

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

# КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том  
**29**  
Vol.

№ 3, 2022



## 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 29, № 3, 2022

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. 29, #3, 2022

## 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 Лида 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, Россия);

**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 РАН, генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор МНИОИ имени П.А. Герцена (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 терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Кубышкин Анатолий Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, Член регионального экспертного совета РФФИ, эксперт РАН, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Симферополь, Россия)

**Кулаков Анатолий Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий отделением клинической и экспериментальной имплантологии стоматологической клиники 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, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО 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, заведующий лабораторией общей физиологии кафедры общей физиологии биологического факультета 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, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**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, профессор кафедры 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 лор-болезней 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

го 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 Уэлл 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);

**Щетле Филипп Бастиан** — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника (Мюнхен, Германия).

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### Председатель

**Алексеев 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 Хийр 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 медицинской реабилитации ФПК и ППС 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);

**Ковелина Татьяна Афанасьевна** — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики фе-

дерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, 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 хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министер-

ства 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, профессор, 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 и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербурге, 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 реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии 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, директор клиники факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко, профессор кафедры 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).

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>История издания журнала:</b>            | Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Периодичность:</b>                      | 6 выпусков в год                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Префикс DOI:</b>                        | 10.25207                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>ISSN</b>                                | 1608-6228 (Print)<br>2541-9544 (Online)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Свидетельство о регистрации СМИ:</b>    | Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.                                                                                                                                                                                           |
| <b>Стоимость одного выпуска:</b>           | Свободная цена.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Условия распространения материалов:</b> | Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Учредители:</b>                         | ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»<br>Министерства здравоохранения Российской Федерации<br>ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063<br><br>Министерство здравоохранения Краснодарского края<br>ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020<br><br>Министерство здравоохранения Республики Адыгея<br>ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000 |
| <b>Издатель:</b>                           | ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»<br>Министерства здравоохранения Российской Федерации<br>ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Редакция:</b>                           | ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063<br>E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Тираж:</b>                              | 500 экземпляров.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Типография:</b>                         | Отпечатано в ООО «БЕАН»<br>ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Подписано в печать:</b>                 | 17.06.2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 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** — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

### Managing Editor

**Lida K. Kovaleva** — *Cand. Sci. (Biology)*, Research Assistant, Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

## EDITORIAL BOARD

**Igor A. Anikin** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech (Saint Petersburg, Russia);

**Levon A. Ashrafyan** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Deputy Director, V. I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

**Andrey L. Bakulev** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Saratov State Medical University (Saratov, Russia);

**Ilya M. Bykov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Pavel A. Galenko-Yaroshevskiy** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Gian C. Di Renzo** — Professor, Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Medicine, University of Perugia (Perugia, Italy);

**Vladimir M. Durlshter** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgery No. 3, Faculty of Advanced

Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Igor' B. Zabolotskikh** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation Science and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Andrey L. Zefirov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Head of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia).

**Sergey G. Kanorskiy** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Andrei D. Kaprin** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician; Managing Director of the National Medical Research Centre of Radiology; Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia);

**Mikhail Yu. Kirov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, North State Medical University (Arkhangelsk, Russia);

**Mikhail I. Kogan** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Childhood Urology-Andrology, Faculty of Advanced Training and Professional Re-

*training of Specialists, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia);*

**Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.),** Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia);

**Anatoly V. Kubyshkin — Doctor of Medical Sciences,** Professor, Member of the Regional Expert Council of the RFFR, Expert of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology of the S.I. Georgievsky Medical Academy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University" (Simferopol, Russia)

**Anatoliy A. Kulakov — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Academician, Head of the Department of Clinical and Experimental Implant Dentistry, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia);

**Sergey V. Lobzin — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the S. N. Davidenkov Department of Neurology, Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

**Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

**Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Urology and Andrology, Institute of Post-Graduate Education, A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre (Moscow, Russia);

**Giovanni Monni — Prof.,** Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis, A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

**Aleksandr D. Nozdrachev — Dr. Sci. (Biology), Prof.,** RAS Academician, Head of the Laboratory of General Physiology, Department of General Physiology, Biological Faculty, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia);

**Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

**Olga Yu. Olisova — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Skin Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

**Oleg E. Osadchiy — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Corresponding Member, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

**Vladimir M. Pokrovskiy (honorary editor) — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** 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 — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Vladimir A. Porkhanov — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Academician, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Viktor E. Radzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Corresponding Member, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

**Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Corresponding Member, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

**Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

**Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Aleksandr A. Skoromets — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Academician, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

**Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof.,** Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Frank A. Chervenak — Prof.,** Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College, Cornell University (New York, USA);

**Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Philip B. Schoettle — Prof.,** Head of the Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Rechts der Isar Klinikum (Munich, Germany);

## EDITORIAL COUNCIL

### Chairman

**Sergey N. Alekseenko** — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Rector of Kuban State Medical University, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia)

### Editorial council

**Khiyir T. Abdulkherimov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia);

**Kirill O. Barbukhatti** — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Anatoliy T. Bykov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation 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 (Sochi, Russia);

**Tatyana V. Gayvoronskaya** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Mikhail L. Gordeev** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

**Oleg V. Zayratyants** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia);

**Natalya E. Ivanova** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Scientific Department, Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre) (Saint Petersburg, Russia);

**Angelina S. Kalmykova** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

**Tatyana A. Kovelina** — *Dr. Sci. (Philos.)*, Prof., Head of the Department of Philosophy, Psychology and Pedagogy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Irina I. Kutsenko** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Vadim A. Mazurok** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

**Vladimir L. Medvedev** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Grigoriy A. Penzhoyan** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Aleksandr N. Sencha** — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Visual Diagnostics, Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

**Aleksey V. Smirnov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

**Yulia A. Stepanova** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

**Marina M. Tlish** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Igor' A. Tolmachyev** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia);

**Lubov A. Kharitonova** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Childhood Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia);

**Eduard R. Charchyan** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

**Irina L. Cherednik (Executive Secretary)** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Aleksandr F. Chernousov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Director, Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Journal publishing history:</b>          | The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Frequency:</b>                           | Bi-monthly                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>DOI Prefix:</b>                          | 10.25207                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ISSN</b>                                 | 1608-6228 (Print)<br>2541-9544 (Online)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Mass media registration certificate:</b> | Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>The cost of one issue:</b>               | Free price.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Content distribution terms:</b>          | Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Founders:</b>                            | Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation<br>Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation<br><br>Ministry of Health of the Krasnodar Krai<br>Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation<br><br>Ministry of Health of the Republic of Adygea<br>Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation |
| <b>Publisher:</b>                           | Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation<br>Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Editorial office:</b>                    | Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation<br>E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Circulation:</b>                         | 500 copies.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Printing house:</b>                      | Printed at BEAN, LCC<br>Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Signed for printing:</b>                 | 17 June 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е.В. Болотова, К.А. Юмукян, А.В. Дудникова, И.В. Гилевич

Сравнительная информативность лабораторных методов оценки тяжести язвенного колита: проспективное сравнительно исследование ······ 14

А.В. Поморцев, К.А. Багдасарян

Дополнительные возможности ультразвукового исследования при оценке локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий: одномоментное наблюдательное исследование ······ 30

Ф.У. Рамазанова, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.М. Азова, А. Исмаилова

Роль полиморфных локусов *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *VEGFA* rs3025039 в патогенезе неразвивающейся беременности: проспективное когортное исследование ······ 46

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

И.И. Павлюченко, Л.Р. Гусарук, Е.Е. Текуцкая, Ю.И. Прозоровская, Э.А. Почешхова

Полиморфизм RS652438 гена MMP12 и степень окислительного повреждения геномной ДНК при бронхиальной астме: экспериментальное нерандомизированное исследование ······ 62

Е.Н. Травенко, В.А. Породенко, С.А. Ануфриенко, А.В. Ашхотов, А.С. Пенкин

Судебно-медицинская оценка повреждений в виде дисторсии шейного отдела позвоночника у пострадавших при несмертельных дорожно-транспортных происшествиях: наблюдательное исследование ······ 76

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.А. Чепурненко, Г.В. Шавкута, А.Д. Насытко

Кровотечение из варикозно расширенных вен мошонки на терапии ривароксабаном как индикатор проблемы у пожилого пациента: клинический случай ······ 89

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

И.И. Куценко, И.О. Боровиков, О.В. Томина, Х.И. Горринг,

В.П. Булгакова, О.И. Боровикова

Вакцинация против вируса папилломы человека после адъювантной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий ······ 103

## КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

О.В. Киёк, Н.В. Полупанова, Н.О. Черняева, Л.В. Напримерова, Э.Ю. Енина

Обращение с медицинскими отходами в условиях современного здравоохранения — проблемы и пути решения ······ 121

## ORIGINAL ARTICLES

### CLINICAL MEDICINE

Elena V. Bolotova, Knara A. Yumukyan, Anna V. Dudnikova, Irina V. Gilevich

Diagnostic power of laboratory methods for assessing ulcerative colitis severity:  
A prospective comparative study ······ 14

Aleksey V. Pomortsev, Karapet A. Baghdasaryan

Additional ultrasound capabilities for local haemodynamically significant carotid  
deformity: a one-stage observational study ······ 30

Fatima U. Ramazanova, Viktor E. Radzinsky, Marina B. Khamoshina,  
Madina M. Azova, Annagul Ismailova

Role of polymorphic loci *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133,  
*MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394 AND *VEGFA* rs3025039 in missed abortion:  
A prospective cohort study ······ 46

### MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Ivan I. Pavlyuchenko, Lyubov R. Gusaruk, Elena E. Tekutskaya,  
Yuliya I. Prozorovskaya, Elvira A. Pocheshkhova

Polymorphism rs652438 of gene *mmp12* and oxidative DNA damage in bronchial asthma:  
An experimental non-randomised study ······ 62

Elena N. Travenko, Valeriy A. Porodenko, Sergey A. Anuprienko, Azamat V. Ashkhotov,  
Alexander S. Penkin

Forensic evaluation of cervical spine distortion injuries in non-fatal road traffic accidents:  
An observational study ······ 76

### CLINICAL CASES

Svetlana A. Chepurnenko, Galina V. Shavkuta, Alina D. Nasytko

Scrotal variceal bleeding during rivaroxaban therapy as alarming sign in senescent patients:  
A clinical case ······ 89

### TOPICAL ARTICLE

Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov, Oksana V. Tomina, Hava I. Gorrington,  
Vera P. Bulgakova, Olga I. Borovikova

Vaccination against human papillomavirus after adjuvant therapy of cervical  
intraepithelial neoplasia ······ 103

### SHORT COMMUNICATIONS

Olga V. Kiyok, Nadezhda V. Polupanova, Natalia O. Chernyaeva,  
Lyubov' V. Naprimerova, Ella Yu. Enina

Medical waste management in today's healthcare: issues and progress ······ 121

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНО ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.В. Болотова<sup>1</sup>, К.А. Юмукян<sup>2</sup>, А.В. Дудникова<sup>3,\*</sup>, И.В. Гилевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края  
ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

<sup>3</sup> Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Зиповская, д. 4/3, г. Краснодар, 350010, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Особенности эпидемиологии язвенного колита в Российской Федерации являются поздняя диагностика и преобладание тяжелых осложненных форм с высокой летальностью.

**Цель исследования** — сравнение диагностических возможностей лабораторных методов оценки тяжести язвенного колита.

**Методы.** 178 больных язвенным колитом разделены на 4 группы в зависимости от наличия и тяжести атаки, группа контроля — 40 здоровых добровольцев. Помимо стандартных исследований всем пациентам определяли цитокиновый профиль: IL-1 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-17, концентрацию фекальных маркеров воспаления: лактоферрина (ФЛФ), кальпротектина (ФКП), неоптерина (ФНП), проводили оценку реструктуризации ядра нейтрофильных гранулоцитов по степени оптической анизотропии (ОА), оценивали индекс клинической активности (CAI), баллы по шкале Мейо. Для сравнения лабораторных показателей по их диагностической ценности был проведен однофакторный дисперсионный анализ, в котором в качестве фактора выступало значение балла по шкале Мейо, отражающее тяжесть атаки язвенного колита. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У пациентов с язвенным колитом выявлена статистически значимая корреляция баллов по шкале Мейо с IL-6 ( $r = 0,598$ ,  $p = 0,001$ ), IL-17 ( $r = 0,587$ ,  $p = 0,005$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,701$ ,  $p = 0,001$ ), ФКП ( $r = 0,881$ ,  $p = 0,001$ ), ФЛФ ( $r = 0,799$ ,  $p = 0,001$ ), ФНП ( $r = 0,791$ ,  $p = 0,001$ ), ОА ( $r = -0,877$ ,  $p = 0,001$ ). Изменчивость исследуемых фекальных биомаркеров воспаления варьировала от 73,4 % (для ФНП) до 95,3 % от общей дисперсии (для ФКП). Изменчивость сывороточных маркеров варьировала от 75,2 % (для IL-6) до 88,1 % для (IL-17) от общей дисперсии. Наибольшая диагностическая значимость из исследуемых маркеров определена для ФКП (95,3 % от общей дисперсии), наименьшая — ФНП (73,4 % от общей дисперсии). Значения точки отсечения для сывороточных марке-

ров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо), согласно данным дисперсионного анализа, составили: IL-6 = 10,3 пг/мл, IL-17 = 18,5 пг/мл, TNF- $\alpha$  = 10,9 пг/мл; значения точки отсечения для фекальных маркеров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо): ФКП = 112,0 мкг/г; ФЛФ = 80,9 мкг/г; ФНП = 92,8 мкг/г. Степень оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов оказалась сопоставима по диагностической значимости с ФКП, составив 94,5 % от общей дисперсии.

**Заключение.** Выявлены высокие диагностические возможности фекальных маркеров воспаления (фекального кальпротектина, фекального неоптерина, фекального лактоферрина), цитокинов (IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ) и степени оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов в диагностике рецидива и определении тяжести атаки.

**Ключевые слова:** диагностика язвенного колита, степень оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов, цитокины, неинвазивные маркеры

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В., Гилевич И.В. Сравнительная информативность лабораторных методов оценки тяжести язвенного колита: наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 14–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-14-29>

Поступила 09.03.2022

Принята после доработки 02.05.2022

Опубликована 28.06.2022

## DIAGNOSTIC POWER OF LABORATORY METHODS FOR ASSESSING ULCERATIVE COLITIS SEVERITY: A PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

Elena V. Bolotova<sup>1</sup>, Knara A. Yumukyan<sup>2</sup>, Anna V. Dudnikova<sup>3,\*</sup>, Irina V. Gilevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University*

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

<sup>2</sup> *Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute*

*Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia*

<sup>3</sup> *Kuban State Medical University Clinic*

*Zipovskaya str., 4/3, Krasnodar, 350010, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** The epidemiology of ulcerative colitis in the Russian Federation is typified by late diagnosis and the predominance of severe complications entailing high mortality.

**Objectives.** A comparison of the diagnostic value of laboratory methods for assessing ulcerative colitis severity.

**Methods.** A total of 178 ulcerative colitis patients were divided into 4 cohorts by the presence and severity of attack; a control cohort included 40 healthy volunteers. Besides standard tests, a cytokine profile was determined in all patients: IL-1 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-17; faecal inflammation marker concentrations — lactoferrin (LF), calprotectin (CalP), neopterin (NP); optical anisotropy (OA) of neutrophilic granulocyte nuclei; clinical activity index (CAI); Mayo scores. A single-factor analysis of variance was performed to compare the diagnostic value of laboratory tests, with a Mayo score taken as the factor reflecting ulcerative colitis attack severity. Differences were assumed statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The patients suffering from ulcerative colitis exhibited statistically significant Mayo score correlations with IL-6 ( $r = 0.598$ ,  $p = 0.001$ ), IL-17 ( $r = 0.587$ ,  $p = 0.005$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0.701$ ,  $p = 0.001$ ), CalP ( $r = 0.881$ ,  $p = 0.001$ ), LF ( $r = 0.799$ ,  $p = 0.001$ ), NP ( $r = 0.791$ ,  $p = 0.001$ ) and OA ( $r = -0.877$ ,  $p = 0.001$ ). Faecal inflammatory biomarkers varied in the range from 73.4 (NP) to 95.3% (CalP) of total variance. Serum markers varied from 75.2 (IL-6) to 88.1% (IL-17) of total variance. As of all markers, the highest diagnostic value was observed for CalP (95.3% of total variance), while the lowest — for NP (73.4% of total variance). In the analysis of variance, the cut-off values for serum markers in predicting endoscopically active disease ( $>1$  Mayo score) comprised: IL-6 = 10.3 pg/mL; IL-17 = 18.5 pg/mL; TNF- $\alpha$  = 10.9 pg/mL. The analogous values for faecal markers were: CalP = 112.0  $\mu$ g/g; LF = 80.9  $\mu$ g/g; NP = 92.8  $\mu$ g/g. Neutrophilic granulocytes optical anisotropy comprised 94.5% of total variance, which compares with CalP by diagnostic power.

**Conclusion.** A high diagnostic power has been demonstrated for faecal inflammatory markers (calprotectin, neopterin, lactoferrin), cytokines (IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ) and neutrophilic granulocytes optical anisotropy in detecting the attack relapse and severity.

**Keywords:** ulcerative colitis diagnosis, neutrophilic granulocyte optical anisotropy, cytokines, non-invasive markers

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

**For citation:** Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V., Gilevich I.V.. Diagnostic power of laboratory methods for assessing ulcerative colitis severity: A prospective comparative study *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(3): 14–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-14-29>

Received 09.03.2022

Adopted after revision 02.05.2022

Published 28.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является хроническим рецидивирующим иммунологически опосредованным заболеванием, характеризующимся непрерывным воспалением слизистой оболочки толстой кишки [1]. Эпидемиологические данные о распространенности ЯК получить трудно, поскольку часто остаются неучтенными легкие случаи, особенно в начальном периоде заболевания [2]. Патогенез ЯК до конца не изучен, что, в свою очередь, активизирует появление новых исследований, посвященных не только поиску этиологических факторов, но и разработке новых терапевтических и диагностических методов, что особенно важно, учитывая хроническое и непредсказуемое течение ЯК. Социальная значимость ЯК, главным образом, определяется тем, что наибольшее число случаев ЯК приходится на молодой трудоспособный возраст, 20–40 лет, что влечет за собой высокие экономические затраты региональных и федеральных бюджетов, связанные с нетрудоспособностью и инвалидизацией [3]. Клинические проявления и течение ЯК неоднородны и могут меняться с течением времени в виде различной степени выраженности атаки/ремиссии [1]. В этой связи основной проблемой в настоящее время является оценка активности атаки у пациентов с ЯК, что опреде-

ляет потребность в неинвазивных лабораторных биомаркерах [2]. Ряд клинических, эндоскопических, гистологических и лабораторных показателей, используемых для оценки активности атаки, имеют свои преимущества и недостатки [1–3]. Так, клинические показатели обеспечивают только косвенное измерение активности заболевания и не отражают морфологические изменения. В свою очередь, эндоскопические и гистологические исследования являются точными, но инвазивными и дорогостоящими [1–3]. Использование исследования фекальных тестов в повседневной клинической практике ограничено отсутствием единых референсных интервалов [3]. Поиск надежных малоинвазивных лабораторных маркеров, которые можно было бы использовать для оценки активности заболевания в условиях рутинной клинической практики, является актуальным.

**Цель исследования** — сравнение диагностических возможностей лабораторных методов оценки тяжести язвенного колита.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное двухвыборочное сравнительное исследование в параллельных группах.

## Условия проведения исследования

Отбор и обследование проведено на базе гастроэнтерологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»). Продолжительность исследования — с января 2018 по февраль 2020 г.

## Критерии соответствия

Изучаемые популяции:

### 1-я популяция — больные язвенным колитом

**Критерии включения:** наличие документированного диагноза ЯК; возраст старше 18 лет; наличие информированного добровольного согласия.

**Критерии не включения:** положительный тест на антитела к вирусам гепатита В, С; первичный и вторичный иммунодефицит; аутоиммунные заболевания; хронические заболевания в стадии декомпенсации; злокачественные новообразования; колэктомия; острые инфекционные заболевания; психические заболевания.

### 2-я популяция — здоровые добровольцы

**Критерии включения:** возраст старше 18 лет; наличие информированного добровольного согласия.

**Критерии не включения:** все критерии, примененные к популяции 1, а также наличие язвенного колита.

## Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, физикальный осмотр с измерением антропометрических и клинических параметров. Участники исследования сдавали образцы крови в утренние часы натощак. Исследовали стандартный биохимический профиль, общеклинический анализ крови и мочи, цитокиновый профиль: TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17; концентрацию фекальных биомаркеров воспаления: фекаль-

ного лактоферрина (ФЛФ), фекального кальпротектина (ФКП), фекального неоптерина (ФНП). Исследование особенностей реструктуризации хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводилось по уровню оптической анизотропии хроматина с использованием модифицированного метода М. Г. Шубича, И. В. Нестеровой и соавт.<sup>1</sup> Для этого мазки капиллярной крови подсушивали на воздухе, фиксировали и окрашивали согласно методике и исследовали под поляризационным микроскопом МП-8 при скрещенном анализаторе и поляризаторе<sup>2</sup>. Для учета интенсивности анизотропного эффекта в ядрах НГ использовали модификацию полуколичественного метода G. Astaldi и L. Verga (1957), модифицированную для исследования ядра<sup>3,4</sup>. Для оценки эндоскопической активности ЯК проводилась фиброколоноскопия, достаточным считался осмотр до проксимальных отделов сигмовидной кишки. При определении степени эндоскопической активности ЯК применялась шкала Schroeder [1].

## Подбор участников в группы

Выборка формировалась произвольным способом на основании обследования, включавшего сбор анамнеза, определение инструментальных и лабораторных показателей в соответствии с заданными критериями.

## Целевые показатели исследования

### Основной показатель исследования

Основной конечной точкой исследования являлось определение статистически значимого повышения уровней биомаркеров (сывороточных и фекальных воспалительных биомаркеров, степени анизотропии ядер нейтрофильных гранулоцитов), соответствующее рецидиву/степени тяжести атаки по шкале Мейо.

### Дополнительные показатели исследования

Оценка дополнительных показателей не предусмотрена в данном исследовании в связи с тем, что верификация диагноза ЯК у пациентов была проведена до начала их включения в исследование.

## Методы измерения целевых показателей

У каждого пациента производили расчет критериев Truelove-Witts, индекса Мейо, DAI,

<sup>1</sup> Перова М.Д., Шубич М.Г. Открытие нейтрофильных внеклеточных ловушек — новый этап в изучении морфогенеза и функций нейтрофилов. *Морфология*. 2011; 139 (3): 89–96.

<sup>2</sup> Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. *Иммунология*. 2015; 4: 257–263.

