко Андрей Анатольевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — хирург-колопроктолог хирургического отделения № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-6399-2340>

Vladimir M. Durleshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Surgery No. 3, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0003-2885-7674>

Andrei A. Kryachko — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Surgery No. 3, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Surgeon (coloproctology), Surgery Unit No. 3, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0001-6399-2340>

Чугузов Константин Дмитриевич* — аспирант кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-хирург хирургического отделения № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-1192-5239>

Контактная информация: e-mail: fugazii1993@gmail.com; тел.: +7 (953) 071-77-82;

ул. Заполяная, д. 35/10, кв. 11, г. Краснодар, 350012, Россия.

Тарланова Майрам Кафлановна — врач — хирург-колопроктолог диагностического центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5894-8473>

Konstantin D. Chuguzov* — Postgraduate Student, Chair of Surgery No. 3, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Surgeon, Surgery Unit No. 3, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0003-1192-5239>

Corresponding author: e-mail: fugazii1993@gmail.com; tel.: +7 (953) 071-77-82;

Zapolyarnaya str., 35/10, 11, Krasnodar, 350012, Russia

Mayram K. Tarlanova — Surgeon (coloproctology), Diagnostic Centre, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0002-5894-8473>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КОСЕНКО ВИКТОР ГРИГОРЬЕВИЧ — К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

KOSENKO VICTOR GRIGORIEVICH — TO THE 75TH BIRTHDAY ANNIVERSARY

4 июля 2020 года исполнилось 75 лет со дня рождения Виктора Григорьевича Косенко — заведующего кафедрой психиатрии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, заслуженного врача России, доктора медицинских наук, профессора, Героя труда Кубани.



После окончания Краснодарского медицинского училища, имея специальность фельдшера, Виктор Григорьевич проходил срочную службу в рядах Советской армии. В 1970 году поступил на дневное отделение лечебного факультета Кубанского государственного медицинского института. Будучи студентом, в период летних каникул возглавлял работу студенческих строительных отрядов института, а затем и всех высших учебных заведений Краснодарского края. За работу в студенческих отрядах Указом Президиума Верховного Совета СССР награжден медалью «За освоение целинных земель».

После окончания Кубанского медицинского института и клинической ординатуры по специальности «Психиатрия» Виктор Григорьевич в 1977 году был назначен заведующим отделом здравоохранения Октябрьского райисполкома г. Краснодара. В 1982–1984 годах возглавлял отдел здравоохранения Краснодарского горисполкома. Все это время он успешно совмещал работу организатора здравоохранения с практической деятельностью врача-психиатра. В 1981 году, после окончания аспирантуры заочной формы обучения, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Психиатрия». В 1989 году в диссертационном совете при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по двум научным специальностям: «Психиатрия» и «Социальная гигиена и организация здравоохранения».

Неоднократно избирался депутатом районного и городского Советов, членом исполкома рай-

совета, председателем городской депутатской комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению. С 1997 по 2007 год, на протяжении трех созывов, В.Г. Косенко являлся депутатом Законодательного собрания Краснодарского края и советником губернатора Краснодарского края на общественных началах по научно-практическим вопросам здравоохранения.

С 1984 по 2011 год Виктор Григорьевич занимал должность главного врача Краснодарской краевой клинической психиатрической больницы с объемом 1000 коек. В 1998–2011 годах — главный внештатный психиатр Краснодарского края, в 2000–2011 годах — главный внештатный психиатр ЮФО Министерства здравоохранения РФ, в 1984–2011 годах — председатель правления Краснодарского краевого общества психиатров, а с 1987 года — член правления Российского общества психиатров. Как главный психиатр краевого департамента здравоохранения В.Г. Косенко совместно с администрацией и Законодательным собранием Краснодарского края внес большой личный вклад в совершенствование и развитие психиатрической помощи. В 2005 году Указом Президента РФ Виктор Григорьевич награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

При его непосредственном участии в территориальных психиатрических учреждениях открывались новые подразделения, функционирующие учреждения повышали свой материально-технический статус, преимущественно за счет коренной реконструкции либо нового строительства, создавались комфортные усло-

вия для лечебно-реабилитационной помощи душевнобольным. В Краснодарском крае регулярно проводился цикл телевизионных передач психопрофилактической и психогигиенической направленности. Виктор Григорьевич является инициатором создания мобильных психолого-психиатрических бригад для оказания неотложной помощи населению в местах стихийных бедствий и разработчиком ряда краевых целевых программ по улучшению уровня и качества психиатрической помощи населению Кубани, что позволяло сверх предусмотренной сметы дополнительно привлекать сотни миллионов рублей на нужды краевой психиатрии.

По инициативе Российского общества психиатров и под непосредственным патронажем Виктора Григорьевича в Краснодарском крае четыре раза проводились общероссийские научно-практические конференции с выездом делегатов в городские и сельские психиатрические учреждения Краснодарского края для знакомства и обмена опытом в работе.

В 2008 году под руководством профессора В.Г. Косенко психиатрическая помощь Кубани впервые в России одержала победу в конкурсе «За подвижность в области охраны психического здоровья» в номинации «Лучший регион в России». В 2009 году за значительный вклад в улучшение психического здоровья населения Краснодарского края и в связи с коренным совершенствованием материально-технической базы психиатрических учреждений В.Г. Косенко присвоено высокое звание «Герой труда Кубани».