<sup>3</sup> Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалёва С.В., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Евглевский А.А. *Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики*. Краснодар, 2017. 51с.

<sup>4</sup> Astaldi G., Verga L. The glycogen content of the cells of lymphatic leukaemia. *Acta. Haematol.* 1957; 17 (3): 129–135. DOI: 10.1159/000205237

Schroeder для больных с язвенным колитом. Лечение и обследование проводили в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации.

### **Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)**

Для коррекции результатов исследования путем стратификации до начала исследования был использован показатель тяжести заболевания ЯК. Анализировались параметры пациентов с ЯК с ремиссией, легкой, средней степени и тяжелой атакой по шкале Мейо.

### **Статистические процедуры**

#### **Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### **Статистические методы**

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). С целью выбора метода статистического анализа проводилось определение нормальности распределения. Проверку значимости различий между средними в разных группах проводили с помощью дисперсионного анализа. Оценку статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Показатели представлены в виде  $m$  (SD), где  $m$  — среднее значение, SD — стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентиля при непараметрическом. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Формирование выборки исследования**

Принципы формирования выборки исследования представлены на рисунке 1.

### **Характеристики выборки (групп) исследования**

В зависимости от наличия или отсутствия обострения ЯК и тяжести атаки пациенты были распределены на 4 группы, сопоставимые по возрасту и полу: в первую группу вошли 39 пациентов в фазе ремиссии, во вторую группу — 48 больных ЯК с атакой легкой степени, в третью — 46 пациентов с атакой средней степени, в четвертую

группу — 45 пациентов с тяжелой атакой ЯК. В контрольную группу были включены 40 здоровых добровольцев.

Основные клинично-инструментальные данные и результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1.

### **Основные результаты исследования**

Согласно полученным данным, гендерный и возрастной состав групп был сопоставим. Достоверно более высокие средние значения индекса CAI, баллов по шкале Мейо и длительности заболевания, как и ожидалось, выявлены в группе с тяжелой атакой ЯК ( $p > 0,05$ ). Наиболее молодой средний возраст дебюта ЯК выявлен в группе больных с тяжелой атакой, наиболее старший возраст — в группе пациентов с ремиссией ЯК ( $p = 0,001$ ).

Семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) составил 16,5 % (36 человек) из исследуемой когорты. Пациенты с семейным анамнезом ВЗК достоверно чаще встречались в группах с атакой средней и тяжелой степени ( $p < 0,05$ ). Доля активных курильщиков в изучаемой когорте составила 18,3 % (40 человек), что статистически значимо ниже, чем доля бывших курильщиков, составившая 44,0 % (96 человек) ( $\chi^2 = 5,67$ ,  $p = 0,001$ ) и доля некурящих — 37,6 % (82 человека), ( $\chi^2 = 4,59$ ,  $p = 0,001$ ). Наиболее низкая частота курения выявлена в контрольной группе, где составила 2,0 % (8), что сопоставимо с группой пациентов с тяжелым течением ЯК ( $p = 0,08$ ), в остальных группах преобладали активные курильщики. Частота пациентов с анамнезом курения (бывших курильщиков) в группах с ЯК оказалась сопоставима, наиболее низкий процент бывших курильщиков зарегистрирован в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Наиболее частой локализацией поражения толстой кишки в когорте пациентов с ЯК был проктит — 42,1 % (75), наиболее часто он встречался в группе пациентов с легким течением и ремиссией, выявлены достоверные различия между 1-й группой и 4-й (56,4 vs 28,8 %,  $\chi^2 = 4,59$ ,  $p = 0,04$ ). На втором месте стоял левосторонний колит, который встречался у 33,7 % (60) пациентов с ЯК. Частота его в основных группах была сопоставима ( $p > 0,05$ ). Частота тотального поражения кишечника (панколит) оказалась наименьшей и составила 23,6 % (42) пациентов с ЯК, наиболее часто панколит встречался в группе пациентов с тяжелым течением ЯК. Получены достоверные различия между группами с легкой атакой и ремиссией ЯК и группами с тяжелой атакой и средней тяжестью ( $p < 0,05$ ).



Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.  
Fig. 1. Study design flowchart.

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал достоверно более высокие средние уровни острофазовых маркеров — СРБ и СОЭ в группах больных ЯК с тяжелой и среднетяжелой атакой. Выявлены достоверные различия между группами пациентов с легкой атакой и ремиссией и группами с тяжелой и среднетяжелой атакой ЯК ( $p < 0,5$ ).

Помимо стандартных показателей острофазового ответа нами дополнительно были изучены перспективные сывороточные и фекальные биомаркеры (табл. 2).

Наибольшие средние значения концентрации фекальных воспалительных биомаркеров — кальпротектина, лактоферрина и неоптерина выявлены в группах пациентов с тяжелой и средней тяжести атаками. Получены достоверные различия между средними значениями фекального неоптерина в группе пациентов с ремиссией и контрольной группе ( $p = 0,002$ ), а также между значениями в группе пациентов с легкой атакой и средней тяжести (2-я и 3-я группа), в группах пациентов с тяжелой атакой и средней тяжести

( $p = 0,01$ ). Для фекального лактоферрина получены достоверные различия между группой пациентов в ремиссии и пациентами с легкой атакой ( $p = 0,02$ ), между пациентами с легкой атакой и средней тяжести ( $p = 0,002$ ), а также между пациентами с легкой и тяжелой атакой ( $p = 0,0001$ ). Маркерами, имеющими достоверные различия между всеми группами, оказались фекальный кальпротектин и степень ОА.

Сравнительный анализ концентрации интерлейкинов в зависимости от тяжести атаки ЯК продемонстрировал их достоверно более высокие значения в группах пациентов с тяжелой и среднетяжелой атакой ЯК ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия между пациентами в ремиссии (1 группа) и пациентами тяжелого-среднетяжелого течения (3-я и 4-я группы), а также между контрольной и основными группами были получены для IL-17, IL-6 ( $p < 0,05$ ). При ремиссии ЯК легкой степени и в контрольной группе концентрация данных показателей была статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий в уровне IL-2 и IL-4, IL-10, IL-1 получено не было ( $p > 0,05$ ). Средний уровень TNF- $\alpha$

Таблица 1. Клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов с язвенным колитом и группы контроля, включенных в исследование

Table 1. Clinical, laboratory and instrumental metrics in ulcerative colitis and control cohorts.

| Показатели                                             | Тяжесть атаки<br>ЯК/группы | Основные группы, $n = 178$ |                                            |                                                |                                                | Конт-<br>рольная<br>группа | Статисти-<br>ческая<br>значимость<br>различий                                                                                |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        |                            | 1-я группа<br>(ремиссия)   | 2-я группа<br>(легкая<br>степень<br>атаки) | 3-я<br>группа<br>(средняя<br>степень<br>атаки) | 4-я<br>группа<br>(тяжелая<br>степень<br>атаки) |                            |                                                                                                                              |
|                                                        |                            | $n = 39$                   | $n = 48$                                   | $n = 46$                                       | $n = 45$                                       |                            |                                                                                                                              |
|                                                        |                            |                            |                                            |                                                |                                                | $n = 40$                   |                                                                                                                              |
| Пол м/ж, абс.                                          |                            | 19/20                      | 22/26                                      | 26/20                                          | 22/23                                          | 20/20                      | $p = 0,07$                                                                                                                   |
| Шкала Мейо, баллы $M \pm SD$                           |                            | -                          | $3,4 \pm 0,9$                              | $6,5 \pm 1,1$                                  | $10,7 \pm 1,3$                                 | -                          | $p_{1,3} = 0,001$<br>$p_{1,2} = 0,03$                                                                                        |
| Индекс клинической активности, баллы, $M \pm SD$       |                            | -                          | $2,9 \pm 0,9$                              | $7,9 \pm 1,8$                                  | $12,8 \pm 2,2$                                 | -                          | $p_{1,3} = 0,0001$<br>$p_{1,2} = 0,001$                                                                                      |
| Возраст на момент исследования, лет, $M \pm SD$        |                            | $39,6 \pm 4,8$             | $38,3 \pm 6,4$                             | $36,7 \pm 6,6$                                 | $32,4 \pm 5,1$                                 | $32,3 \pm 3,9$             | $p = 0,06$                                                                                                                   |
| Возраст на момент постановки диагноза, лет, $M \pm SD$ |                            | $37,6 \pm 6,7$             | $28,1 \pm 4,1$                             | $22,6 \pm 5,9$                                 | $17,6 \pm 7,3$                                 | -                          | $p_{1,4} = 0,001$                                                                                                            |
| Средняя продолжительность заболевания, лет             |                            | 1,6<br>(0,7–4,9)           | 5,5<br>(3,5–9,7)                           | 7,9<br>(5,6–10,9)                              | 11,6<br>(7,5–14,9)                             | -                          | $p_{1,4} = 0,001$<br>$p_{2,4} = 0,001$<br>$p_{3,4} = 0,01$                                                                   |
| Семейный анамнез ВЗК, абс. (%)                         |                            | 5 (12,8)                   | 5 (10,4)                                   | 11 (23,9)                                      | 12 (26,7)                                      | 3 (7,5)                    | $p_{1,4} = 0,01$<br>$p_{2,3} = 0,01$<br>$p_{3,3} = 0,01$<br>$p_{4, \text{к}} = 0,001$                                        |
| Анамнез курения, абс. (%):                             |                            |                            |                                            |                                                |                                                |                            |                                                                                                                              |
| - активный курильщик                                   |                            | 11 (28,2)                  | 8 (16,6)                                   | 7 (15,2)                                       | 6 (13,3)                                       | 8 (2,0)                    | $p_{1,4} = 0,01$<br>$p_{\text{к},3} = 0,01$<br>$p_{\text{к},2} = 0,01$<br>$p_{\text{к},4} = 0,01$<br>$p_{\text{к},1} = 0,01$ |
| - бывший курильщик                                     |                            | 23 (58,9)                  | 19 (39,5)                                  | 20 (43,5)                                      | 21 (46,7)                                      | 13 (32,5)                  | $p > 0,05$                                                                                                                   |
| - некурящий                                            |                            | 5 (12,8)                   | 21 (43,8)                                  | 19 (41,3)                                      | 18 (40,0)                                      | 19 (47,5)                  | $p_{1,2} = 0,01$<br>$p_{1,3} = 0,01$<br>$p_{1,4} = 0,01$<br>$p_{\text{к},1} = 0,01$                                          |
| Локализация поражения, абс. (%):                       |                            |                            |                                            |                                                |                                                |                            |                                                                                                                              |
| - левосторонний колит                                  |                            | 11 (28,2)                  | 18 (37,5)                                  | 17 (36,9)                                      | 14 (31,1)                                      | -                          | $p > 0,05$                                                                                                                   |
| - проктит                                              |                            | 22 (56,4)                  | 25 (52,1)                                  | 15 (32,6)                                      | 13 (28,8)                                      | -                          | $p_{1,4} = 0,003$                                                                                                            |
| - панколит                                             |                            | 5 (12,8)                   | 5 (10,4)                                   | 14 (30,4)                                      | 18 (40,0)                                      | -                          | $p_{1,4} = 0,002$<br>$p_{1,3} = 0,001$<br>$p_{2,3} = 0,001$<br>$p_{2,4} = 0,001$                                             |
| СРБ, мг/л<br>Ме (25–75)                                |                            | 2,9<br>(0,0–5,4)           | 5,2<br>(2,1–8,5)                           | 10,1<br>(6,5–16,6)                             | 22,5<br>(17,3–30,2)                            | 2,1<br>(0,0–4,1)           | $p_{1,3} = 0,001$<br>$p_{1, \text{контр}} = 0,0001$                                                                          |
| СОЭ, мм/час<br>Ме (25–75)                              |                            | 6,2<br>(4,4–7,8)           | 12,7<br>(8,6–15,9)                         | 22,4<br>(18,6–28,9)                            | 39,6<br>(28,7–41,1)                            | 5,8<br>(4,1–7,8)           | $p_{1,3} = 0,001$<br>$p_{2, \text{контр}} = 0,01$<br>$p_{1,4} = 0,0001$                                                      |
| Фибриноген, г/л                                        |                            | 3,9<br>(2,9–4,4)           | 5,2 (3,9–5,5)                              | 5,1<br>(4,5–6,6)                               | 6,9<br>(4,9–7,1)                               | 3,6<br>(2,1–4,1)           | $p > 0,05$                                                                                                                   |
| Гемоглобин, г/л                                        |                            | 127,2<br>(105,6–156,6)     | 128,9<br>(110,5–156,7)                     |                                                | 123,5<br>(79,8–145,3)                          | 135,3<br>(117,4–161,2)     | $p_{3, \text{контр}} = 0,001$                                                                                                |

Примечание:  $p_{1-3}$  — достоверность различий между 1-й и 3-й группами,  $p_{1,контр}$  — между 1-й и контрольной,  $p_{3,4}$  — между 3-й и 4-й,  $p_{1,2}$  — между 1-й и 2-й группами,  $p_{2,контр}$  — между 2-й и контрольной,  $p_{2,3}$  — между 2-й и 3-й группами.

Note:  $p_{1-3}$  — statistical significance between the 1st and 3rd groups,  $p_{1,контр}$  — between the 1st and control groups,  $p_{3,4}$  — between the 3rd and 4th groups,  $p_{1,2}$  — between the 1st and 2nd groups,  $p_{2,контр}$  — between the 2nd and control groups,  $p_{2,3}$  — between the 2nd and 3rd groups.

Таблица 2. Значения фекальных маркеров воспаления и сывороточных маркеров у пациентов с язвенным колитом и группы контроля

Table 2. Faecal inflammatory and serum marker values in ulcerative colitis and control cohorts

| Группы<br>Показатели                                                  | Основные группы, n = 178           |                                                   |                                                       |                                                       | Группа<br>контроля<br>n = 40 | Значение<br>p                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | 1-я группа<br>(ремиссия)<br>n = 39 | 2-я группа<br>(легкая степень<br>атаки)<br>n = 48 | 3-я группа<br>(средняя<br>степень<br>атаки)<br>n = 46 | 4-я группа<br>(тяжелая<br>степень<br>атаки)<br>n = 45 |                              |                                                                                                                 |
| Фекальный<br>неоптерин, нг/г                                          | 46,5<br>(38,2–99,6)                | 56,9<br>(50,5–78,9)                               | 105,3<br>(56,1–248,6)                                 | 215,7<br>(75,6–302,6)                                 | 22,7<br>(7,4–61,3)           | $p_{1,3} = 0,002$<br>$p_{1, \text{контр.}} = 0,02$<br>$p_{2,3} = 0,002$<br>$p_{3,4} = 0,01$                     |
| Фекальный<br>кальпротек-<br>тин, мкг/г                                | 66,9<br>(25,8–109,9)               | 208,5<br>(107,2–313,2)                            | 631,2<br>(219,2–1237,1)                               | 1431,4<br>(834,6–<br>2013,5)                          | 31,5<br>(20,3–82,5)          | $p_{1,3} = 0,001$<br>$p_{1, \text{к.}} = 0,001$<br>$p_{2,3} = 0,001$<br>$p_{1,2} = 0,001$<br>$p_{3,4} = 0,001$  |
| Фекальный<br>лактоферрин,<br>мг/г<br>Me (25–75)                       | 53,2<br>(18,4–91,6)                | 124,6<br>(11,2–197,3)                             | 533,1<br>(79–919,2)                                   | 903,2<br>(263,1–<br>1890,5)                           | 62,5<br>(13,5–86,7)          | $p_{1,3} = 0,002$<br>$p_{2,3} = 0,001$<br>$p_{1,2} = 0,002$<br>$p_{\text{к.},2} = 0,001$<br>$p_{1,4} = 0,0001$  |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл                                                 | 3,9 (0,5–7,7)                      | 15,2<br>(5,3–19,7)                                | 25,4<br>(6,6–41,3)                                    | 31,7<br>(19,1–58,4)                                   | 4,0 (0,0–7,6)                | $p_{1,3} = 0,001$<br>$p_{1,4} = 0,001$<br>$p_{2, \text{к.}} = 0,002$                                            |
| IL-1, пг/мл                                                           | 2,5 (2,1–2,7)                      | 3,4 (3,1–3,7)                                     | 3,9 (3,5–4,7)                                         | 4,9 (3,1–7,7)                                         | 2,3 (1,1–1,7)                | $p > 0,05$                                                                                                      |
| IL-2, пг/мл                                                           | 5,1 (2,3–6,1)                      | 6,3 (3,9–7,9)                                     | 7,5 (0,0–12,3)                                        | 6,5 (0,0–12,3)                                        | 5,2 (0,0–7,8)                | $p > 0,05$                                                                                                      |
| IL-4, пг/мл                                                           | 0,7<br>(0,0–0,9)                   | 1,2 (0,0–2,1)                                     | 1,1 (0,0–1,9)                                         | 0,8 (0,1–1,0)                                         | 0,5 (0,0–1,0)                | $p > 0,05$                                                                                                      |
| IL-6, пг/мл                                                           | 11,3<br>(8,9–14,4)                 | 14,8<br>(6,2–27,3)                                | 21,3<br>(6,1–33,2)                                    | 29,3<br>(17,8–54,8)                                   | 9,0 (0,0–17,5)               | $p_{1,4} = 0,001$<br>$p_{2,4} = 0,002$<br>$p_{1,3} = 0,01$<br>$p_{2, \text{контр.}} = 0,01$                     |
| IL-10, пг/мл                                                          | 4,5<br>(3,3–5,8)                   | 5,8 (0,0–25,8)                                    | 6,4 (0,0–9,6)                                         | 8,1 (0,0–11,3)                                        | 3,5 (0,0–13,9)               | $p > 0,05$                                                                                                      |
| IL-17, пг/мл                                                          | 5,8 (3,3–7,9)                      | 14,3<br>(5,8–21,8)                                | 17,3<br>(5,9–27,7)                                    | 28,1<br>(8,1–62,6)                                    | 4,9 (0,0–13,2)               | $p_{1,3} = 0,001$<br>$p_{1,4} = 0,01$<br>$p_{2, \text{контр.}} = 0,01$                                          |
| Степень<br>оптической<br>анизотропии                                  | 2,00 $\pm$ 0,06                    | 1,92 $\pm$ 0,09                                   | 1,67 $\pm$ 0,03                                       | 0,79 $\pm$ 0,05                                       | 3,21 $\pm$ 0,08              | $p_{1,4} = 0,001$<br>$p_{1, \text{контр.}} = 0,03$<br>$p_{2,4} = 0,03$<br>$p_{3,4} = 0,002$<br>$p_{1,2} = 0,06$ |
| Показатель<br>активации<br>нейтрофиль-<br>ных грануло-<br>цитов (ПАН) | 1,18 $\pm$ 0,09                    | 1,87 $\pm$ 0,006                                  | 2,03 $\pm$ 0,008                                      | 3,97 $\pm$ 0,005                                      | 1,25 $\pm$ 0,11              | $p_{1,3} = 0,03$<br>$p_{1, \text{контр.}} = 0,05$<br>$p_{2,3} = 0,02$<br>$p_{1,2} = 0,06$                       |

при тяжелой атаке ЯК составил 31,7 (19,1–58,4) пг/мл, что было достоверно выше, чем в группе пациентов с ремиссией ( $p = 0,001$ ), в группе пациентов с легкой атакой ( $p = 0,001$ ) и контрольной группе ( $p = 0,0001$ ), тогда как при сравнении с группой пациентов с атакой средней тяжести значения оказались сопоставимыми ( $p = 0,07$ ).

Для сравнения лабораторных показателей по их диагностической ценности был проведен однофакторный дисперсионный анализ, в котором в качестве фактора выступало значение балла по шкале Мейо, отражающее тяжесть атаки ЯК.

Изменчивость исследуемых фекальных биомаркеров воспаления варьировала от 73,4 %

(для ФНП) до 95,3% от общей дисперсии (для ФКП). Изменчивость сывороточных маркеров варьировала от 75,2% (для IL-6) до 88,1% для (IL-17) от общей дисперсии. Наибольшая диагностическая значимость из исследуемых маркеров определена для ФКП (95,3% от общей дисперсии), наименьшая — ФНП (73,4% от общей дисперсии).

Значения точки отсечения для сывороточных маркеров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо), согласно данным дисперсионного анализа, составили IL-6 = 10,3 пг/мл, IL-17 = 18,5 пг/мл, TNF- $\alpha$  = 10,9 пг/мл; значения точки отсечения для фекальных маркеров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо): ФКП = 112,0 мкг/г; ФЛФ = 80,9 мкг/г; ФНП = 92,8 мкг/г.

Выявлено высокое достоверное влияние тяжести атаки на уровни изученных нами лабораторных показателей. Степень оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов оказалась сопоставима по диагностической значимости с ФКП, составив 94,5% от общей дисперсии.

Диагностическая ценность исследуемых лабораторных показателей графически отражена на рисунке 1.

#### Дополнительные результаты исследования

Данная работа не предусматривает дополнительных результатов исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование свидетельствует о том, что определение оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов может использоваться для диагностики рецидива и оценки тяжести атаки язвенного колита.

### Ограничения исследования

Небольшой объем выборки исследования не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность.

### Интерпретация результатов исследования

Полученные нами данные о наиболее высокой диагностической значимости ФКП сопоставимы с рядом проведенных исследований. Так, в работах A. Sakuraba и соавт. у больных ЯК показатель ФКП коррелировал с эндоскопической активностью заболевания с точностью, достигающей 89%, по сравнению с индексом клинической активности, повышением уровня СРБ и лейкоцитозом крови (общая точность 73, 62 и 60% соответственно) [4]. Помимо этого, ФКП в ряде проведенных работ показал прогностическую ценность в оценке лечения и течения заболевания (рецидив и послеоперационный рецидив), ремиссии (чувствительность 92,3%, специфичность 82,4%, AUC = 0,924) и обострения ЯК (чувствительность 76%, специфичность 85%) [5, 6]. У пациентов с ЯК, получавших ин-

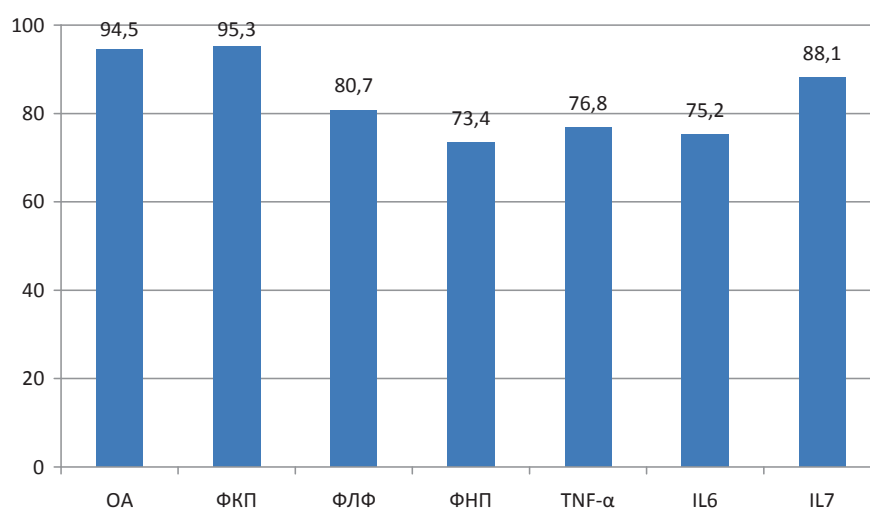


Рис. 2. Результаты дисперсионного анализа изменчивости лабораторных показателей в зависимости от тяжести атаки ЯК. Примечание: ФЛФ — лактоферрин; ФКП — кальпротектин; ФНП — неоптерин; OA — степень оптической анизотропии ядер нейтрофильных гранулоцитов; CAI — индекс клинической активности; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухолей; IL — интерлейкин.

Fig. 2. Analysis of variance for laboratory values by UC attack severity. Note: ФЛФ — lactoferrin; ФКП — calprotectin; ФНП — neopterin; OA — optical anisotropy of neutrophilic granulocyte nuclei; CAI — clinical activity index; TNF- $\alpha$  — tumour necrosis factor; IL — interleukin.

фликсимаб, снижение уровня ФКП являлось прогностическим фактором ремиссии заболевания [7, 8]. В нашем исследовании дисперсионный анализ показал, что наилучшая точка отсечения для концентрации ФКП, прогнозирующая эндоскопически активное заболевание, составляет 112,0 мкг/г, что более чем в два раза выше, чем в исследовании G. D'Haens, где точка отсечения соответствовала 50 мкг/г, и значения аналогичного показателя (100 мкг/г), полученного PF van Rheenen и соавт. [9, 10].

Диагностическая значимость ФЛФ в нашем исследовании оказалась ниже, чем ФКП. На сегодняшний день в ряде исследований изучалось использование фекального лактоферрина в прогнозировании рецидива ВЗК, из которых только исследование из Японии смогло определить оптимальное значение отсечения (140 мкг/г для лактоферрина имело чувствительность 67 % и специфичность 68 %) [11]. Однако это исследование не обнаружило статистически значимой разницы в уровнях фекального лактоферрина между рецидивирующими и нерецидивными пациентами [12]. Исследование, проведенное в США, хотя и обнаружило значительную разницу в уровнях лактоферрина фекалий между рецидивирующими и не рецидивирующими пациентами, не сообщает об оптимальных значениях отсечения для прогнозирования рецидива [13]. В исследовании J.P. Gisbert и соавт. значение уровня лактоферрина 80,9 мкг/г соответствовало чувствительности 97 %, специфичности 80 %, с положительным прогностическим значением 95 % и отрицательным 60 % при прогнозировании эндоскопически активного заболевания [13]. В метаанализе A. Sacurabo сообщалось, что чувствительность ФЛФ составляет 80 % (95 % ДИ: 78–83 %), а специфичность — 82 % (95 % ДИ: 79–84 %) [4].

В исследовании N. Husain и соавт. предельное значение концентрации неоптерина в кале было несколько выше, чем в нашей работе, составив 92,8 нг/г (чувствительность 87,5 % для прогнозирования активного ЯК при специфичности 81,8 %) [14]. Отмечена незначительная тенденция к увеличению концентрации неоптерина в кале у пациентов с клинически активным панколитом по сравнению с пациентами с левосторонним колитом [15]. Синтез неоптерина происходит почти исключительно в активированных макрофагах, главным образом под влиянием интерферона, в связи с этим ФНП может повышаться при любой активации врожденного иммунитета с вовлечением кишечника [16]. Об этом свидетельствуют работы, посвященные изучению данного фекального маркера при COVID-19,

обусловленного высвобождением множества цитокинов и хемокинов энтероцитами [17].

Среди сывороточных маркеров только IL-6, IL-17, ФНО-α достоверно коррелировали с величиной баллов по шкале Мейо. Корреляция между этими показателями и САИ также была достоверной, хотя и более слабой. IL-6 является мощным плейотропным цитокином, который, как известно, регулирует Т-клеточную дифференцировку, активацию и устойчивость к апоптозу. В частности, IL-6 способствует накоплению мононуклеарных клеток в местах повреждения, главным образом, за счет продукции MCP-1, ангиопролиферации и антиапоптотической функции [18, 19]. Повышенные концентрации IL-6 в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с активным ЯК, однако корреляция между концентрацией цитокинов и тяжестью заболевания остается спорной [20].

Передача сигналов IL-6 в Т-клетках имеет решающее значение для дифференцировки Th17, которые характеризуются экспрессией рецептора, связанного с секрецией IL-17, — цитокина, обнаруженного повышенным при ЯК [21]. Он является основным эффектором клеток Th17, но также продуцируется другими типами клеток, включая CD8+Т-клетки, нейтрофилы и, возможно, тучные клетки [22]. Генетические исследования указывают на роль клеток IL-17 и Th17 в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний [23, 24]. На сегодняшний день получены данные, подтверждающие участие Th17 в патогенезе ВЗК [18–21]. Высокая экспрессия IL-17 мРНК обнаружена в слизистой оболочке кишечника у пациентов с ВЗК [22]. Точное место IL-17 в патогенезе ЯК остается неясным, поскольку его защитная роль в воспалении кишечника предполагалась на основе Т-клеточнозависимых и Т-клеточно-независимых моделей колита. Вместе с тем, несмотря на неясную роль IL-17 в патогенезе ЯК, его концентрации в сыворотке крови тесно коррелируют с тяжестью заболевания [21]. Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют более высокую диагностическую значимость применения фекальных биомаркеров по сравнению с сывороточными показателями воспаления, а также преимущества фекального кальпротектина по чувствительности и специфичности среди всех изученных нами лабораторных показателей.

Важным результатом нашего исследования явилась выявленная высокая диагностическая значимость степени оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов, сопоставимая с ФКП (согласно данным дисперсионного анализа (94,5 и 95,3 % для ОА и ФКП соответственно).

Наше исследование продемонстрировало заметное снижение величины анизотропного эффекта в ядрах этих клеток с увеличением тяжести атаки ЯК. Вероятно, это связано с тем, что величина анизотропии отражает структурно-молекулярную упорядоченность хроматина, который является основным носителем генетической информации в клетке [22]. Снижение уровня анизотропии может интерпретироваться как показатель, свидетельствующий о явлениях деспирализации хроматина и диссоциации комплекса ДНК-гистон в ядрах нейтрофильных гранулоцитов [21]. Подобные явления указывают на реструктуризацию хроматина и повышение матричной активности ДНК, а значит, и на увеличение биосинтетической активности этих клеток.

Показатель ПАН, являющийся величиной, обратной уровню анизотропного эффекта, наглядно демонстрирует это явление [20]. Повышенное значение ПАН у больных ЯК, имеющих легкое течение атаки по сравнению с контрольными группами, начиная с 1-й группы, отражает активационную готовность хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов и указывает на наличие патологического процесса. [23].

Снижение уровня анизотропии может интерпретироваться как показатель, свидетельствующий о явлениях деспирализации хроматина и диссоциации комплекса ДНК-гистон в ядрах нейтрофильных гранулоцитов [24]. Подобные явления указывают на реструктуризацию хроматина и повышение матричной активности ДНК, а значит, и на увеличение биосинтетической активности этих клеток, показатель ПАН, являющийся величиной, обратной уровню анизотропного эффекта, наглядно демонстрирует это явление [23, 24]. Повышенное значение ПАН у больных ЯК, имеющих легкое течение атаки по сравнению с контрольными группами, начиная с 1-й группы, отражает активационную готовность хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов и указывает на наличие патологического процесса. Полученные в нашем исследовании достоверные корреляции между выраженностью атаки ЯК и концентрацией цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 согласуются с данными других исследований. TNF $\alpha$  принадлежит основная роль в каскаде провоспалительных цитокинов: повышение экспрессии клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, участвующих в миграции лимфоцитов в зону воспаления, активация синтеза простагландинов, лейкотриенов, оксида азота, матричных металлопротеиназ (ММП), пролиферация фибробластов. IL-6 обладает провоспалительной активностью, которой предшествует активация генов-мишеней, участвующих в дифференцировке, выживаемости, апоптозе и пролиферации [4–6,

23]. Эти процессы приводят к интенсивному синтезу цитокинов, а также матричных металлопротеиназ, тем самым способствуя хроническому воспалению и разрушению тканей, что является одной из клинических особенностей ЯК и ВЗК в целом [4–6]. Роль IL-17 была изучена недавно, в ряде исследований, показано, что экспрессия IL17A и IL17F была значительно увеличена в воспаленной слизистой оболочке при ВЗК [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные об особенностях реструктуризации НГ и взаимосвязи степени анизотропии с концентрацией цитокинов объясняются общностью этих явлений на клеточно-молекулярном уровне. Имеющиеся в настоящее время данные о роли биомаркеров нейтрофильного происхождения в диагностике ЯК чрезвычайно обширны и представляют потенциальный научно-практический интерес. Основными проблемами их применения в настоящее время является разнообразие точек отсечения, методик и сроков сбора образцов кала, высокая стоимость выполнения диагностических тестов, что потенциально может быть решено использованием методики определения реструктуризации ядер нейтрофильных гранулоцитов.

## Выражение признательности

Выражаем благодарность к. м. н. доценту кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации А.А. Евглевскому за помощь в постановке методики определения анизотропии ядер нейтрофильных гранулоцитов.

## Acknowledgments

The authors express their appreciation to A.A. Evglevsky, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University, for assistance in developing a methodology for determining the anisotropy of the nuclei of neutrophilic granulocytes.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен 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 заседания № 67 от 05.10.2018 г. До включения в исследование у всех пациентов

получено письменное информированное согласие.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 67 of 05.10.2018. All patients provided a written informed consent prior to enrolment in the study.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по инициативе авторов в рамках диссертационного исследования при инструментальном обеспечении гастроэнтеро-

логического отделения и лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

## FINANCING SOURCE

The study was initiated by the authors as part of a dissertation research on the facilities provided by the Department of Gastroenterology and Laboratory of Novel Therapeutic Technologies of the Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute, Ministry of Health of Krasnodar Krai.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В., Князев О.В., Барановский А.Ю., Николаева Н.Н., Ткачев А.В. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28 (3): 54–62. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G. World-wide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390 (10114): 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)32448-0
3. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии*. 2017; 79 (3): 3–9. DOI: 10.17116/patol20177933-9
4. Sakuraba A., Nemoto N., Hibi N., Ozaki R., Tokunaga S., Kikuchi O., Minowa S., Mitsui T., Miura M., Saito D., Hayashida M., Miyoshi J., Matsuura M., Yoneyama M., Ohnishi H., Hisamatsu T. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21 (1): 197. DOI: 10.1186/s12876-021-01788-4
5. Frin A.C., Filippi J., Boschetti G., Flourie B., Drai J., Ferrari P., Hebuterne X., Nancey S. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig. Liver Dis*. 2017; 49 (1): 11–16. DOI: 10.1016/j.dld.2016.09.001
6. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A., Mayr L., Schwärzler J., Reider S., Enrich B., Fritsche G., Wildner S., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Scholl-Bürgi S., Müller T., Moschen A., Adolph T.E., Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2021; 12 (1): e00293. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000293
7. Jangi S., Holmer A.K., Dulai P.S., Boland B.S., Collins A.E., Pham L., Sandborn W.J., Singh S. Risk of Relapse in Patients With Ulcerative Colitis With Persistent Endoscopic Healing: A Durable Treatment Endpoint. *J. Crohns. Colitis*. 2021; 15 (4): 567–574. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa184
8. Langhorst J., Boone J., Lauche R., Rueffer A., Dobos G. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. *J. Crohns. Colitis*. 2016; 10 (7): 786–794. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw044
9. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Norman M., Moortgat L., Geens P., Iwens D., Aerden I., Van Assche G., Van Olmen G., Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2012; 18 (12): 2218–2224. DOI: 10.1002/ibd.22917
10. van Rhee P.F., Van de Vijver E., Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3369. DOI: 10.1136/bmj.c3369
11. Yamamoto T., Shiraki M., Bamba T., Umegae S., Matsumoto K. Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. *Int. J. Colorectal Dis*. 2014; 29 (4): 485–491. DOI: 10.1007/s00384-013-1817-3
12. Walker T.R., Land M.L., Kartashov A., Saslow T.M., Lyster D.M., Boone J.H., Rufo P.A. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2007; 44 (4): 414–422. DOI: 10.1097/MPG.0b013e-3180308d8e

13. Gisbert J.P., McNicholl A.G., Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2009; 15 (11): 1746–1754. DOI: 10.1002/ibd.20920
14. Husain N., Tokoro K., Popov J.M., Naides S.J., Kwasny M.J., Buchman A.L. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (3): 246–251. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182582cdb
15. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A., Mayr L., Schwärzler J., Reider S., Enrich B., Fritsche G., Wildner S., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Scholl-Bürgi S., Müller T., Moschen A., Adolph T.E., Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2021; 12 (1): e00293. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000293
16. Козлова И.В., Кудишина М.М., Пахомова А.Л. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; 157 (9): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9
17. Abraham C., Dulai P.S., Vermeire S., Sandborn W.J. Lessons Learned From Trials Targeting Cytokine Pathways in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017; 152 (2): 374–388.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.018
18. Baran P., Hansen S., Waetzig G.H., Akbarzadeh M., Lamertz L., Huber H.J., Ahmadian M.R., Moll J.M., Scheller J. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6-soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6:sIL-6R-sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. *J. Biol. Chem.* 2018 May 4; 293 (18): 6762–6775. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001163
19. Sollberger G., Tilley D.O., Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization. *Dev. Cell.* 2018; 44 (5): 542–553. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.01.019
20. Malech H.L., DeLeo F.R., Quinn M.T. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods. Mol. Biol.* 2020; 2087: 3–10. DOI: 10.1007/978-1-0716-0154-9\_1
21. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1813 (5): 878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
22. Hohenberger M., Cardwell L.A., Oussedik E., Feldman S.R. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J. Dermatolog. Treat.* 2018; 29 (1): 13–18. DOI: 10.1080/09546634.2017.1329511
23. Zhang D., Chen G., Manwani D., Mortha A., Xu C., Faith J.J., Burk R.D., Kunisaki Y., Jang J.E., Scheiermann C., Merad M., Frenette P.S. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature.* 2015; 525 (7570): 528–532. DOI: 10.1038/nature15367
24. Zhao L., Whiteaker J.R., Pope M.E., Kuhn E., Jackson A., Anderson N.L., Pearson T.W., Carr S.A., Paulovich A.G. Quantification of proteins using peptide immunoaffinity enrichment coupled with mass spectrometry. *J. Vis. Exp.* 2011; (53): 2812. DOI: 10.3791/2812

## REFERENCES

1. Khalif L.I., Shapina M.V., Golovenko A.O., Belousova Yu.A., Chashkova Y.Yu., Lakhin A.V., Knyazev O.V., Baranovsky A.Yu., Nikolayeva N.N., Tkachev A.V. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28 (3): 54–62 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G. World-wide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017; 390 (10114): 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)32448-0
3. Tertychny A.S., Akhrieva Kh.M., Maev I.V., Zairat'yants O.V., Selivanova L.S. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhiv Patologii.* 2017; 79 (3): 3–9 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol20177933-9
4. Sakuraba A., Nemoto N., Hibi N., Ozaki R., Tokunaga S., Kikuchi O., Minowa S., Mitsui T., Miura M., Saito D., Hayashida M., Miyoshi J., Matsuura M., Yoneyama M., Ohnishi H., Hisamatsu T. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 197. DOI: 10.1186/s12876-021-01788-4
5. Frin A.C., Filippi J., Boschetti G., Flourie B., Drai J., Ferrari P., Hebuterne X., Nancey S. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig. Liver Dis.* 2017; 49 (1): 11–16. DOI: 10.1016/j.dld.2016.09.001
6. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A., Mayr L., Schwärzler J., Reider S., Enrich B., Fritsche G., Wildner S., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Scholl-Bürgi S., Müller T., Moschen A., Adolph T.E., Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2021; 12 (1): e00293. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000293
7. Jangi S., Holmer A.K., Dulai P.S., Boland B.S., Collins A.E., Pham L., Sandborn W.J., Singh S. Risk of Relapse in Patients With Ulcerative Colitis With Persistent Endoscopic Healing: A Durable Treatment Endpoint. *J. Crohns. Colitis.* 2021; 15 (4): 567–574. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa184

8. Langhorst J., Boone J., Lauche R., Rueffer A., Dobos G. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. *J. Crohns. Colitis*. 2016; 10 (7): 786–794 . DOI: 10 .1093/eco-jcc/ijw044
9. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Norman M., Moortgat L., Geens P., Iwens D., Aerden I., Van Assche G., Van Olmen G., Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2012; 18 (12): 2218–2224 . DOI: 10 .1002/ibd.22917
10. van Rheeën P.F., Van de Vijver E., Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3369 . DOI: 10 .1136/bmj.c3369
11. Yamamoto T., Shiraki M., Bamba T., Umegae S., Matsumoto K. Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. *Int. J. Colorectal. Dis*. 2014; 29 (4): 485–491 . DOI: 10 .1007/s00384-013-1817-3
12. Walker T.R., Land M.L., Kartashov A., Saslowsky T.M., Lyster D.M., Boone J.H., Rufo P.A. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2007; 44 (4): 414–422 . DOI: 10 .1097/MPG.0b013e3180308d8e
13. Gisbert J.P., McNicholl A.G., Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2009; 15 (11): 1746–1754 . DOI: 10 .1002/ibd.20920
14. Husain N., Tokoro K., Popov J.M., Naides S.J., Kwasny M.J., Buchman A.L. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2013; 47 (3): 246–251 . DOI: 10 .1097/MCG.0b013e3182582c0b
15. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A., Mayr L., Schwärzler J., Reider S., Enrich B., Fritsche G., Wildner S., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Scholl-Bürgi S., Müller T., Moschen A., Adolph T.E., Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19 . *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2021; 12 (1): e00293 . DOI: 10 .14309/ctg.0000000000000293
16. Kudishina M.M., Kozlova I.V., Pahomova A.L. biomarkers of the inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;157 (9): 4–9 (In Russ., English abstract). DOI: 10 .31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9
17. Abraham C., Dulai P.S., Vermeire S., Sandborn W.J. Lessons Learned From Trials Targeting Cytokine Pathways in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152 (2): 374–388 .e4 . DOI: 10 .1053/j.gastro.2016 .10 .018
18. Baran P., Hansen S., Waetzig G.H., Akbarzadeh M., Lamertz L., Huber H.J., Ahmadian M.R., Moll J.M., Scheller J. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6-soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6-sIL-6R-sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. *J Biol Chem*. 2018 May 4; 293 (18): 6762–6775 . DOI: 10 .1074/jbc.RA117 .001163
19. Sollberger G., Tilley D.O., Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization. *Dev. Cell*. 2018; 44 (5): 542–553. DOI: 10 .1016/j.devcel.2018 .01 .019
20. Malech H.L., DeLeo F.R., Quinn M.T. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods. Mol. Biol*. 2020; 2087: 3–10 . DOI: 10 .1007/978-1-0716-0154-9\_1
21. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 . *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1813 (5): 878–888 . DOI: 10 .1016/j.bbamcr.2011 .01 .034
22. Hohenberger M., Cardwell L.A., Oussedik E., Feldman S.R. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J. Dermatolog. Treat*. 2018; 29 (1): 13–18 . DOI: 10 .1080/09546634.2017 .1329511
23. Zhang D., Chen G., Manwani D., Mortha A., Xu C., Faith J.J., Burk R.D., Kunisaki Y., Jang J.E., Scheiermann C., Merad M., Frenette P.S. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature*. 2015; 525 (7570): 528–532 . DOI: 10 .1038/nature15367
24. Zhao L., Whiteaker J.R., Pope M.E., Kuhn E., Jackson A., Anderson N.L., Pearson T.W., Carr S.A., Paulovich A.G. Quantification of proteins using peptide immunoaffinity enrichment coupled with mass spectrometry. *J. Vis. Exp*. 2011; (53): 2812 . DOI: 10 .3791/2812

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Болотова Е.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 вне-

сением 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.

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

**Юмукян К. А.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — 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 статьи — предоставление пациентов для анализа.

**Дудникова А. 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.

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

**Гилевич И. В.**

Разработка концепции — формирование идеи; 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.

Утверждение окончательного варианта статьи — 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.

Ресурсное обеспечение статьи — предоставление материалов, реактивов и оборудования для проведения анализов.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS****Bolotova E.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.

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

**Yumukyan K.A.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data 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 patients for analyses.

**Dudnikova A.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.

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

**Gilevich I.V.**

Conceptualisation — concept statement, 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.

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 methods for data analysis and synthesis.

Resource support of research — provision of materials, reagents and equipment for analyses.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Болотова Елена Валентиновна** — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

**Юмукян Кнара Андраниковна** — аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-9825-7610>

**Дудникова Анна Валерьевна\*** — кандидат медицинских наук, врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [avdudnikova@yandex.ru](mailto:avdudnikova@yandex.ru); тел. +7 (918) 673-32-23;

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

**Гилевич Ирина Валериевна** — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

**Elena V. Bolotova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Vocational and Postgraduate Training, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

**Knara A. Yumukyan** — Postgraduate Student, Chair of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Vocational and Postgraduate Training, Kuban State Medical University; Physician (gastroenterology), Department of Gastroenterology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0001-9825-7610>

**Anna V. Dudnikova\*** — Cand. Sci. (Med.), Physician (primary care, higher category), Diagnostic and Counselling Unit, Kuban State Medical University Clinic.

Contact information: e-mail: [avdudnikova@yandex.ru](mailto:avdudnikova@yandex.ru); tel. +7 (918) 673-32-23;

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

**Irina V. Gilevich** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Novel Therapeutic Technologies, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ОЦЕНКЕ ЛОКАЛЬНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ДЕФОРМАЦИЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Поморцев<sup>1</sup>, К.А. Багдасарян<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника города-курорта Геленджик» Министерства здравоохранения Краснодарского края  
ул. Кирова, д. 20, г. Геленджик, 353475, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор нет единого мнения по поводу удельного веса тех или иных ультразвуковых параметров при оценке локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий.

**Цель исследования** — определение диагностической ценности дополнительного параметра локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий при мультипараметрическом ультразвуковом исследовании.