В 1996 году в Кубанском государственном медицинском университете была открыта кафедра психиатрии ФПК и ППС, расположенная на базе нового лечебно-диагностического корпуса, которую возглавил В.Г. Косенко, где продолжает работать по настоящее время. Научное направление кафедры психиатрии ФПК и ППС — «Клинические медико-демографические и психосоциальные аспекты психической и наркологической патологии у жителей сельской и городской местности». Данные научные исследования значительны по объему и связаны с актуальными потребностями и особенностями формирования психического здоровья населения Краснодар-

ского края. На кафедре осуществляется подготовка специалистов в клинической ординатуре, на циклах первичной переподготовки и повышения квалификации по врачебным специальностям: психиатрия, психотерапия, судебно-психиатрическая экспертиза и психиатрия-наркология, а также осуществляется подготовка кадров в аспирантуре. Подготовлено более 20 учебных программ дополнительного профессионального образования для системы НМО. Кафедра психиатрии ФПК и ППС не реже двух раз в году проводит межрегиональные научно-практические конференции по актуальным вопросам психиатрии и наркологии с приглашением ведущих специалистов из федеральных специализированных медицинских учреждений. В настоящее время профессорско-преподавательский состав кафедры представлен 13 квалифицированными сотрудниками, имеющими ученые степени и звания, а также значительный опыт в практической деятельности.

В.Г. Косенко является автором более 150 научных работ, в том числе: 3 монографий, 2 учебных пособий, более 20 учебно-методических и научно-исследовательских разработок российского и регионального уровня внедрения. На кафедре психиатрии ФПК и ППС под руководством В.Г. Косенко выполнено и защищено 11 диссертационных работ (3 докторские и 8 кандидатских). Виктор Григорьевич является членом редакционных советов научных журналов «Психическое здоровье» и «Социальная и клиническая психиатрия».

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ входит в состав экспертной группы психоневрологического профиля отделения центральной аттестационной комиссии ЮФО. Он впервые организовал и лично проводит с 2015 года факультативные занятия со слушателями учебных циклов и клиническими ординаторами по особенностям работы в деле оказания психиатрической и наркологической помощи в хозрасчетных учреждениях, являясь по совместительству главным врачом ООО «Региональный медицинский центр психического здоровья».

Коллектив Кубанского государственного медицинского университета сердечно поздравляет юбиляра и желает крепкого здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!

ЦАРИНСКИЙ МИХАИЛ МАРКОВИЧ
23 НОЯБРЯ 1931 ГОДА —
13 ИЮНЯ 2020 ГОДА (88 ЛЕТ)
MIKHAIL MARKOVICH TSARINSKIY
23 NOVEMBER 1931 —
13 JUNE 2020 (88 YEARS)



13 июня 2020 года на 89-м году ушел из жизни один из основателей стоматологического факультета Кубанского государственного медицинского университета, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Кубани, д.м.н., профессор Михаил Маркович Царинский.

Михаил Маркович Царинский родился 23 ноября 1931 года. В 1954 году он окончил стоматологический факультет Иркутского медицинского института и в течение трех лет совершенствовал свои знания в клинической ординатуре на кафедре терапевтической стоматологии под руководством профессора С.И. Вайса. Здесь он приобрел необходимый клинический опыт, основы педагогического мастерства и интерес к научным исследованиям.

С сентября 1965 года Михаил Маркович трудился в стенах Кубанского медицинского института, вначале доцентом объединенной кафедры стоматологии, а с 1968 года — заведующим кафедрой терапевтической стоматологии.

Как и в Сибири, на новом месте, в Краснодаре, ему тоже пришлось начинать практически с нуля, так как до его приезда терапевтическая стоматология в институте не преподавалась. Правда, здесь ему было легче, так как работать пришлось вдвоем с профессором В.А. Киселёвым, который был инициатором организации факультета, и благодаря его поддержке и участию Михаил Маркович смог переехать в Краснодар.

В 2008 году вышел учебник Михаила Марковича Царинского, построенный на основе 56-лет-

него клинического и 52-летнего педагогического опыта работы автора и его сотрудников в научных и учебных заведениях России. Учебник включает 44 основные темы, отражающие все основные разделы курса терапевтической стоматологии.

На протяжении всей жизни Михаил Маркович вел большую общественную работу. Многократно избирался членом правления и ревизионной комиссии Всесоюзного и Всероссийского обществ стоматологов, членом редакционного совета журнала «Стоматология», председателем методического совета по пропаганде здорового образа жизни краевой организации общества «Знание», председателем диссертационного совета по стоматологии при Кубанской медицинской академии, председателем бюро рационализаторов академии и пр. Более 20 лет Михаил Маркович возглавлял краевое общество стоматологов, которое многократно признавалось одним из лучших в республике. За успехи в общественной работе он удостоен ордена «За заслуги перед стоматологией» I степени.

Уход из жизни Михаила Марковича Царинского — невосполнимая утрата для всей стоматологической общественности и Кубанского государственного медицинского университета.