**Методы.** Первым этапом в амбулаторно-поликлинических условиях 388 пациентам выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование сонных артерий. В исследование включены пациенты от 18 лет и старше, впервые направленные на ультразвуковое исследование сонных артерий участковым терапевтом, неврологом или кардиологом для исключения патологий сонных артерий. При выявлении деформаций сонных артерий кроме основных параметров для оценки гемодинамической значимости подсчитывался предложенный нами дополнительный параметр — коэффициент деформации. По результатам первого этапа исследования были сформированы две группы. В первую (контрольную) группу отобраны пациенты, у которых по результатам мультипараметрического ультразвукового исследования сонных артерий патологий не выявлено. Во вторую группу отобраны пациенты, у которых по результатам мультипараметрического ультразвукового исследования сонных артерий были выявлены изолированные односторонние деформации внутренней сонной артерии при отсутствии гемодинамически значимых стенозирующих поражений общей сонной артерии и внутренней сонной артерии. Вторым этапом этим пациентам выполнено транскраниальное дуплексное сканирование средних мозговых артерий с целью выявления региональных гемодинамически значимых деформаций внутренних сонных артерий.

**Результаты.** В результате математического моделирования деформированных артерий эмпирически были получены значения коэффициента деформации, выше которых деформация оценивается как деформация с острыми углами. При С-образных деформациях это значение более 1,41, при S-образных деформациях это значение более 1,34.

Дальнейший статистический анализ показал, что между углом деформации и соответствующим коэффициентом деформации наблюдается явно выраженная положительная корреляция на уровне значимости  $p < 0,01$ . Чем больше выражен угол деформации, тем больше значение коэффициента деформации.

Расчет коэффициента корреляции Спирмена между значениями коэффициента деформации и асимметрией кровотока по средней мозговой артерии дал значение  $r = 0,89$ , что соответствует значимой положительной корреляции (чем выше коэффициент деформации, тем более выражена асимметрия кровотока) на уровне значимости  $p < 0,01$ .

**Заключение.** Коэффициент деформации является дополнительным ультразвуковым параметром оценки локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование артерий, деформация сонных артерий, гемодинамически значимая деформация, патологический изгиб ВСА, угол деформации ВСА

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Поморцев А.В., Багдасарян К.А. Дополнительные возможности ультразвукового исследования при оценке локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий: одномоментное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 30–45. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-30-45>

Поступила 09.03.2022

Принята после доработки 03.05.2022

Опубликована 28.06.2022

## ADDITIONAL ULTRASOUND CAPABILITIES FOR LOCAL HAEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT CAROTID DEFORMITY: A ONE-STAGE OBSERVATIONAL STUDY

Aleksey V. Pomortsev<sup>1</sup>, Karapet A. Baghdasaryan<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University*

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

<sup>2</sup> *City Polyclinic of Gelendzhik City Resort*

*Kirova str., 20, Gelendzhik, 353475, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** Despite a wide range of studies, no consensus has been reached on the relative weight of ultrasound parameters for assessing local haemodynamically significant carotid deformations.

**Objectives.** To estimate a diagnostic value for an additional multiparametric ultrasound parameter for local haemodynamically significant carotid deformations.

**Methods.** In the first phase, 388 patients underwent an outpatient multiparametric ultrasound examination of the carotid arteries. The study involved patients of the age of 18 and older with a primary referral for carotid ultrasound by a resident physician, neurologist or cardiologist in order to rule out a carotid pathology. As a supplement to the main haemodynamic significance assessment parameters, we introduced an additional metric — the deformity coefficient — in order to diagnose carotid abnormalities. Based on the first phase results, two cohorts were selected. Cohort 1 (control) consisted of patients with no abnormalities in multiparametric carotid ultrasound. Cohort 2 consisted of patients with isolated unilateral internal carotid artery de-

formities at no haemodynamically significant stenosis of common and internal carotid arteries in multiparametric carotid ultrasound. In the second phase, the patients underwent transcranial duplex sonography of the middle cerebral arteries, in order to detect regional haemodynamically significant internal carotid artery deformities.

**Results.** Mathematical modelling of abnormal arteries produced the empirical upper deformity coefficient thresholds to distinguish acute angulation. This value is  $>1.41$  for C-shaped and  $>1.34$  — for S-shaped curves.

Subsequent statistical analysis revealed a clear positive correlation between angulation and the deformity coefficient at a  $p < 0.01$  significance level. More acute angulation corresponds to higher coefficient values.

The Spearman correlation between the deformity coefficient and blood flow asymmetry values for middle cerebral artery was 0.89. This defines a significant positive correlation (higher deformity coefficient corresponds to higher blood flow asymmetry) at a  $p < 0.01$  significance level.

**Conclusion.** The deformity coefficient is an additional ultrasound parameter for assessing local haemodynamically significant carotid abnormalities.

**Keywords:** arterial ultrasound, carotid tortuosity, haemodynamically significant deformity, ICA kink, ICA angulation

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

**For citation:** Pomortsev A.V., Baghdasaryan K.A. Additional ultrasound capabilities for local haemodynamically significant carotid deformity: a one-stage observational study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(3): 30–45. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-30-45>

Submitted 09.03.2022

Revised 03.05.2022

Published 28.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре общей смертности населения России значимой причиной являются болезни системы кровообращения<sup>1,2</sup> [1, 2]. В структуре причин смерти от болезней системы кровообращения лидируют ишемическая болезнь сердца (53 %) и цереброваскулярные заболевания (31 %) [1, 3].

Факторами развития сосудистой мозговой недостаточности являются атеросклеротическое поражение сонных артерий и патологическая извитость внутренней сонной артерии (ВСА) [4–7]. При обеих патологиях с возрастом имеется тенденция к прогрессированию гемодинамических нарушений и нарастанию симптомов сосудисто-мозговой недостаточности с высоким риском летальности и инвалидизации [8–10].

Одна шестая часть пациентов до острого нарушения мозгового кровообращения имеет призна-

ки нарушения когнитивных функций той или иной степени выраженности [11–13]. Когнитивное нарушение варьирует от незначительных дефицитов когнитивной функции до выраженной деменции [14–16].

Современное исследование сонных артерий невозможно представить без применения мультипараметрического ультразвукового исследования — дуплексного сканирования (ДС) сонных артерий<sup>3</sup> [17–20]. У этого метода неинвазивной визуализации несколько очевидных преимуществ по сравнению с мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ), магнитно-резонансной ангиографией (МРА) и «золотым стандартом» при исследовании артерий всех бассейнов — рентгеноконтрастной ангиографией. Самые важные преимущества: неинвазивность, отсутствие контрастных веществ, лучевой нагрузки и побочных эффектов. Так-

<sup>1</sup> Росстат. *Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб.* М.: 2019. 170 с.

<sup>2</sup> Всемирная организация здравоохранения. *10 ведущих причин смерти в мире*; 2020. Available: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

<sup>3</sup> Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское научное общество рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, Всероссийское научное общество кардиологов, Ассоциация флебологов России. *Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий*. М., 2013. 72 с.

же надо учесть, что исследование технически несложное, быстрое, недорогое, легко воспроизводимое.

При выявлении деформаций сонных артерий ДС в большинстве случаев позволяет качественно оценить локализацию деформаций, форму деформаций и ее гемодинамическую значимость [21, 22].

Основными параметрами оценки локальных гемодинамически значимых нарушений являются наличие турбулентности потока в месте деформации, острые углы деформации и соотношение пиковой скорости потока (ПСК) в месте максимальной ангуляции, до и после деформации<sup>4</sup> [17, 23, 24]. Однако до настоящего времени нет единого мнения по поводу удельного веса каждого из параметров при определении локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий. Затрудняет ситуацию еще и тот факт, что два параметра из трех довольно субъективные, сильно зависят от методики исполнения (например, использование или неиспользование корректировки доплеровского угла при измерениях ПСК), от качества ультразвукового сканера, его настроек (например, при определении турбулентности кровотока).

В связи с этим особо актуален поиск дополнительных ультразвуковых параметров при локальных гемодинамически значимых деформациях сонных артерий.

**Цель исследования** — определение диагностической ценности дополнительного параметра локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий при мультипараметрическом ультразвуковом исследовании.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Для достижения цели первым этапом в амбулаторно-поликлинических условиях 388 пациентам выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование сонных артерий. При выявлении деформаций сонных артерий кроме основных параметров были рассчитаны коэффициенты деформаций (КД) с дальнейшим статистическим анализом.

Далее по результатам первого этапа исследования сформированы 2 группы. В первую группу отобраны пациенты, у которых по результатам ДС патологий не выявлено. Эта группа принята за контрольную. Во вторую группу отобраны пациенты, у которых по ре-

зультатам ДС были выявлены изолированные односторонние деформации ВСА при отсутствии гемодинамически значимых стенозирующих поражений общих сонных артерий (ОСА) и ВСА.

Вторым этапом этим пациентам выполнено транскраниальное дуплексное сканирование средних мозговых артерий (СМА) с целью выявления региональной гемодинамически значимой деформации ВСА. Асимметрию ПСК по СМА более чем 30% считали признаком региональной гемодинамически значимой деформации. Целью данного этапа исследования было выявление корреляционной связи между значениями КД и асимметрией кровотока в СМА.

### Условия проведения

Отбор пациентов и ультразвуковое исследование сонных артерий проводились в амбулаторных условиях в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская поликлиника города-курорта Геленджик» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГП города-курорта Геленджик» МЗ КК). Исследования пациентов проводили в период с октября 2017 по сентябрь 2020 г. Статистическая обработка полученных данных проводилась на кафедре Лучевой диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

В исследование были включены пациенты от 18 лет и старше, впервые направленные на ультразвуковое исследование сонных артерий участковым терапевтом, неврологом или кардиологом для исключения патологий сонных артерий.

#### Критерии не включения

Пациенты, ранее перенесшие острые сердечно-сосудистые события (острые инфаркты миокарда, инсульты, транзиторные ишемические атаки), с выявленными нарушениями ритма на момент исследования, отказ пациента от участия в исследовании.

### Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Основными критериями соответствия проводимого исследования у пациентов амбулаторного звена (мужчин и женщин) явились показатели взаимосвязи между углом деформации и КД, а также между КД и асимметрией кровотока в СМА.

<sup>4</sup> Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. М.: Видар-М; 2015. 392 с.

### Подбор участников в группы

Всем пациентам ( $n = 388$ ) в амбулаторно-поликлинических условиях выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование сонных артерий. При выявлении деформаций сонных артерий кроме основных параметров были рассчитаны КД с дальнейшим статистическим анализом.

Далее по результатам первого этапа исследования сформированы 2 группы. В первую группу отобраны пациенты, у которых, по результатам ДС патологий не выявлено. Эта группа принята за контрольную. Во вторую группу отобраны пациенты, у которых по результатам ДС были выявлены изолированные односторонние деформации ВСА при отсутствии гемодинамически значимых стенозирующих поражений ОСА и ВСА.

В контрольную группу вошли 44 пациента. Во вторую группу вошел 31 пациент. Вторым этапом этим пациентам выполнено транскраниальное дуплексное сканирование СМА с целью выявления региональных гемодинамически значимых деформаций ВСА. Целью данного этапа исследования было выявление корреляционной связи между значениями КД и асимметрией кровотока в СМА.

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Получение данных об обоснованности использования КД при определении гемодинамически значимых деформаций сонных артерий и изучение корреляционной связи КД с углом деформации и асимметрией кровотока в СМА.

#### Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели исследования дизайном исследования не предусмотрены.

#### Методы измерения целевых показателей

Во время ДС сонных артерий при обнаружении деформаций сонных артерий осуществлялись:

оценка локализации деформации сонных артерий; оценка формы деформации сонных артерий; оценка углов деформации сонных артерий; подсчет КД.

Разработанный нами дополнительный параметр для оценки гемодинамически значимых деформаций мы обозначили как КД (подана и находится на рассмотрении заявка на изобретение «Способ дифференциальной диагностики гемодинамического состояния сонных артерий», № заявки 2021137029, от 14.12.2021). При подсчете данного коэффициента во время ультразвукового исследования рассчитывается истинная длина сосуда в деформированном участке ( $D_u$ ). Далее выявляется кратчайшее расстояние от начала до конца деформированного участка, измеряется его длина. Это предполагаемая длина сосуда при его прямолинейном ходе ( $D_k$ ). КД получаем путем отношения  $D_u$  к  $D_k$  (рис. 1).

Расчет производится по формуле 1:

$$КД = D_u / D_k, (1)$$

где КД — коэффициент деформации сосуда,  $D_u$  — истинная длина сосуда в деформированном участке,  $D_k$  — длина кратчайшего расстояния от начала до конца деформированного участка.

Для получения эмпирических значений КД при разных значениях углов деформации разработана математическая модель С-образных и S-образных деформаций. Для упрощения модели было принято, что при всех типах деформаций стороны, образованные деформирующим углом, равны. В таком случае соотношение длины деформированной артерии к ее предполагаемой длине, если бы ход артерии в том же участке был прямолинейным, не зависит от длины сторон деформированной артерии и зависит только от угла деформации.

На рисунке 2 представлено схематическое изображение С-образной деформации сосуда.

КД при С-образных деформациях рассчитывался по формуле (2):



Рис. 1. Схематическое изображение расчета коэффициента деформации.  $D_u$  — истинная длина сосуда в деформированном участке,  $D_k$  — длина кратчайшего расстояния от начала до конца деформированного участка.

$$KD = \frac{a+a}{b} = \frac{a+a}{\sqrt{a^2+a^2-2*a*a*\cos\alpha}} =$$

$$= \frac{2*a}{\sqrt{2*a^2-2*a^2*\cos\alpha}} = \frac{1,41}{\sqrt{1-\cos\alpha}}. \quad (2)$$

Значения КД при разных углах деформации, при С-образных деформациях приведены в таблице 1.

На рисунке 3 представлено схематическое изображение S-образных деформаций сосуда.

КД при S-образных деформациях рассчитывался по формуле (3):

$$KD = \frac{a+a+a}{2*\sqrt{a^2+(\frac{a}{2})^2-2*a*a/2*\cos\alpha}} =$$

$$= \frac{3*a}{2*\sqrt{5/4*a^2-a^2*\cos\alpha}} = \frac{1,5}{\sqrt{1,25-\cos\alpha}}. \quad (3)$$

Значения КД при разных углах деформации, при S-образных деформациях приведены в таблице 2.

Таким образом, эмпирически были получены значения КД, выше которых деформация оценивается как деформация с острыми углами. При С-образных деформациях это значение бо-

лее 1,41, при S-образных деформациях это значение более 1,34.

При практическом подсчете КД будет больше полученных эмпирических значений, так как истинная длина артерии больше суммы двух сторон образованного треугольника.

При транскраниальном дуплексном исследовании для оценки скоростных параметров СМА проводилось сканирование из транстемпорального доступа. После идентификации СМА оценивалось ПСК в М1 сегменте. Показателем нарушения регионального кровообращения при деформациях ВСА считали асимметрию кровотока в правой и левой СМА на 30 % и более.

### Переменные (предикторы)

Статистически значимые данные, характеризующие взаимосвязь между КД и углом деформации и КД и асимметрией кровотока по СМА, при выявлении деформации ВСА изучали, используя коэффициент корреляции Спирмена.

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Предварительного расчета размера выборки не проводилось.

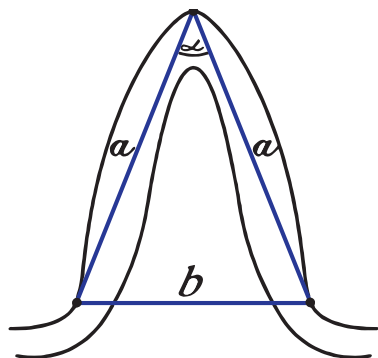


Рис. 2. Схематическое изображение C-образной деформации сосуда.

Таблица 1. Значения коэффициента деформации при разных углах деформации, при С-образных деформациях

| Угол деформации | Коэффициент деформации |
|-----------------|------------------------|
| 150°            | 1,03                   |
| 120°            | 1,15                   |
| 90°             | 1,41                   |
| 60°             | 2,00                   |
| 45°             | 2,60                   |
| 30°             | 3,85                   |

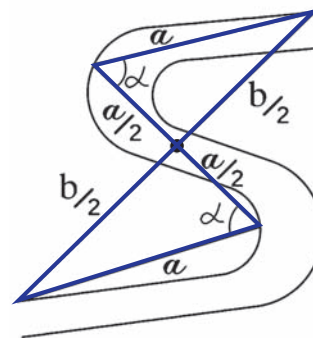


Рис. 3. Схематическое изображение S-образной деформации сосуда.

Таблица 2. Значения коэффициента деформации при разных углах деформации, при S-образных деформациях

| Угол деформации | Коэффициент деформации |
|-----------------|------------------------|
| 150°            | 1,03                   |
| 120°            | 1,13                   |
| 90°             | 1,34                   |
| 60°             | 1,73                   |
| 45°             | 2,04                   |
| 30°             | 2,42                   |

**Методы статистического анализа данных**

Для обработки данных и решения поставленной цели использовались методы описательной статистики, а также сравнительный и качественный анализ данных. Анализ проводился с помощью программного пакета StatSoft Statistica v.12 (StatSoft Russia).

Для оценки значимости различий между показателями в различных группах пациентов в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался *U*-критерий Манна — Уитни.

Отличительной чертой использования критериев Манна — Уитни является отсутствие требования нормального распределения сравниваемых выборок. Из сравниваемых выборок составляется единый ранжированный ряд путем расставления измерений по возрастанию и присвоения каждому значению ранга (порядкового значения). Далее вычисляется значение критерия Манна — Уитни по формуле 4:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x(n_x + 1)}{2} - T_x \quad (4)$$

где  $n_1$  и  $n_2$  — размер первой и второй выборок соответственно,  $T_x = \max\{T_1, T_2\}$ ,  $T_1$  и  $T_2$  — сумма рангов, приходящаяся на долю элементов первой и второй выборок соответственно.

Вычисленные таким образом экспериментальные значения критериев Манна — Уитни сравниваются с критическими значениями на определенном уровне значимости  $p$ . Если экспериментальное значение превышает критическое, делается вывод о наличии значимых различий между сравниваемыми выборками с погрешностью не более  $p$ .

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

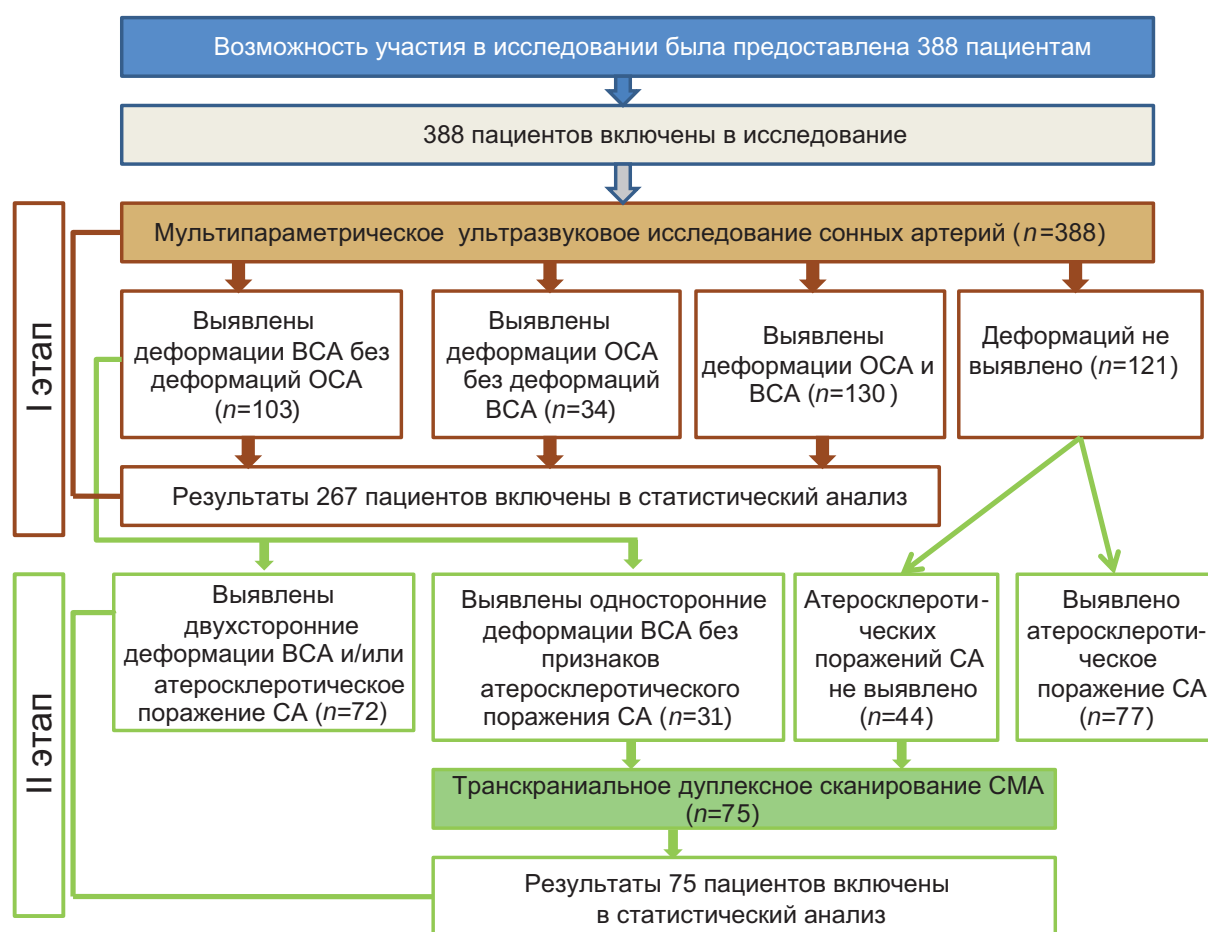


Рис. 4. Блок-схема дизайна исследования. ВСА — внутренняя сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонные артерии, СМА — средняя мозговая артерия.

Для этого каждому из сравниваемых признаков сопоставляется их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов ( $d$ ). Коэффициент Спирмена рассчитывался по следующей формуле (5):

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)} \quad (5)$$

Значения коэффициента корреляции  $\rho$  интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Формирование выборки исследования, а также блок-схема проведения исследования представлены на рисунке 4.

### Характеристики выборки (групп) исследования

В рамках первого этапа исследования 388 пациентам выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование сонных артерий.

Распределение пациентов по полу представлено в таблице 3.

Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 4.

При выявлении деформаций сонных артерий кроме основных параметров были рассчитаны КД с дальнейшим статистическим анализом.

Далее по результатам первого этапа исследования сформированы 2 группы. В первую группу отобраны пациенты, у которых по результатам ДС патологий не выявлено. Эта группа принята за контрольную. Во вторую группу отобраны пациенты, у которых по результатам ДС были выявлены изолированные односторонние деформации ВСА при отсутствии гемодинамически значимых стенозирующих поражений ОСА и ВСА.

Вторым этапом этим пациентам выполнено транскраниальное дуплексное сканирование СМА с целью выявления региональных гемодинамически значимых деформаций ВСА. Асимметрию ПСК по СМА более чем 30% считали признаком региональной гемодинамически зна-

Таблица 3. Распределение пациентов по полу

| Число обследуемых | Пол       |           |
|-------------------|-----------|-----------|
|                   | муж.      | жен.      |
| 388 (100%)        | 185 (48%) | 203 (52%) |

Таблица 4. Распределение пациентов по возрасту ( $M \pm SD$ )

| Средний возраст, лет | Средний возраст в годах |                   |
|----------------------|-------------------------|-------------------|
|                      | муж.                    | жен.              |
| 53,63 $\pm$ 12,10    | 52,18 $\pm$ 12,40       | 54,19 $\pm$ 11,70 |

Таблица 5. Распределение пациентов по полу (%) и возрасту ( $M \pm SD$ )

| Группа                   | Число обследуемых | Возраст         | Пол      |          |
|--------------------------|-------------------|-----------------|----------|----------|
|                          |                   |                 | муж.     | жен.     |
| 1-я группа (контрольная) | 44                | 43,0 $\pm$ 11,7 | 23 (52%) | 21 (48%) |
| 2-я группа               | 31                | 49,0 $\pm$ 15,5 | 16 (52%) | 15 (48%) |

чимой деформацией. Целью данного этапа исследования было выявление корреляционной связи между значениями КД и асимметрией кровотока в СМА.

В контрольную группу вошли 44 пациента. Во вторую группу вошел 31 пациент.

Распределение пациентов по полу и возрасту в обеих группах представлено в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что распределение пациентов по полу и возрасту в группах существенно не различаются.

### Основные результаты исследования

Для выполнения цели первым этапом в амбулаторно-поликлинических условиях 388 пациентам выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование сонных артерий.

Распространенность деформаций сонных артерий в выборке пациентов представлена в таблице 6.

Выявленные деформации по значениям углов деформации мы разделили на деформации с углами деформации более 90° (деформации без наличия острых углов) и деформации с углами деформации менее 90° (деформации

Таблица 6. Распространенность деформаций сонных артерий

| Количество пациентов | Деформации ВСА без деформации ОСА | Деформации ОСА без деформации ВСА | Деформации ОСА и ВСА | Деформаций не выявлено |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------------|
| $n = 388$            | 103 (26,5%)                       | 34 (8,8%)                         | 130 (33,5%)          | 121 (31,2%)            |

Примечание: ОСА — общая сонная артерия, ВСА — внутренняя сонная артерия.

Таблица 7. Результаты подсчетов коэффициента деформации при деформациях без острых углов

| Вид деформации                         | КД (M ± SD) |
|----------------------------------------|-------------|
| С-образная деформация без острых углов | 1,24 ± 0,04 |
| S-образная деформация без острых углов | 1,38 ± 0,04 |

Таблица 8. Результаты подсчетов коэффициента деформации при деформациях с острыми углами

| Вид деформации                         | КД           |
|----------------------------------------|--------------|
| С-образная деформация с острыми углами | 1,63 ± 0,04  |
| S-образная деформация с острыми углами | 1,69 ± 0,041 |

Таблица 9. Коэффициенты корреляции между значениями угла и коэффициента деформации ( $n = 267$ ,  $p < 0,01$ )

| Показатели              | КД (право) | КД (лево) |
|-------------------------|------------|-----------|
| Угол деформации (право) | 0,8336     | 0,3849    |
| Угол деформации (лево)  | 0,3771     | 0,8566    |

с острыми углами). По форме деформации были разделены на С-образные и S-образные.

В рамках нашего исследования С-образные деформации без острых углов были выявлены у 200 пациентов. S-образные деформации без острых углов были выявлены у 99 пациентов. При вышеуказанных типах деформаций не регистрировались острые углы деформаций. Во всех случаях были рассчитаны КД. Результаты подсчетов представлены в таблице 7.

В рамках нашего исследования С-образная деформация с острыми углами была выявлена у 58 пациентов. S-образная деформация с острыми углами — у 55 пациентов. При вышеуказанных типах деформаций регистрировались острые углы деформаций. Во всех случаях были рассчитаны КД. Результаты подсчетов представлены в таблице 8.

Для первичной оценки обоснованности использования КД и оценки его связи с показателями угла деформации был проведен корреляционный анализ по методу Спирмена по всей выборке пациентов, у которых были измерены соответствующие показатели ( $n = 267$ ). Результаты представлены в таблице 9.

Как видно из данных таблицы, между углом деформации и соответствующим КД наблюдается явно выраженная положительная корреля-

ция на уровне значимости  $p < 0,01$ . Чем больше выражен угол деформации, тем больше значение КД.

Далее по результатам первого этапа исследования сформированы 2 группы. В первую группу отобраны пациенты, у которых по результатам мультипараметрического ультразвукового исследования сонных артерий патологий не выявлено. Эта группа принята за контрольную. Во вторую группу отобраны пациенты, у которых в результате мультипараметрического ультразвукового исследования сонных артерий были выявлены изолированные односторонние деформации ВСА при отсутствии гемодинамически значимых стенозирующих поражений ОСА и ВСА.

Вторым этапом этим пациентам выполнено транскраниальное дуплексное сканирование СМА с целью выявления региональной гемодинамически значимой деформации ВСА. Асимметрию ПСК по СМА более чем 30% считали признаком региональной гемодинамически значимой деформации. Целью данного этапа исследования было выявление корреляционной связи между значениями КД и асимметрией кровотока в СМА.

В контрольную группу вошли 44 пациента. Во вторую группу вошел 31 пациент.

Далее исследовали распределение показателей асимметрии кровотока в СМА в группах 1 (рис. 5) и 2 (рис. 6) на соответствие нормальному закону распределения.

Графический анализ распределений показывает, что они довольно близки к нормальным, хотя и имеют ряд отклонений. Для более точной оценки нормальности распределения воспользуемся численными критериями Колмогорова — Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро — Уилка (рис. 7, 8).

Значения критериев для оценки нормальности в группе 1 дают неоднозначную картину. Критерии Колмогорова — Смирнова ( $D = 0,1702$ ,  $p < 0,2$ ) и Шапиро — Уилка ( $W = 0,958$ ,  $p = 0,113$ ) указывают на отсутствие значимых различий между данной выборкой и нормальным распределением. Однако уровень значимости критерия Лиллиефорса ( $p < 0,01$ ) указывает на наличие значимых различий указанных выборок.

В группе 2 картина аналогичная. Критерий Колмогорова — Смирнова ( $D = 0,172$ ,  $p > 0,2$ ) позволяет принять гипотезу об отсутствии различий между данной выборкой и нормальным распределением. В то же время критерии Шапиро — Уилка ( $W = 0,906$ ,  $p = 0,011$ ) и Лиллиефорса ( $p < 0,05$ )

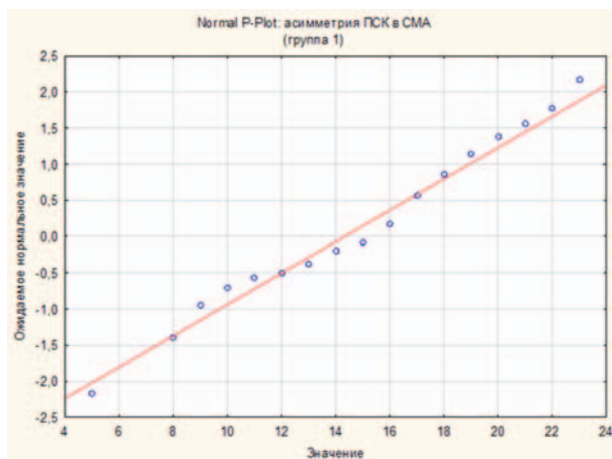


Рис. 5. Распределение показателей асимметрии кровотока в СМА в группе 1. ПСК — пиковая скорость кровотока, СМА — средняя мозговая артерия.

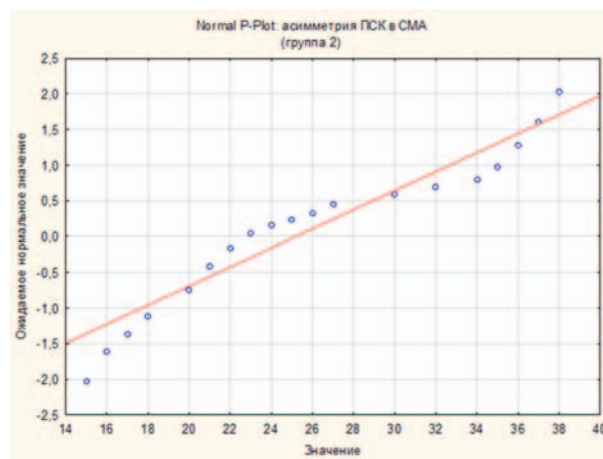


Рис. 6. Распределение показателей асимметрии кровотока в СМА в группе 2. ПСК — пиковая скорость кровотока, СМА — средняя мозговая артерия.

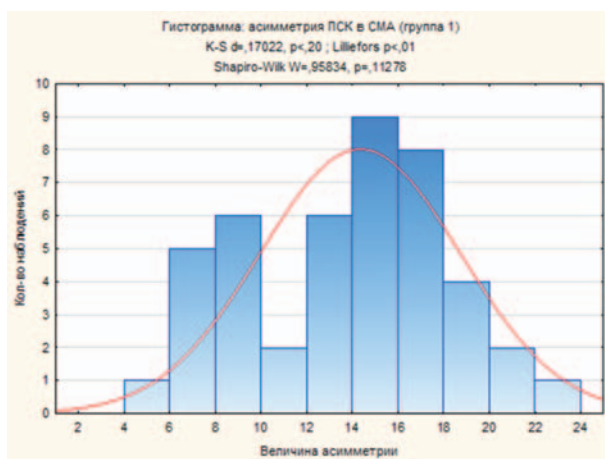


Рис. 7. Гистограмма распределения величины асимметрии кровотока в группе 1. ПСК — пиковая скорость кровотока, СМА — средняя мозговая артерия.

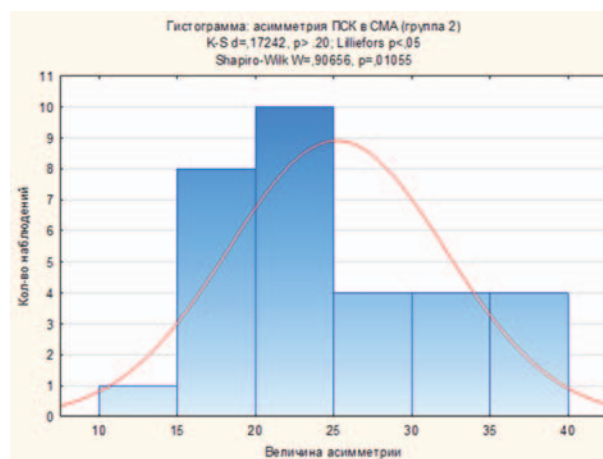


Рис. 8. Гистограмма распределения величины асимметрии кровотока в группе 2. ПСК — пиковая скорость кровотока, СМА — средняя мозговая артерия.

указывают на наличие значимых отличий от нормального распределения.

В группе 1 ( $n_1 = 44$ ) среднее значение показателя асимметрии кровотока составляет 14,3%. Среднеквадратичное отклонение  $S = 4,38$ . В группе 2 ( $n_2 = 31$ ) среднее значение показателя асимметрии кровотока составляет 25,2%. Среднеквадратичное отклонение  $S = 6,94$ .

Ввиду неполного соответствия групп 1 и 2 нормальному распределению для оценки значимости различий в показателях асимметрии кровотока в СМА в группах 1 и 2 был использован непараметрический критерий Манна — Уитни, который подходит для выборок с распределением, отличным от нормального (табл. 10).

Таким образом, расчет показывает, что между показателями групп 1 и 2 имеются значимые различия на уровне значимости  $p < 0,01$ .

Далее исследуем связь КД и величины асимметрии кровотока в СМА. Расчет коэффициента корреляции Спирмена между значениями КД и асимметрией кровотока дал значение  $r = 0,89$ , что соответствует значимой положительной корреляции (чем выше коэффициент деформации, тем более выражена асимметрия кровотока) на уровне значимости  $p < 0,01$ .

### Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов исследования не получено.

Таблица 10. Результаты расчета критерия Манна — Уитни для показателя асимметрии кровотока в средней мозговой артерии в группах 1 и 2

| Показатель           | Значение |
|----------------------|----------|
| Сумма рангов T1      | 1089     |
| Сумма рангов T2      | 1761     |
| Значение критерия U  | 99       |
| Уровень значимости p | <0,01    |

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование свидетельствует о том, что КД может использоваться как дополнительный параметр при оценке локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий.

### Ограничения исследования

Небольшой объем выборки исследования не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность.

### Интерпретация результатов исследования

В настоящее время ультразвуковое исследование является лидирующим методом для выявления деформаций сонных артерий. При подозрениях как на стенооокклюзирующие поражения сонных артерий, так и при деформациях сонных артерий исследование начинают с ДС и при необходимости дополняют МРА или МСКТ сонных артерий [17–20]. А рентгенконтрастную ангиографию применяют только при расхождении данных, полученных вышеуказанными неинвазивными методами [17]. Но, несмотря на высокую информативность, в отличие от атеросклеротического поражения ВСА, до сих пор не проводилось и не проводится ни одно многоцентровое рандомизированное исследование, которое помогло бы создать единый подход к обследованию и лечению пациентов с деформациями ВСА [17]. Нет единого мнения ни в критериях, которыми оценивается гемодинамическая значимость деформаций ВСА, ни в пороговых значениях отдельных критериев.

Поэтому поиск дополнительного параметра для оценки локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий является актуальной задачей.

В основе любой деформации сонных артерий лежит удлинение артерии в ограниченном участке. Из-за ограничения длины участка удлиненная артерия меняет свой прямолинейный

ход и формирует деформации разных форм. Гипотезой разработки дополнительного параметра для оценки гемодинамически значимой патологической деформации стало предположение, что математически должна быть взаимосвязь соотношения длины деформированной артерии к ее предполагаемой длине, если бы ход артерии в том же участке был прямолинейным. Поэтому была поставлена цель определить данную закономерность.

Для выполнения этой цели была разработана математическая модель С-образных и S-образных деформаций. С помощью данной модели эмпирически были получены значения КД, выше которых деформация оценивается как деформация с острыми углами. При С-образных деформациях это значение более 1,41, при S-образных деформациях это значение более 1,34.

Многие авторы считают, что гемодинамическая значимость деформации в основном связана со степенью изгиба сонных артерий [5, 11, 23]. Результаты нашего исследования подтверждают эти данные. КД статистически значимо коррелирует и с углом деформации ( $p = 0,85$ ,  $p < 0,01$ ) и с асимметрией кровотока в СМА ( $p = 0,89$ ,  $p < 0,01$ ).

Большинство авторов считают, что для оценки гемодинамически значимой деформации сонной артерии достоверную информацию дают скоростные параметры, подсчитанные в месте максимальной ангуляции, до и после него. Однако нет единого мнения по поводу значения порогового ПСК в месте максимальной ангуляции, выше которого деформация считается гемодинамически значимой. Некоторые авторы как пороговое значение ПСК приводят цифру 150 см/сек, некоторые 200 см/сек, некоторые 250 см/сек. Нет также единого мнения насчет использования коррекции доплеровского угла при измерениях ПСК. Некоторые авторы считают, что коррекция доплеровского угла должна быть использована, некоторые считают, что из-за большой трудоемкости, а порой и невозможности четкой коррекции угла его использование необязательно [17, 24]. В рамках нашего исследования не получено результатов, связанных со скоростными параметрами деформированных артерий, из-за отсутствия задачи поиска связи КД и скоростных параметров на данных этапах исследования.

Разработанный нами параметр КД (подана и находится на рассмотрении заявка на изобретение «Способ дифференциальной диагностики гемодинамического состояния сонных артерий», № заявки 2021137029, от 14.12.2021) рассчиты-

вается легко, не требует высокого качества ЦДК (более того, при необходимости может быть рассчитан в В-режиме), не требует использования доплеровского режима. Также не требует расчета углов деформации, но включает в себя его смысл. При динамическом наблюдении легко воспроизводим и максимально лишен субъективности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, внедрение разработанного нами дополнительного параметра для оценки гемодинамически значимых деформаций сонных артерий математически обосновано. КД имеет явно выраженную положительную корреляцию на уровне значимости  $p < 0,01$  с углом деформации сосуда. Чем больше выражен угол деформации, тем больше значение КД.

При исследовании связи КД и величины асимметрии ПСК в СМА расчет коэффициента корреляции Спирмена между значениями КД и асимметрией кровотока дал значение  $r = 0,89$ , что соответствует значимой положительной корреляции (чем выше коэффициент деформации, тем более выражена асимметрия кровотока) на уровне значимости  $p < 0,01$ .

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 № 100 от 25.06.2021 г.). Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

## 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 № 100 от 25.06.2021 г.). Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савина А.А., Леонов С.А., Сон И.М., Михайлова Ю.В., Фейгинова С.И., Кудрина В.Г. Основные тенденции первичной заболеваемости населения в субъектах Российской Федерации в 2008–2017 гг. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019; 27(2): 118–122. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-118-122
2. Савина А.А., Фейгинова С.И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007–2019 гг. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021; 67(2): 1–43. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1
3. Вайсман Д.Ш., Александрова Г.А., Леонов С.А., Савина А.А. Достоверность показателей и структуры причин смерти от болезней системы кровообращения в Российской Федерации при международных сопоставлениях. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019; 3: 87–102. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10055
4. Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полупина О.С., Полупина Е.А. Показатели заболеваемости инсультом и смертности от него на территориях, вошедших в Федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3-2):22–28. DOI: 10.17116/jnevro202112103222
5. Benson J.C., Brinjikji W., Messina S.A., Lanzino G., Kallmes D.F. Cervical internal carotid artery tortuosity: A morphologic analysis of patients with acute ischemic stroke. *Interv. Neuroradiol.* 2020;26(2):216–221. DOI: 10.1177/1591019919891295
6. Noh S.M., Kang H.G. Clinical significance of the internal carotid artery angle in ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2019;9(1):4618. DOI: 10.1038/s41598-018-37783-1
7. Strecker C., Krafft A.J., Kaufhold L., Hüllebrandt M., Weber S., Ludwig U., Wolkewitz M., Hennemuth A., Hennig J., Harloff A. Carotid geometry is an independent predictor of wall thickness — a 3D cardiovascular magnetic resonance study in patients with high cardiovascular risk. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2020; 22(1): 67. DOI: 10.1186/s12968-020-00657-5
8. Aber A., Howard A., Woods H.B., Jones G., Michaels J. Impact of Carotid Artery Stenosis on Quality of Life: A Systematic Review. *Patient.* 2019; 12(2): 213–222. DOI: 10.1007/s40271-018-0337-1
9. Baradaran H., Demissie S., Himali J.J., Beiser A., Gupta A., Polak J.F., DeCarli C., Seshadri S., Romero J.R. The progression of carotid atherosclerosis and imaging markers of dementia. *Alzheimers. Dement (NY)*. 2020; 6(1): e12015. DOI: 10.1002/trc2.12015
10. Kliš K.M., Krzyżewski R.M., Kwinta B.M., Stachura K., Gąsowski J.J. Tortuosity of the Internal Carotid Artery and Its Clinical Significance in the Development of Aneurysms. *Clin Med.* 2019; 8(2): 237. DOI: 10.3390/jcm8020237
11. Amidzic A., Tiro N. Kinking of Bilateral Internal Carotid Arteries as Cause of Cognitive Dysfunction. *Med. Arch.* 2020; 74(1): 58–60. DOI: 10.5455/medarch.2020.74.58-60

12. Gray V.L., Goldberg A.P., Rogers M.W., Anthony L., Terrin M.L., Guralnik J.M., Blackwelder W.C., Lam D.F.H., Sikdar S., Lal B.K. Asymptomatic carotid stenosis is associated with mobility and cognitive dysfunction and heightens falls in older adults. *J. Vasc. Surg.* 2020; 71(6): 1930–1937. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.09.020
13. Van Rooij J.L.M., Takx R.A.P., Velthuis B.K., Dankbaar J.W., de Jong P.A.; DUST investigators. Coiling of the Internal Carotid Artery is Associated with Hypertension in Patients Suspected of Stroke. *Clin. Neuroradiol.* 2021; 31(2): 425–430. DOI: 10.1007/s00062-020-00892-4
14. Elhfnawy A.M., Volkmann J., Schliesser M., Fluri F. Symptomatic vs. Asymptomatic 20–40% Internal Carotid Artery Stenosis: Does the Plaque Size Matter? *Front. Neurol.* 2019; 10: 960. DOI: 10.3389/fneur.2019.00960
15. Paraskevas K.I., Nicolaides A.N., Kakkos S.K. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study: what have we learned from it? *Ann. Transl. Med.* 2020; 8(19): 1271. DOI: 10.21037/atm.2020.02.156
16. Smith E.E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin. Sci. (Lond.)* 2017; 131: 1059–1068. DOI: 10.1042/CS20160607
17. Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Ерофеев А.А., Кравчук В.Н., Жарова А.С., Сорокин А.А., Шматов Д.В., Багдавадзе Г.Ш., Коротких А.В. Проблема выбора метода реваскуляризации при сочетанном поражении коронарных и сонных артерий. Обзор действующих рекомендаций и серии статей. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11(1): 147–157. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-147-157
18. Gorican K., Chochola M., Kocik M., Zak A. Diagnostic criteria for the determination of clinically significant internal carotid artery stenosis using duplex ultrasound. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2020; 164(3): 255–260. DOI: 10.5507/bp.2019.029
19. Saxena A., Ng E.Y.K., Lim S.T. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomed. Eng. Online.* 2019; 18(1): 66. DOI: 10.1186/s12938-019-0685-7
20. Brouwers J.J.W.M., Jiang J.F.Y., Feld R.T., van Doorn L.P., van Wissen R.C., van Walderveen M.A.A., Hamming J.F., Schepers A.A. New Doppler-Derived Parameter to Quantify Internal Carotid Artery Stenosis: Maximal Systolic Acceleration. *Ann. Vasc. Surg.* 2021; S0890-5096(21)00839-6. DOI: 10.1016/j.avsg.2021.09.056.
21. Welby J.P., Kim S.T., Carr C.M., Lehman V.T., Rydberg C.H., Wald J.T., Luetmer P.H., Nasr D.M., Brinjikji W. Carotid Artery Tortuosity Is Associated with Connective Tissue Diseases. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019; 40(10): 1738–1743. DOI: 10.3174/ajnr.A6218
22. Dilba K., van Dam-Nolen D.H.K., Crombag G.A.J.C., van der Kolk A.G., Koudstaal P.J., Nederkoorn P.J., Hendrikse J., Kooi M.E., van der Steen A.F.W., Wentzel J.J., van der Lugt A., Bos D. Dolichoarteriopathies of the extracranial internal carotid artery: The Plaque At RISK study. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28(9): 3133–3138. DOI: 10.1111/ene.14982
23. Valvano A., Bosso G., Apuzzi V., Mercurio V., Di Simone V., Panicara V., De Luca M., Tomas C., Cammarota F., Cittadini A., Oliviero U. Long-term follow-up in high risk hypertensive patients with carotid dolichoarteriopathies. *Int. Angiol.* 2020; 39(1): 24–28. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04229-9
24. Sacco S., Totaro R., Baldassarre M., Carolei A. Morphological variations of the internal carotid artery: Prevalence, characteristics and association with cerebrovascular disease. *Int. J. Angiol.* 2007; 16(2): 59–61. DOI: 10.1055/s-0031-1278249
25. D'Andrea A., Conte M., Cavallaro M., Scarafile R., Riegler L., Cocchia R., Pezzullo E., Carbone A., Natale F., Santoro G., Caso P., Russo M.G., Bossone E., Calabrò R. Transcranial Doppler ultrasonography: from methodology to major clinical applications. *World J. Cardiol.* 2016; 8(7): 383–400. DOI: 10.4330/wjc.v8.i7.383
26. Blanco P., Blaivas M. Applications of transcranial color-coded sonography in the emergency department. *J. Ultrasound. Med.* 2017; 36(6): 1251–1266. DOI: 10.7863/ultra.16.04050

## REFERENCES

1. Savina A.A., Leonov S.A., Son I.M., Mihailovalu V., Feiginova S.I., Kudrina V.G. The main trends in primary morbidity of population in the subjects of the Russian Federation in 2008–2017. *Problemi Socialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny.* 2019; 27(2): 118–122 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-118-122
2. Savina A.A., Feyginova S.I. Dynamics in incidence of diseases of the circulatory system among adults in the Russian Federation in 2007–2019. *Social aspects of population health.* 2021; 67(1): 1–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1
3. Vaysman D.Sh., Aleksandrova G.A., Leonov S.A., Savina A.A. The Accuracy Of Indicators And The Structure Of Causes Of Death From Diseases Of The Circulatory System In The Russian Federation In International Comparisons. *Current problems of health care and medical statistics.* 2019; 3: 87–102 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10055
4. Klochihina O.A., Shprakh V.V., Stakhovskaya L.V., Polunina O.S., Polunina E.A. Indicators of stroke morbidity and mortality from stroke in the territories included in the Federal program of caring for patients with stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Kor-*

- sakova. 2021; 121(3-2): 22–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro202112103222
5. Benson J.C., Brinjikji W., Messina S.A., Lanzino G., Kallmes D.F. Cervical internal carotid artery tortuosity: A morphologic analysis of patients with acute ischemic stroke. *Interv. Neuroradiol.* 2020; 26(2): 216–221. DOI: 10.1177/1591019919891295
  6. Noh S.M., Kang H.G. Clinical significance of the internal carotid artery angle in ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 4618. DOI: 10.1038/s41598-018-37783-1
  7. Strecker C., Krafft A.J., Kaufhold L., Hüllebrandt M., Weber S., Ludwig U., Wolkewitz M., Hennemuth A., Hennig J., Harloff A. Carotid geometry is an independent predictor of wall thickness — a 3D cardiovascular magnetic resonance study in patients with high cardiovascular risk. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2020; 22(1): 67. DOI: 10.1186/s12968-020-00657-5
  8. Aber A., Howard A., Woods H.B., Jones G., Michaels J. Impact of Carotid Artery Stenosis on Quality of Life: A Systematic Review. *Patient.* 2019; 12(2): 213–222. DOI: 10.1007/s40271-018-0337-1
  9. Baradaran H., Demissie S., Himali J.J., Beiser A., Gupta A., Polak J.F., DeCarli C., Seshadri S., Romero J.R. The progression of carotid atherosclerosis and imaging markers of dementia. *Alzheimers. Dement (NY).* 2020; 6(1): e12015. DOI: 10.1002/trc2.12015
  10. Kłiś K.M., Krzyżewski R.M., Kwinta B.M., Stachura K., Gąsowski J.J. Tortuosity of the Internal Carotid Artery and Its Clinical Significance in the Development of Aneurysms. *Clin Med.* 2019; 8(2): 237. DOI: 10.3390/jcm8020237
  11. Amidzic A., Tiro N. Kinking of Bilateral Internal Carotid Arteries as Cause of Cognitive Dysfunction. *Med. Arch.* 2020; 74(1): 58–60. DOI: 10.5455/med-arch.2020.74.58-60
  12. Gray V.L., Goldberg A.P., Rogers M.W., Anthony L., Terrin M.L., Guralnik J.M., Blackwelder W.C., Lam D.F.H., Sikdar S., Lal B.K. Asymptomatic carotid stenosis is associated with mobility and cognitive dysfunction and heightens falls in older adults. *J. Vasc. Surg.* 2020; 71(6): 1930–1937. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.09.020
  13. Van Rooij J.L.M., Takx R.A.P., Velthuis B.K., Dankbaar J.W., de Jong P.A.; DUST investigators. Coiling of the Internal Carotid Artery is Associated with Hypertension in Patients Suspected of Stroke. *Clin. Neuroradiol.* 2021; 31(2): 425–430. DOI: 10.1007/s00062-020-00892-4
  14. Elhfnawy A.M., Volkmann J., Schliesser M., Fluri F. Symptomatic vs. Asymptomatic 20–40% Internal Carotid Artery Stenosis: Does the Plaque Size Matter? *Front. Neurol.* 2019; 10: 960. DOI: 10.3389/fneur.2019.00960
  15. Paraskevas K.I., Nicolaides A.N., Kakkos S.K. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study: what have we learned from it? *Ann. Transl Med.* 2020; 8(19): 1271. DOI: 10.21037/atm.2020.02.156
  16. Smith E.E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin. Sci. (Lond).* 2017; 131: 1059–1068. DOI: 10.1042/CS20160607
  17. Kazantsev A.N., Vinogradov R.A., Erofeev A.A., Kravchuk V.N., Zharova A.S., Sorokin A.A., Shmatov D.V., Bagdavadze G.Sh., Korotkikh A.V. The Problem of the Choice of Revascularization in Combined Lesion of the Coronary and Carotid Arteries. Review of Current Recommendations and Article Series. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2022; 11 (1): 147–157 (In Russ., English abstract). DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-147-157
  18. Gorican K., Chochola M., Kocik M., Zak A. Diagnostic criteria for the determination of clinically significant internal carotid artery stenosis using duplex ultrasound. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2020; 164(3): 255–260. DOI: 10.5507/bp.2019.029
  19. Saxena A., Ng E.Y.K., Lim S.T. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomed. Eng. Online.* 2019; 18(1): 66. DOI: 10.1186/s12938-019-0685-7
  20. Brouwers J.J.W.M., Jiang J.F.Y., Feld R.T., van Doorn L.P., van Wissen R.C., van Walderveen M.A.A., Hamming J.F., Schepers A. A New Doppler-Derived Parameter to Quantify Internal Carotid Artery Stenosis: Maximal Systolic Acceleration. *Ann. Vasc. Surg.* 2021; S0890-5096(21)00839-6. DOI: 10.1016/j.avsg.2021.09.056.
  21. Welby J.P., Kim S.T., Carr C.M., Lehman V.T., Rydberg C.H., Wald J.T., Luetmer P.H., Nasr D.M., Brinjikji W. Carotid Artery Tortuosity Is Associated with Connective Tissue Diseases. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019; 40(10): 1738–1743. DOI: 10.3174/ajnr.A6218
  22. Dilba K., van Dam-Nolen D.H.K., Crombag G.A.J.C., van der Kolk A.G., Koudstaal P.J., Nederkoorn P.J., Hendrikse J., Kooi M.E., van der Steen A.F.W., Wentzel J.J., van der Lugt A., Bos D. Dolichoarteriopathies of the extracranial internal carotid artery: The Plaque At RISK study. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28(9): 3133–3138. DOI: 10.1111/ene.14982
  23. Valvano A., Bosso G., Apuzzi V., Mercurio V., Di Simone V., Panicara V., De Luca M., Tomas C., Cammarota F., Cittadini A., Oliviero U. Long-term follow-up in high risk hypertensive patients with carotid dolichoarteriopathies. *Int. Angiol.* 2020; 39(1): 24–28. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04229-9
  24. Sacco S., Totaro R., Baldassarre M., Carolei A. Morphological variations of the internal carotid artery: Prevalence, characteristics and association with cerebrovascular disease. *Int J Angiol.* 2007; 16(2): 59–61. DOI: 10.1055/s-0031-1278249
  25. D'Andrea A., Conte M., Cavallaro M., Scarafile R., Riegler L., Cocchia R., Pezzullo E., Carbone A., Natale F., Santoro G., Caso P., Russo M.G., Bossone E., Calabrò R. Transcranial Doppler ultrasonography: from methodology to major clinical applications. *World J. Cardiol.* 2016; 8(7): 383–400. DOI: 10.4330/wjc.v8.i7.383
  26. Blanco P., Blaivas M. Applications of transcranial color-coded sonography in the emergency department. *J. Ultrasound. Med.* 2017; 36(6): 1251–1266. DOI: 10.7863/ultra.16.04050]

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Поморцев А. 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.

Разработка методологии — разработка методологии, создание моделей.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

**Багдасарян К. А.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

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

Подготовка и редактирование текста — 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.

Разработка методологии — разработка методологии, создание моделей.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

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

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Pomortsev A.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.

Methodology development — methodology and model development.

Visualisation — preparing data for visualisation.

**Baghdasaryan K.A.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

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

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation and creation 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.

Methodology development — methodology and model development.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Statistical analysis - application of statistical methods for data analysis and synthesis.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Поморцев Алексей Викторович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

**Aleksey V. Pomortsev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

**Багдасарян Карпет Акопович\*** — заочный аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника города-курорта Геленджик» Министерства здравоохранения Краснодарского края

<https://orcid.org/0000-0002-9649-2198>

Контактная информация: e-mail: kbagdasaryan.83@mail.ru; тел.: +7 (961) 507-97-44;

ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия.

**Karapet A. Baghdasaryan\*** — Postgraduate Student (extramural), Chair of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Kuban State Medical University; Physician (ultrasonic diagnostics), City Polyclinic of Gelendzhik City Resort.

<https://orcid.org/0000-0002-9649-2198>

Contact information: e-mail: kbagdasaryan.83@mail.ru; tel.: +7 (961) 507-97-44;

str. Krasnykh Partizan, 6/2, Krasnodar, 350012, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ADDITIONAL ULTRASOUND CAPABILITIES FOR LOCAL HAEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT CAROTID DEFORMITY: A ONE-STAGE OBSERVATIONAL STUDY

Aleksey V. Pomortsev<sup>1</sup>, Karapet A. Baghdasaryan<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University*

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

<sup>2</sup> *City Polyclinic of Gelendzhik City Resort*

*Kirova str., 20, Gelendzhik, 353475, Russia*

## ABSTRACT

**Background.** Despite a wide range of studies, no consensus has been reached on the relative weight of ultrasound parameters for assessing local haemodynamically significant carotid deformations.

**Objectives.** To estimate a diagnostic value for an additional multiparametric ultrasound parameter for local haemodynamically significant carotid deformations.

**Methods.** In the first phase, 388 patients underwent an outpatient multiparametric ultrasound examination of the carotid arteries. The study involved patients of the age of 18 and older with a primary referral for carotid ultrasound by a resident physician, neurologist or cardiologist in order to rule out a carotid pathology. As a supplement to the main haemodynamic significance assessment parameters, we introduced an additional metric — the deformity coefficient — in order to diagnose carotid abnormalities. Based on the first phase results, two cohorts were selected. Cohort 1 (control) consisted of patients with no abnormalities in multiparametric carotid ultrasound. Cohort 2 consisted of patients with isolated unilateral internal carotid artery deformities at no haemodynamically significant stenosis of common and internal carotid arteries in multiparametric carotid ultrasound. In the second phase, the patients underwent transcranial duplex sonography of the middle cerebral arteries, in order to detect regional haemodynamically significant internal carotid artery deformities.

**Results.** Mathematical modelling of abnormal arteries produced the empirical upper deformity coefficient thresholds to distinguish acute angulation. This value is  $>1.41$  for C-shaped and  $>1.34$  — for S-shaped curves.

Subsequent statistical analysis revealed a clear positive correlation between angulation and the deformity coefficient at a  $p < 0.01$  significance level. More acute angulation corresponds to higher coefficient values.

The Spearman correlation between the deformity coefficient and blood flow asymmetry values for middle cerebral artery was 0.89. This defines a significant positive correlation (higher deformity coefficient corresponds to higher blood flow asymmetry) at a  $p < 0.01$  significance level.

**Conclusion.** The deformity coefficient is an additional ultrasound parameter for assessing local haemodynamically significant carotid abnormalities.

**Keywords:** arterial ultrasound, carotid tortuosity, haemodynamically significant deformity, ICA kink, ICA angulation

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

**For citation:** Pomortsev A.V., Baghdasaryan K.A. Additional ultrasound capabilities for local haemodynamically significant carotid deformity: a one-stage observational study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(3): 30–45. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-30-45>

Submitted 09.03.2022

Revised 03.05.2022

Published 28.06.2022

# ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ОЦЕНКЕ ЛОКАЛЬНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ДЕФОРМАЦИЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Поморцев<sup>1</sup>, К.А. Багдасарян<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Городская поликлиника города-курорта Геленджик»  
Министерства здравоохранения Краснодарского края  
ул. Кирова, д. 20, г. Геленджик, 353475, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор нет единого мнения по поводу удельного веса тех или иных ультразвуковых параметров при оценке локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий.

**Цель исследования** — определение диагностической ценности дополнительного параметра локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий при мультипараметрическом ультразвуковом исследовании.

**Методы.** Первым этапом в амбулаторно-поликлинических условиях 388 пациентам выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование сонных артерий. В исследование включены пациенты от 18 лет и старше, впервые направленные на ультразвуковое исследование сонных артерий участковым терапевтом, неврологом или кардиологом для исключения патологий сонных артерий. При выявлении деформаций сонных артерий кроме основных параметров для оценки гемодинамической значимости подсчитывался предложенный нами дополнительный параметр — коэффициент деформации. По результатам первого этапа исследования были сформированы две группы. В первую (контрольную) группу отобраны пациенты, у которых по результатам мультипараметрического ультразвукового исследования сонных артерий патологий не выявлено. Во вторую группу отобраны пациенты, у которых по результатам мультипараметрического ультразвукового исследования сонных артерий были выявлены изолированные односторонние деформации внутренней сонной артерии при отсутствии гемодинамически значимых стенозирующих поражений общей сонной артерии и внутренней сонной артерии. Вторым этапом этим пациентам выпол-

нено транскраниальное дуплексное сканирование средних мозговых артерий с целью выявления региональных гемодинамически значимых деформаций внутренних сонных артерий.

**Результаты.** В результате математического моделирования деформированных артерий эмпирически были получены значения коэффициента деформации, выше которых деформация оценивается как деформация с острыми углами. При С-образных деформациях это значение более 1,41, при S-образных деформациях это значение более 1,34.

Дальнейший статистический анализ показал, что между углом деформации и соответствующим коэффициентом деформации наблюдается явно выраженная положительная корреляция на уровне значимости  $p < 0,01$ . Чем больше выражен угол деформации, тем больше значение коэффициента деформации.

Расчет коэффициента корреляции Спирмена между значениями коэффициента деформации и асимметрией кровотока по средней мозговой артерии дал значение  $r = 0,89$ , что соответствует значимой положительной корреляции (чем выше коэффициент деформации, тем более выражена асимметрия кровотока) на уровне значимости  $p < 0,01$ .

**Заключение.** Коэффициент деформации является дополнительным ультразвуковым параметром оценки локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование артерий, деформация сонных артерий, гемодинамически значимая деформация, патологический изгиб ВСА, угол деформации ВСА

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Поморцев А.В., Багдасарян К.А. Дополнительные возможности ультразвукового исследования при оценке локальных гемодинамически значимых деформаций сонных артерий: одномоментное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 30–45. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-30-45>

Поступила 09.03.2022

Принята после доработки 03.05.2022

Опубликована 28.06.2022

## BACKGROUND

Circulatory diseases account for a sizeable share of total mortality in the Russian Federation<sup>1,2</sup> [1, 2]. Among them, coronary heart and cerebrovascular diseases are the leading causes of death (53 and 31%, respectively) [1, 3].

Atherosclerotic carotid arteries and internal carotid artery (ICA) tortuosity comprise the factors of cerebral vascular failure [4–7]. Both pathologies provoke age-related haemodynamic abnormalities and aggravate cerebrovascular symptoms leading towards a higher risk of mortality and disability [8–10].

One-sixth of patients exhibit signs of cognitive impairment of varying severity preceding an acute cerebral accident [11–13]. Cognitive impairment ranges from mild cognitive deficits to severe dementia [14–16].

Modern carotid artery research cannot be viewed without employing multiparametric ultrasound — duplex scanning (DS) of the carotid arteries<sup>3</sup> [17–20]. This non-invasive imaging technique has several clear advantages over multislice computed tomography (MSCT), magnetic resonance angiography (MRA) and contrast X-ray angiogra-

<sup>1</sup> Rosstat. *Healthcare in Russia. 2019: A statistical digest*. Moscow: 2019. 170 pp.

<sup>2</sup> World Health Organization. *World's top 10 causes of death*; 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

<sup>3</sup> Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Russian Scientific Society of Endovascular Surgeons and Interventional Radiologists, All-Russian Scientific Society of Cardiologists, Association of Phlebologists of Russia. *National recommendations on patient management in brachiocephalic artery disease*. Moscow, 2013. 72 pp.

phy, which are the gold standard in arterial basin research. Its most prominent advantages are non-invasiveness and the lack of contrast agents, radiation exposure or side effects. The technique is also less sophisticated, fast, inexpensive and easily reproducible.

DS usually allows a qualitative assessment of the carotid artery deformity localisation, shape and haemodynamic significance [21, 22].

The main parameters for estimating local haemodynamically significant abnormalities are flow turbulence at a deformation site, acute deformity angulation and before-vs.-after deformation peak flow velocity (PFV) ratio at a maximal angulation site<sup>4</sup> [17, 23, 24]. However, no consensus has been reached on the relative weight of these parameters in estimating local haemodynamically significant carotid deformations. The situation is also exacerbated by the rather subjective nature of the two of three parameters which strongly depend on the method (e.g., application of Doppler angle correction for PFV measurements), ultrasound scanner quality and settings (e.g., in measuring blood flow turbulence).

Therefore, research into additional ultrasound parameters for estimating local haemodynamically significant carotid artery deformities appears of particular relevance.

**Objectives.** A study of the diagnostic value of an additional multiparametric ultrasound parameter for estimating local haemodynamically significant carotid artery deformations.

## METHODS

### Experimental design

In order to achieve the goals, the first phase involved 388 individuals for outpatient multiparametric ultrasound examination of the carotid arteries. If carotid deformities were detected, the deformity coefficient (DC) could be estimated for downstream statistical analyses, in addition to the main parameters.

Two cohorts were selected based on the first phase results. Cohort 1 consisted of patients with no abnormalities in DS. It was taken as the control. Cohort 2 consisted of patients with DS-revealed isolated unilateral ICA deformities at no haemodynamically significant stenosis of ICAs and common carotid arteries (CCAs).

In the second phase, the patients underwent transcranial duplex sonography of middle cerebral arteries (MCAs) for detecting local haemodynamically significant ICA deformities. An >30% PFV asymmetry in MCA was assumed to mark a regional haemodynamically significant deformity. The phase aimed to infer the DC vs. blood flow asymmetry correlation for MCAs.

### Facilities

Patient selection and carotid ultrasound scanning were performed in outpatient facilities at the City Polyclinic of Gelendzhik City Resort during October 2017 — September 2020. Statistical data analyses were carried out at the Department of Diagnostic Radiology of Kuban State Medical University.

### Eligibility criteria

#### Inclusion criteria

The study involved 18-year and older patients with a primary referral for carotid ultrasound by a resident physician, neurologist or cardiologist, in order to rule out a carotid pathology.

#### Non-inclusion criteria

Previous acute cardiovascular events (acute myocardial infarction, stroke, transient ischaemic attack), rhythm disturbances detectable at the time of study, patient refusal to participate.

#### Description of eligibility criteria (diagnostic criteria)

The main eligibility criteria for outpatients (males and females) comprised the values of DC vs. deformity angulation and blood flow asymmetry correlation in MCA.

#### Cohort construction

All patients ( $n = 388$ ) underwent an outpatient multiparametric ultrasound examination of the carotid arteries. If carotid deformities were detected, the DC values were estimated for downstream statistical analyses, in addition to the main parameters.

Two cohorts were selected based on the first phase results. Cohort 1 consisted of patients with no abnormalities in DS. It was taken as a control. Cohort 2 consisted of patients with DS-revealed isolated unilateral ICA deformities at no haemodynamically significant ICA or CCA stenosis.

<sup>4</sup> Kulikov V.P. *Fundamentals of vascular ultrasound*. Moscow: Vidar-M; 2015. 392 pp.

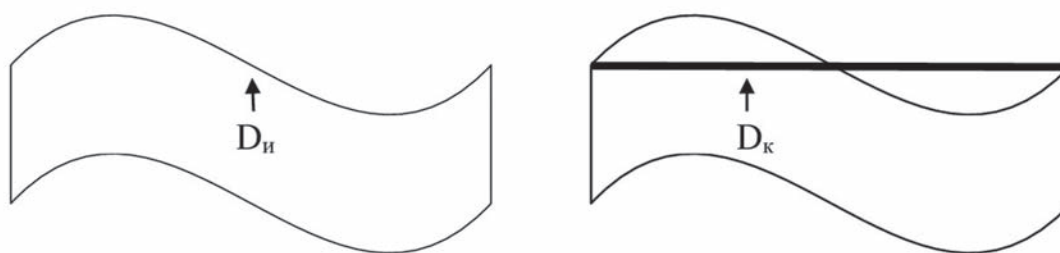


Fig. 1. Deformity coefficient estimation diagram. Note:  $D_u$  — true length of vessel in deformed section,  $D_k$  — shortest beginning-to-end length of deformed section.

The control cohort included 44 patients, and the second cohort 31 patients. In the second phase, the patients had transcranial duplex MCA sonography to detect local haemodynamically significant ICA deformities. The phase aimed to infer the DC vs. blood flow asymmetry correlation for MCAs.

### Research targets

#### Main target

To collect evidence on the DC applicability for determining haemodynamically significant carotid artery deformities. To examine the DC correlation with deformity angulation and blood flow asymmetry in MCA.

#### Complementary targets

No complementary research targets were envisaged.

Table 1. DC for variant angulation, C-shaped curve

| Deformity angulation | Deformity coefficient |
|----------------------|-----------------------|
| 150°                 | 1.03                  |
| 120°                 | 1.15                  |
| 90°                  | 1.41                  |
| 60°                  | 2.00                  |
| 45°                  | 2.60                  |
| 30°                  | 3.85                  |

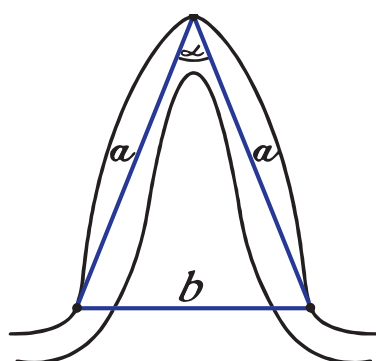


Fig. 2 presents a diagram of the C-shaped vessel curve.

### Methods of target registration

If carotid deformities were detected in DS, the following actions were performed: deformity localisation assessment; deformity shape assessment; deformity angulation measurement; DC value estimation.

DC is the designated additional parameter that we have developed for estimating haemodynamically significant deformities (active application for invention “A method for differential diagnosis of haemodynamic status of carotid arteries”, No. 2021137029 of 14.12.2021). The true length of vessels in a deformed section ( $D_u$ ) is estimated for DC calculation using ultrasound data. This is followed by measuring the shortest beginning-to-end length of the deformed section. The latter defines the assumed length of vessel in its straight course ( $D_k$ ). DC is obtained by dividing  $D_u$  by  $D_k$  (Fig. 1).

Calculation Formula 1:

$$DC = D_u / D_k, \quad (1)$$

where DC is vessel's deformity coefficient,  $D_u$  — true length of vessel in deformed section,  $D_k$  — shortest beginning-to-end length of deformed section.

A mathematical model of C- and S-shaped curves was developed, in order to obtain empirical DC values for different deformity angulations. To simplify the model, the sides formed by a deformation angle were assumed equal in all deformation types. The ratio of the true vs. assumed (straight-course) length of the deformed artery is then independent of the deformed sides length and varies only with angulation.

DC for C-shaped curves was calculated with Formula (2):

DC for S-shaped curves was calculated with Formula (3):

The DC values for variant angulation in C-shaped curves are provided in Table 1.

$$DC = \frac{a+a}{b} = \frac{a+a}{\sqrt{a^2+a^2-2*a*a*cos\alpha}} =$$

$$= \frac{2*a}{\sqrt{2*a^2-2*a^2*cos\alpha}} = \frac{1.41}{\sqrt{1-cos\alpha}}. \quad (2)$$

The DC values for variant angulation in S-shaped curves are provided in Table 2.

$$DC = \frac{a+a+a}{2*\sqrt{a^2+(\frac{a}{2})^2-2*a*a/2*cos\alpha}} =$$

$$= \frac{3*a}{2*\sqrt{5/4*a^2-a^2*cos\alpha}} = \frac{1.5}{\sqrt{1.25-cos\alpha}}. \quad (3)$$

Hence, the empirical DC estimates were obtained as shown above, in which a deformation is considered an acute angulation. This value is >1.41 in C-shaped and >1.34 — in S-shaped curves.

Practical DC values will exceed empirical estimates, since the true length of vessel exceeds the sum of the formed triangle sides.

Transtemporal access was used in transcranial duplex scanning, in order to assess the MCA velocity parameters. Upon MCA detection, PFV was measured in M1 segment. An  $\geq 30\%$  blood flow asymmetry in the right and left MCA was a measure of impaired regional circulation in a deformed ICA.

#### Variables (predictors)

Spearman's correlation coefficient was used to establish statistical significance of the dependency between DC, angulation and MCA blood flow asymmetry for detecting deformed ICAs.

#### Statistical analysis

##### Sample size determination

No prior sample size determination was carried out.

##### Methods of statistical analysis

Descriptive statistics, as well as comparative and qualitative data analyses, were employed for data processing to attain the study objectives. Analysis was performed with the Statistica v.12 software package (StatSoft, Russia).

The Mann—Whitney  $U$ -test was used to establish significance of the inter-cohort differences with non-normally distributed data, since the test has no prerequisite for data normality.

A single ranked series was constructed in ascending order for the values in compared samples.

Table 2. Deformity coefficient for variant angulation, S-shaped curve

| Deformity angulation | Deformity coefficient |
|----------------------|-----------------------|
| 150°                 | 1.03                  |
| 120°                 | 1.13                  |
| 90°                  | 1.34                  |
| 60°                  | 1.73                  |
| 45°                  | 2.04                  |
| 30°                  | 2.42                  |

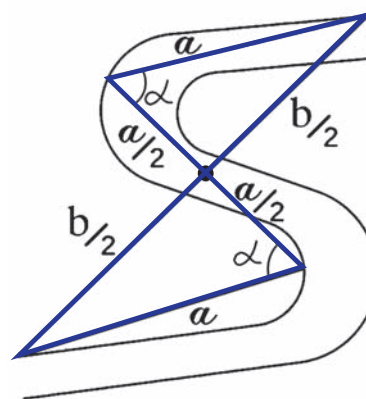


Fig. 3 presents a diagram of the S-shaped vessel curve.

This was followed by the Mann—Whitney criterion calculation with Formula (4):

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x(n_x+1)}{2} - T_x, \quad (4)$$

where  $n_1$  and  $n_2$  are the sizes of samples 1 and 2, respectively;  $T_x = \max\{T_1, T_2\}$ ,  $T_1$  and  $T_2$  are the sum of ranks belonging to samples 1 and 2, respectively.

The empirical Mann—Whitney estimates are further compared vs. thresholds at a significance level  $p$ . An empirical value exceeding threshold denotes a significant difference between samples with error not exceeding  $p$ .

In order to examine the correlation between events described by non-normal data, Spearman's rank correlation coefficient was used as a non-parametric approach.

In doing so, each value compared was assigned an ordinal number (rank) in ascending or descending order. The rank difference ( $d$ ) was then determined for each pair of values. Spearman's coefficient was calculated with Formula (5):

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2-1)}. \quad (5)$$

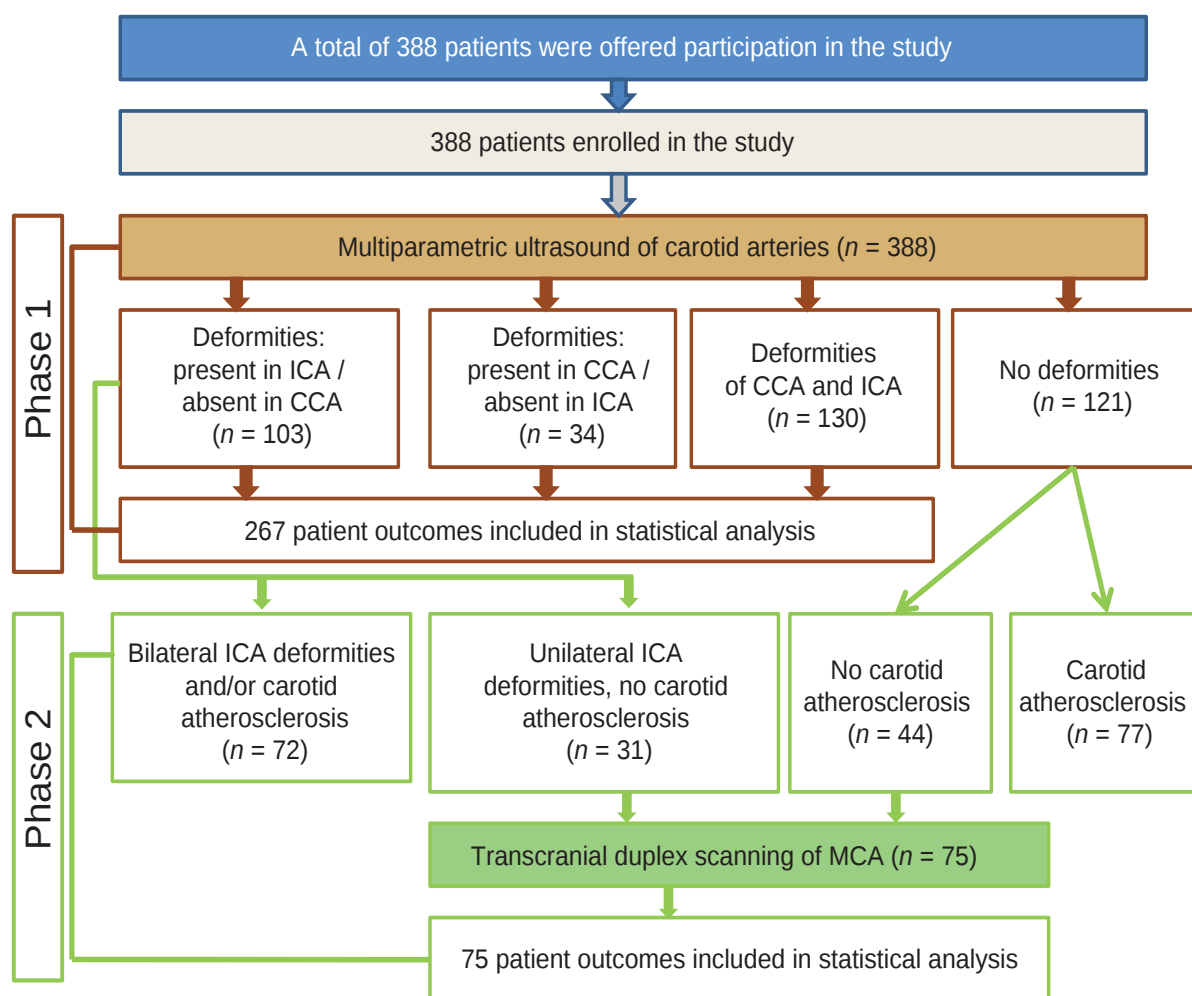


Fig. 4. Study design flowchart. Note: ICA — internal carotid artery, CCA — common carotid artery, CA — carotid artery, MCA — middle cerebral artery/

Spearman's coefficients  $\rho$  were interpreted according to the Chaddock scale.

## RESULTS

### Study sample selection workflow

The study sample selection and design flowchart are detailed in Fig. 4.

### Sample (cohort) description

In the first study phase, 388 patients underwent multiparametric ultrasound of the carotid arteries.

Patient distribution by gender is detailed in Table 3.

The patients distribution by age is detailed in Table 4.

If carotid deformities were detected, the DC values were estimated for downstream statistical analyses, in addition to the main parameters.

Two cohorts were selected based on the first phase results. Cohort 1 consisted of patients with

no abnormalities in DS. It was taken as a control. Cohort 2 consisted of patients with DS-revealed isolated unilateral ICA deformities at no haemodynamically significant ICA or CCA stenosis.

In the second phase, the patients underwent transcranial duplex MCA sonography, in order to detect local haemodynamically significant ICA deformities. An  $>30\%$  PFV asymmetry in MCA was assumed to mark a regional haemodynamically significant deformity. The phase aimed to infer the DC vs. blood flow asymmetry correlation for MCAs.

The control cohort included 44 patients, and the second cohort — 31.

Patient distribution by gender and age in both cohorts is detailed in Table 5.

As Table 5 shows, patient distribution by age and gender does not significantly differ between cohorts.

Table 3. Patients distribution by gender

| Number of individuals | Gender    |           |
|-----------------------|-----------|-----------|
|                       | males     | females   |
| 388 (100%)            | 185 (48%) | 203 (52%) |

Table 4. Patients distribution by age ( $M \pm SD$ )

| Mean age, years   | Mean age, years   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|
|                   | males             | females           |
| 53.63 $\pm$ 12.10 | 52.18 $\pm$ 12.40 | 54.19 $\pm$ 11.70 |

Table 5. Patient distribution by gender (%) and age ( $M \pm SD$ )

| Cohort             | Number of individuals | Age             | Gender   |          |
|--------------------|-----------------------|-----------------|----------|----------|
|                    |                       |                 | males    | females  |
| Cohort 1 (control) | 44                    | 43.0 $\pm$ 11.7 | 23 (52%) | 21 (48%) |
| Cohort 2           | 31                    | 49.0 $\pm$ 15.5 | 16 (52%) | 15 (48%) |

Table 6. Prevalence of carotid deformations

| Number of patients | Deformities: present in ICA / absent in CCA | Deformities: absent in ICA / present in CCA | Deformities of CCA and ICA | No deformities |
|--------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|----------------|
| n = 388            | 103 (26.5%)                                 | 34 (8.8%)                                   | 130 (33.5%)                | 121 (31.2%)    |

Note: CCA — common carotid artery, ICA — internal carotid artery.

## Key findings

In order to achieve the objectives, the first phase enrolled 388 individuals for an outpatient multiparametric ultrasound examination of the carotid arteries.

The prevalence of carotid artery deformations among the patients is shown in Table 6.

The detected deformations were subdivided according to angulation into possessing  $>90^\circ$  (non-acute angulation) and  $<90^\circ$  (acute angulation) angles. The shape categories were C-shaped and S-shaped deformations.

In this study, C-shaped non-acute angulations were established in 200 patients, while S-shaped non-acute angulations — in 99 patients. No acute angulation has been registered for the above deformity types. DC values were estimated in all cases (Table 7).

In this study, C-shaped acute angulations were revealed in 58 patients, while S-shaped acute angulations — in 55. Acute angulation has been registered for the above deformity types. DC values were estimated in all cases (Table 8).

A Spearman correlation analysis was performed for the total relevant patients sample ( $n = 267$ ), in order to obtain primary estimates of the DC applicability and its association with deformity angulation. The results are shown in detail in Table 9.

The Table data suggests clear positive angulation vs. DC correlation at a  $p < 0.01$  significance level. More acute angulation corresponds to higher DC values.

Two cohorts were selected based on the first phase results. Cohort 1 consisted of patients with no abnormalities in multiparametric carotid ultrasound. It was taken as a control. Cohort 2 consisted of patients with isolated unilateral ICA deformities at no haemodynamically significant ICA or CCA stenosis in multiparametric carotid ultrasound.

In the second phase, the patients had transcranial duplex MCA scanning to detect local

Table 7. Deformity coefficient estimates for non-acute angulations

| Deformity type                | DC ( $M \pm SD$ ) |
|-------------------------------|-------------------|
| C-shaped non-acute angulation | 1.24 $\pm$ 0.04   |
| S-shaped non-acute angulation | 1.38 $\pm$ 0.04   |

Table 8. Deformity coefficient estimates for acute angulations

| Deformity type            | DC               |
|---------------------------|------------------|
| C-shaped acute angulation | 1.63 $\pm$ 0.04  |
| S-shaped acute angulation | 1.69 $\pm$ 0.041 |

Table 9. Angulation vs. deformity coefficient values correlation coefficients ( $n = 267$ ,  $p < 0.01$ )

| Parameter          | DC (right) | DC (left) |
|--------------------|------------|-----------|
| Angulation (right) | 0.8336     | 0.3849    |
| Angulation (left)  | 0.3771     | 0.8566    |

haemodynamically significant ICA deformities. An >30% PFV asymmetry in MCA was assumed to mark a regional haemodynamically significant deformity. This phase was aimed at inferring the DC vs. blood flow asymmetry correlation for MCA.

The control cohort included 44 patients, and the second cohort — 31.

The distribution of MCA blood flow asymmetry data in cohorts 1 (Fig. 5) and 2 (Fig. 6) was further examined for normality.

A graphical data analysis revealed close-to-normal distribution, with certain deviations. We employed the Kolmogorov—Smirnov, Lilliefors and Shapiro-Wilk numerical criteria to analyse normality more finely (Figs 7, 8).

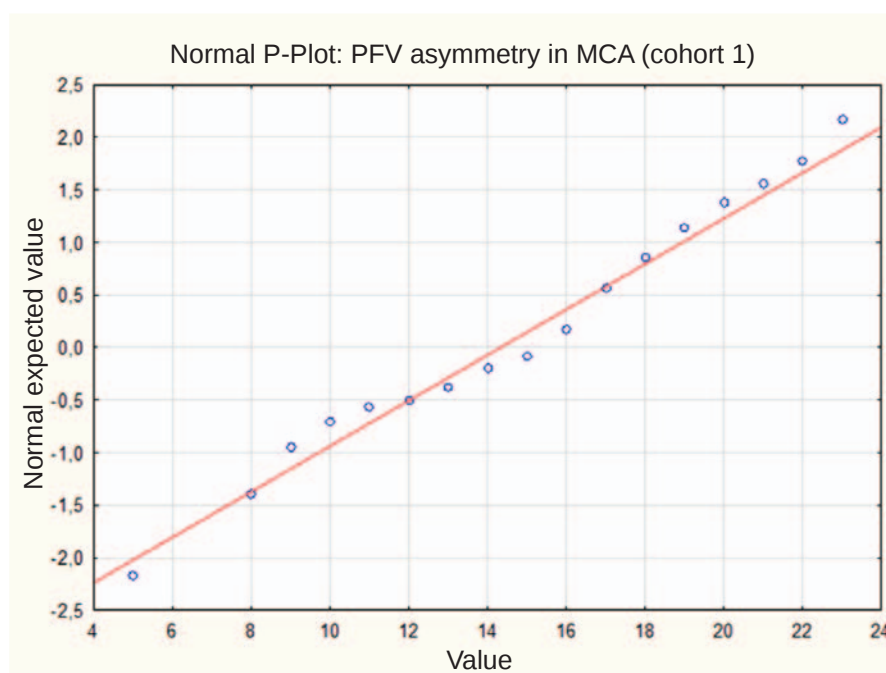


Fig. 5. MCA blood flow asymmetry distribution in cohort 1.

Note: ПСК — peak blood flow velocity, CMA — middle cerebral artery.

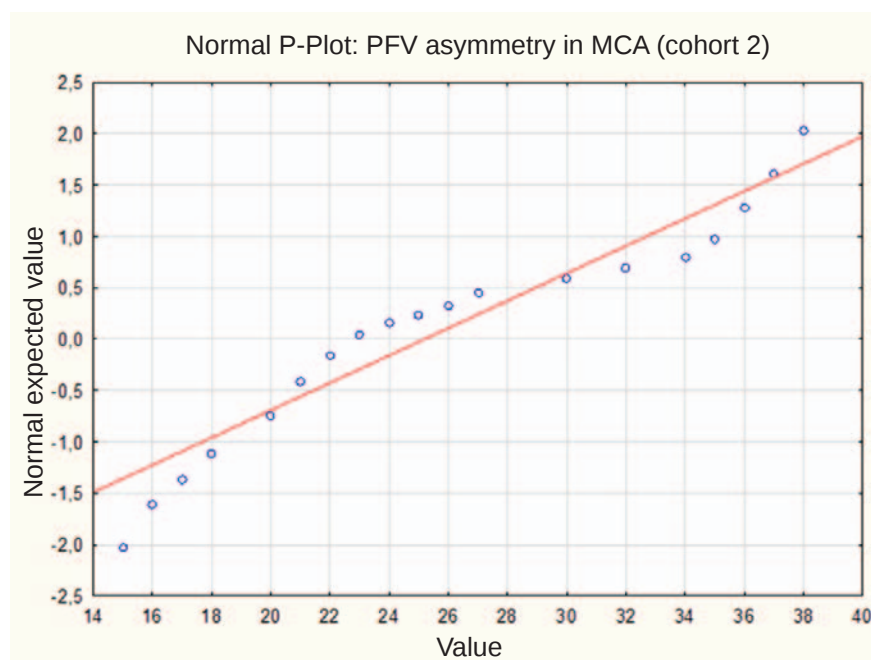


Fig. 6. MCA blood flow asymmetry distribution in cohort 2.

Note: ПСК — peak blood flow velocity, CMA — middle cerebral artery.

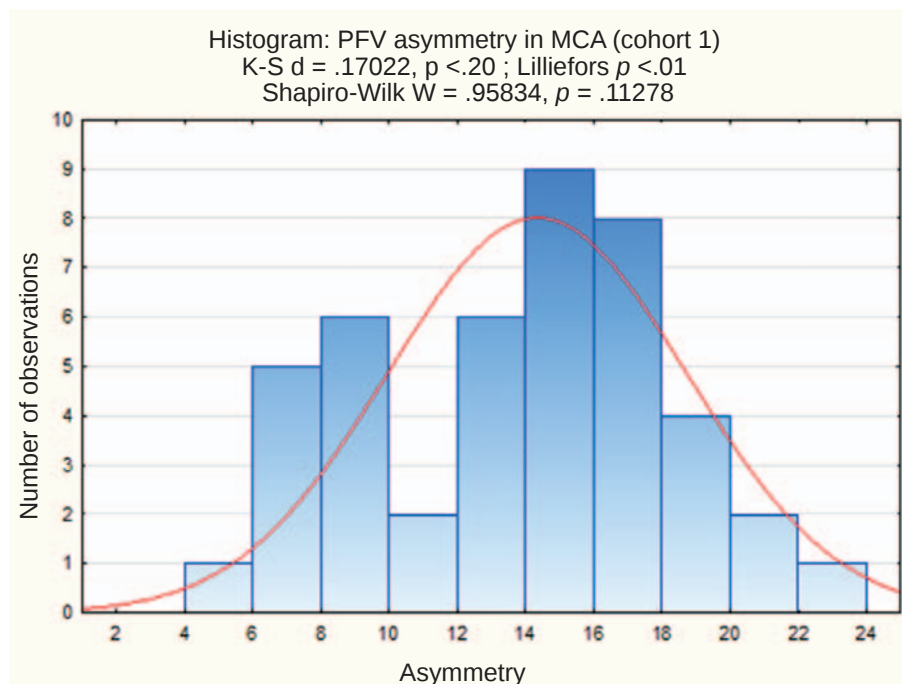


Fig. 7. Blood flow asymmetry histogram in cohort 1.  
Note: ПСК — peak blood flow velocity, CMA — middle cerebral artery.

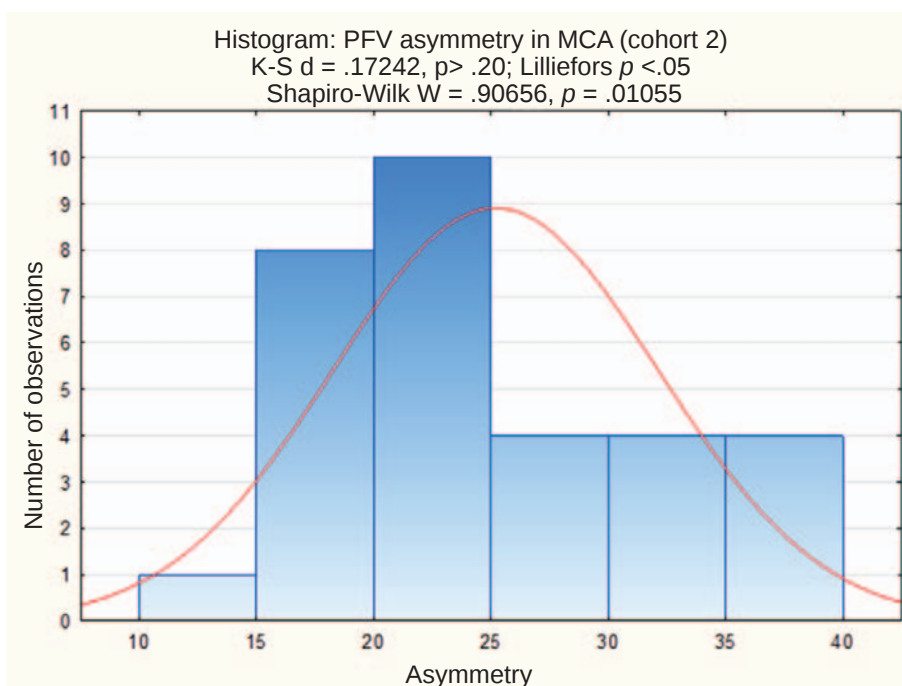


Fig. 8. Blood flow asymmetry histogram in cohort 2.  
Note: ПСК — peak blood flow velocity, CMA — middle cerebral artery.

The normality test results in cohort 1 are equivocal. The Kolmogorov—Smirnov ( $D = 0.1702$ ,  $p < 0.2$ ) and Shapiro-Wilk tests ( $W = 0.958$ ,  $p = 0.113$ ) indicated no significant sample deviation from a normal distribution. Meanwhile, the Lilliefors test significance ( $p < 0.01$ ) implied differences between the samples.

Cohort 2 revealed a similar situation. The Kolmogorov-Smirnov criterion ( $D = 0.172$ ,  $p > 0.2$ ) did not reject the hypothesis of no sample's deviation from normality. At the same time, significant deviations were indicated by the Shapiro—Wilk ( $W = 0.906$ ,  $p = 0.011$ ) and Lilliefors tests ( $p < 0.05$ ).

Table 10. Mann—Whitney test results for middle cerebral artery blood flow asymmetry in cohorts 1 and 2

| Parameter              | Value  |
|------------------------|--------|
| Sum of ranks T1        | 1,089  |
| Sum of ranks T2        | 1,761  |
| U-value                | 99     |
| Significance level $p$ | < 0.01 |

In cohort 1 ( $n_1 = 44$ ), the mean blood flow asymmetry was 14.3%; standard deviation  $S = 4.38$ . In cohort 2 ( $n_2 = 31$ ), the mean blood flow asymmetry was 25.2%; standard deviation  $S = 6.94$ .

In order to incorporate the incomplete fitness to normality in cohorts 1 and 2, the non-parametric Mann—Whitney criterion was employed. The aim was to estimate the significance of inter-cohort MCA blood flow asymmetry differences due to its robustness to non-normal data (Table 10).

The calculation shows significant differences between cohorts 1 and 2 at a  $p < 0.01$  significance level.

The DC vs. MCA blood flow asymmetry was further examined. Spearman's correlation coefficient estimated for the DC vs. blood flow asymmetry was  $\rho = 0.89$ . This indicates a significant positive correlation (higher coefficient values correspond to more asymmetric blood flow) at a  $p < 0.01$  significance level.

### Complementary findings

No complementary findings were obtained.

## DISCUSSION

### Key findings summary

The study suggests that DC is applicable as an additional parameter for the estimation of local haemodynamically significant carotid artery deformities.

### Study limitations

The small sample size does not allow confident extrapolation of the evidence to general population.

### Interpretation of results

Ultrasound is currently the primary method for detecting carotid artery deformities. For suspected carotid steno-occlusive lesions, as well as deformities, examination should commence with DS and further supplemented with MRA or MSCT, if necessary [17–20]. Contrast X-ray angiography is applied only if the above non-invasive methods are contradictory [17]. Despite high informativity, no multicentre randomised trials that would help establish a unified approach to ICA deformity patients

examination and treatment [17] were conducted or are under way (apart from atherosclerotic ICA studies). No consensus has been reached on the criteria or their thresholds to assess the haemodynamic significance of ICA deformities, which renders research into additional assessment parameters a timely requirement.

Any carotid deformation implies lengthening of the artery in a limited space. The elongated section therefore changes its rectilinear course and deforms into various shapes. The assumption behind the development of an additional assessment parameter was the putative mathematical relationship between the deformed and assumed straight-course artery lengths. Our aim was to establish this pattern.

In doing so, a mathematical model of C- and S-shaped deformations was developed. The model was used to obtain empirical DC estimates above which a deformity could be considered an acute angulation. This value is  $>1.41$  in C-shaped and  $>1.34$  — in S-shaped curves.

Many authors believe that the haemodynamic significance of the deformity is mainly associated with the degree of curvature of the carotid arteries [5, 11, 23]. Our study confirms these findings. The DC values significantly correlate both with deformity angulation ( $\rho = 0.85$ ,  $p < 0.01$ ) and blood flow asymmetry in MCA ( $\rho = 0.89$ ,  $p < 0.01$ ).

Most authors believe that the velocity parameters estimated at a maximal angulation site, before and after carotid deformation, provide reliable evidence for assessing haemodynamic significance. However, there are no commonly accepted PFV thresholds at maximal angulation above which a deformation becomes haemodynamically significant. A variety of sources suggests values of 150, 200 or 250 cm/sec. Nor is there a common view of the Doppler angle correction applicability to measuring PFV. Some evidence supports the Doppler correction, while others believe that the high labour intensity and occasional unfeasibility of adequate angle correction render its use unnecessary [17, 24]. Our study generated no results on velocity parameters in deformed arteries, since finding a link between those and DC was inapplicable to its current aim.

The DC parameter developed here (active application for invention “A method for differential diagnosis of haemodynamic status of carotid arteries”, No. 2021137029 of 14.12.2021) can be easily estimated and does not require high-quality CDI. It can be estimated in B-mode, if necessary, or Doppler mode. It does not rely on knowledge of angulation, albeit

incorporating it implicitly. In a dynamic observation, it is easily reproducible and mostly objective.

## CONCLUSION

Thus, the application of the additional parameter developed herein for estimating haemodynamically significant carotid artery deformities is mathematically justified. The DC values clearly correlate positively with vessel angulation at the significance level of  $p < 0.01$ . More acute angulation corresponds to higher DC values.

In analysing the DC relationship with PFV asymmetry in MCA, Spearman's correlation coefficient estimate for the DC vs. blood flow asymmetry was  $\rho = 0.89$ . This indicates a significant positive corre-

lation at a  $p < 0.01$  significance level (higher coefficient values correspond to more asymmetric blood flow).

## COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No expert evaluation of the trial protocol was requested. The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 100 of 25.06.2021. All patients provided a free written informed consent of participation in the study.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## REFERENCES

1. Savina A.A., Leonov S.A., Son I.M., Mihailovalu V., Feiginova S.I., Kudrina V.G. The main trends in primary morbidity of population in the subjects of the Russian Federation in 2008–2017. *Problemi Socialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2019; 27(2): 118–122 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-118-122
2. Savina A.A., Feiginova S.I. Dynamics in incidence of diseases of the circulatory system among adults in the Russian Federation in 2007–2019. *Social aspects of population health*. 2021; 67(1): 1–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1
3. Vaysman D.Sh., Aleksandrova G.A., Leonov S.A., Savina A.A. The Accuracy Of Indicators And The Structure Of Causes Of Death From Diseases Of The Circulatory System In The Russian Federation In International Comparisons. *Current problems of health care and medical statistics*. 2019; 3: 87–102 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10055
4. Klochiagina O.A., Shprakh V.V., Stakhovskaya L.V., Polunina O.S., Polunina E.A. Indicators of stroke morbidity and mortality from stroke in the territories included in the Federal program of caring for patients with stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021; 121(3-2): 22–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro202112103222
5. Benson J.C., Brinjikji W., Messina S.A., Lanzino G., Kallmes D.F. Cervical internal carotid artery tortuosity: A morphologic analysis of patients with acute ischemic stroke. *Interv. Neuroradiol.* 2020; 26(2): 216–221. DOI: 10.1177/1591019919891295
6. Noh S.M., Kang H.G. Clinical significance of the internal carotid artery angle in ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 4618. DOI: 10.1038/s41598-018-37783-1
7. Strecker C., Krafft A.J., Kaufhold L., Hüllebrandt M., Weber S., Ludwig U., Wolkewitz M., Hennemuth A., Hennig J., Harloff A. Carotid geometry is an independent predictor of wall thickness — a 3D cardiovascular magnetic resonance study in patients with high cardiovascular risk. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2020; 22(1): 67. DOI: 10.1186/s12968-020-00657-5
8. Aber A., Howard A., Woods H.B., Jones G., Michaels J. Impact of Carotid Artery Stenosis on Quality of Life: A Systematic Review. *Patient*. 2019; 12(2): 213–222. DOI: 10.1007/s40271-018-0337-1
9. Baradaran H., Demissie S., Himali J.J., Beiser A., Gupta A., Polak J.F., DeCarli C., Seshadri S., Romero J.R. The progression of carotid atherosclerosis and imaging markers of dementia. *Alzheimers. Dement (NY)*. 2020; 6(1): e12015. DOI: 10.1002/trc2.12015
10. Kliš K.M., Krzyżewski R.M., Kwinta B.M., Stachura K., Gąsowski J.J. Tortuosity of the Internal Carotid Artery and Its Clinical Significance in the Development of Aneurysms. *Clin Med.* 2019; 8(2): 237. DOI: 10.3390/jcm8020237
11. Amidzic A., Tiro N. Kinking of Bilateral Internal Carotid Arteries as Cause of Cognitive Dysfunction. *Med. Arch.* 2020; 74(1): 58–60. DOI: 10.5455/medarch.2020.74.58-60
12. Gray V.L., Goldberg A.P., Rogers M.W., Anthony L., Terrin M.L., Guralnik J.M., Blackwelder W.C., Lam D.F.H., Sikdar S., Lal B.K. Asymptomatic carotid stenosis is associated with mobility and cognitive dysfunction and heightens falls in older adults. *J. Vasc. Surg.* 2020; 71(6): 1930–1937. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.09.020
13. Van Rooij J.L.M., Takx R.A.P., Velthuis B.K., Dankbaar J.W., de Jong P.A.; DUST investigators. Coiling of the

- Internal Carotid Artery is Associated with Hypertension in Patients Suspected of Stroke. *Clin. Neuroradiol.* 2021; 31(2): 425–430. DOI: 10.1007/s00062-020-00892-4
14. Elhfnawy A.M., Volkmann J., Schliesser M., Fluri F. Symptomatic vs. Asymptomatic 20–40% Internal Carotid Artery Stenosis: Does the Plaque Size Matter? *Front. Neurol.* 2019; 10: 960. DOI: 10.3389/fneur.2019.00960
  15. Paraskevas K.I., Nicolaides A.N., Kakkos S.K. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study: what have we learned from it? *Ann. Transl Med.* 2020; 8(19): 1271. DOI: 10.21037/atm.2020.02.156
  16. Smith E.E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin. Sci. (Lond).* 2017; 131: 1059–1068. DOI: 10.1042/CS20160607
  17. Kazantsev A.N., Vinogradov R.A., Erofeev A.A., Kravchuk V.N., Zharova A.S., Sorokin A.A., Shmatov D.V., Bagdavadze G.Sh., Korotkikh A.V. The Problem of the Choice of Revascularization in Combined Lesion of the Coronary and Carotid Arteries. Review of Current Recommendations and Article Series. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2022; 11 (1): 147–157 (In Russ., English abstract). DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-147-157
  18. Gorican K., Chochola M., Kocik M., Zak A. Diagnostic criteria for the determination of clinically significant internal carotid artery stenosis using duplex ultrasound. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2020; 164(3): 255–260. DOI: 10.5507/bp.2019.029
  19. Saxena A., Ng E.Y.K., Lim S.T. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomed. Eng. Online.* 2019; 18(1): 66. DOI: 10.1186/s12938-019-0685-7
  20. Brouwers J.J.W.M., Jiang J.F.Y., Feld R.T., van Doorn L.P., van Wissen R.C., van Walderveen M.A.A., Hamming J.F., Schepers A. A New Doppler-Derived Parameter to Quantify Internal Carotid Artery Stenosis: Maximal Systolic Acceleration. *Ann. Vasc. Surg.* 2021; S0890-5096(21)00839-6. DOI: 10.1016/j.avsg.2021.09.056.
  21. Welby J.P., Kim S.T., Carr C.M., Lehman V.T., Rydberg C.H., Wald J.T., Luetmer P.H., Nasr D.M., Brinjikji W. Carotid Artery Tortuosity Is Associated with Connective Tissue Diseases. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019; 40(10): 1738–1743. DOI: 10.3174/ajnr.A6218
  22. Dilba K., van Dam-Nolen D.H.K., Crombag G.A.J.C., van der Kolk A.G., Koudstaal P.J., Nederkoorn P.J., Hendrikse J., Kooi M.E., van der Steen A.F.W., Wentzel J.J., van der Lugt A., Bos D. Dolichoarteriopathies of the extracranial internal carotid artery: The Plaque At RISK study. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28(9): 3133–3138. DOI: 10.1111/ene.14982
  23. Valvano A., Bosso G., Apuzzi V., Mercurio V., Di Simone V., Panicara V., De Luca M., Tomas C., Cammarota F., Cittadini A., Oliviero U. Long-term follow-up in high risk hypertensive patients with carotid dolichoarteriopathies. *Int. Angiol.* 2020; 39(1): 24–28. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04229-9
  24. Sacco S., Totaro R., Baldassarre M., Carolei A. Morphological variations of the internal carotid artery: Prevalence, characteristics and association with cerebrovascular disease. *Int J Angiol.* 2007; 16(2): 59–61. DOI: 10.1055/s-0031-1278249
  25. D'Andrea A., Conte M., Cavallaro M., Scarafile R., Riegler L., Cocchia R., Pezzullo E., Carbone A., Natale F., Santoro G., Caso P., Russo M.G., Bossone E., Calabrò R. Transcranial Doppler ultrasonography: from methodology to major clinical applications. *World J. Cardiol.* 2016; 8(7): 383–400. DOI: 10.4330/wjc.v8.i7.383
  26. Blanco P., Blaivas M. Applications of transcranial color-coded sonography in the emergency department. *J. Ultrasound. Med.* 2017; 36(6): 1251–1266. DOI: 10.7863/ultra.16.04050]

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савина А.А., Леонов С.А., Сон И.М., Михайлова Ю.В., Фейгинова С.И., Кудрина В.Г. Основные тенденции первичной заболеваемости населения в субъектах Российской Федерации в 2008–2017 гг. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2019; 27(2): 118–122. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-118-122
2. Савина А.А., Фейгинова С.И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007–2019 гг. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2021; 67(2): 1–43. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1
3. Вайсман Д.Ш., Александрова Г.А., Леонов С.А., Савина А.А. Достоверность показателей и структуры причин смерти от болезней системы кровообращения в Российской Федерации при международных сопоставлениях. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2019; 3: 87–102. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10055
4. Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Показатели заболеваемости инсультом и смертности от него на территориях, вошедших в Федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Кор-*

- сакова. 2021;121(3-2):22–28. DOI: 10.17116/jnevro202112103222
5. Benson J.C., Brinjikji W., Messina S.A., Lanzino G., Kallmes D.F. Cervical internal carotid artery tortuosity: A morphologic analysis of patients with acute ischemic stroke. *Interv. Neuroradiol.* 2020;26(2):216–221. DOI: 10.1177/1591019919891295
6. Noh S.M., Kang H.G. Clinical significance of the internal carotid artery angle in ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2019;9(1):4618. DOI: 10.1038/s41598-018-37783-1
7. Strecker C., Krafft A.J., Kaufhold L., Hüllebrandt M., Weber S., Ludwig U., Wolkewitz M., Hennemuth A., Hennig J., Harloff A. Carotid geometry is an independent predictor of wall thickness — a 3D cardiovascular magnetic resonance study in patients with high cardiovascular risk. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2020; 22(1): 67. DOI: 10.1186/s12968-020-00657-5
8. Aber A., Howard A., Woods H.B., Jones G., Michaels J. Impact of Carotid Artery Stenosis on Quality of Life: A Systematic Review. *Patient.* 2019; 12(2): 213–222. DOI: 10.1007/s40271-018-0337-1
9. Baradaran H., Demissie S., Himali J.J., Beiser A., Gupta A., Polak J.F., DeCarli C., Seshadri S., Romero J.R. The progression of carotid atherosclerosis and imaging markers of dementia. *Alzheimers. Dement (NY).* 2020; 6(1): e12015. DOI: 10.1002/trc2.12015
10. Kliś K.M., Krzyżewski R.M., Kwinta B.M., Stachura K., Gąsowski J.J. Tortuosity of the Internal Carotid Artery and Its Clinical Significance in the Development of Aneurysms. *Clin Med.* 2019; 8(2): 237. DOI: 10.3390/jcm8020237
11. Amidzic A., Tiro N. Kinking of Bilateral Internal Carotid Arteries as Cause of Cognitive Dysfunction. *Med. Arch.* 2020; 74(1): 58–60. DOI: 10.5455/med-arch.2020.74.58-60
12. Gray V.L., Goldberg A.P., Rogers M.W., Anthony L., Terrin M.L., Guralnik J.M., Blackwelder W.C., Lam D.F.H., Sikdar S., Lal B.K. Asymptomatic carotid stenosis is associated with mobility and cognitive dysfunction and heightens falls in older adults. *J. Vasc. Surg.* 2020; 71(6): 1930–1937. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.09.020
13. Van Rooij J.L.M., Takx R.A.P., Velthuis B.K., Dankbaar J.W., de Jong P.A.; DUST investigators. Coiling of the Internal Carotid Artery is Associated with Hypertension in Patients Suspected of Stroke. *Clin. Neuroradiol.* 2021; 31(2): 425–430. DOI: 10.1007/s00062-020-00892-4
14. Elhfnawy A.M., Volkmann J., Schliesser M., Fluri F. Symptomatic vs. Asymptomatic 20–40% Internal Carotid Artery Stenosis: Does the Plaque Size Matter? *Front. Neurol.* 2019; 10: 960. DOI: 10.3389/fneur.2019.00960
15. Paraskevas K.I., Nicolaides A.N., Kakkos S.K. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study: what have we learned from it? *Ann. Transl. Med.* 2020; 8(19): 1271. DOI: 10.21037/atm.2020.02.156
16. Smith E.E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin. Sci. (Lond).* 2017; 131: 1059–1068. DOI: 10.1042/CS20160607
17. Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Ерофеев А.А., Кравчук В.Н., Жарова А.С., Сорокин А.А., Шматов Д.В., Багдавадзе Г.Ш., Коротких А.В. Проблема выбора метода реваскуляризации при сочетанном поражении коронарных и сонных артерий. Обзор действующих рекомендаций и серии статей. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2022; 11(1): 147–157. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-147-157
18. Gorican K., Chochola M., Kocik M., Zak A. Diagnostic criteria for the determination of clinically significant internal carotid artery stenosis using duplex ultrasound. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2020; 164(3): 255–260. DOI: 10.5507/bp.2019.029
19. Saxena A., Ng E.Y.K., Lim S.T. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomed. Eng. Online.* 2019; 18(1): 66. DOI: 10.1186/s12938-019-0685-7
20. Brouwers J.J.W.M., Jiang J.F.Y., Feld R.T., van Doorn L.P., van Wissen R.C., van Walderveen M.A.A., Hamming J.F., Schepers A.A. New Doppler-Derived Parameter to Quantify Internal Carotid Artery Stenosis: Maximal Systolic Acceleration. *Ann. Vasc. Surg.* 2021; S0890-5096(21)00839-6. DOI: 10.1016/j.avsg.2021.09.056.
21. Welby J.P., Kim S.T., Carr C.M., Lehman V.T., Rydberg C.H., Wald J.T., Luetmer P.H., Nasr D.M., Brinjikji W. Carotid Artery Tortuosity Is Associated with Connective Tissue Diseases. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019; 40(10): 1738–1743. DOI: 10.3174/ajnr.A6218
22. Dilba K., van Dam-Nolen D.H.K., Crombag G.A.J.C., van der Kolk A.G., Koudstaal P.J., Nederkoorn P.J., Hendrikse J., Kooi M.E., van der Steen A.F.W., Wentzel J.J., van der Lugt A., Bos D. Dolichoarteriopathies of the extracranial internal carotid artery: The Plaque At RISK study. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28(9): 3133–3138. DOI: 10.1111/ene.14982
23. Valvano A., Bosso G., Apuzzi V., Mercurio V., Di Simone V., Panicara V., De Luca M., Tomas C., Cammarota F., Cittadini A., Oliviero U. Long-term follow-up in high risk hypertensive patients with carotid dolicoar-

- terioopathies. *Int. Angiol.* 2020; 39(1): 24–28. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04229-9
24. Sacco S., Totaro R., Baldassarre M., Carolei A. Morphological variations of the internal carotid artery: Prevalence, characteristics and association with cerebrovascular disease. *Int. J. Angiol.* 2007; 16(2): 59–61. DOI: 10.1055/s-0031-1278249
25. D'Andrea A., Conte M., Cavallaro M., Scarafile R., Riegler L., Cocchia R., Pezzullo E., Carbone A., Naltale F., Santoro G., Caso P., Russo M.G., Bossone E., Calabrò R. Transcranial Doppler ultrasonography: from methodology to major clinical applications. *World J. Cardiol.* 2016; 8(7): 383–400. DOI: 10.4330/wjc.v8.i7.383
26. Blanco P., Blaivas M. Applications of transcranial color-coded sonography in the emergency department. *J. Ultrasound. Med.* 2017; 36(6): 1251–1266. DOI: 10.7863/ultra.16.04050

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Pomortsev A.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.

Methodology development — methodology and model development.

Visualisation — preparing data for visualisation.

### Baghdasaryan K.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

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

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation and creation 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.

Methodology development — methodology and model development.

Visualisation — preparing data for visualisation.

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Поморцев А. 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.

Разработка методологии — разработка методологии, создание моделей.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

### Багдасарян К. А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

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

Подготовка и редактирование текста — 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.

Разработка методологии — разработка методологии, создание моделей.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

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

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Aleksey V. Pomortsev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

**Karapet A. Baghdasaryan\*** — Postgraduate Student (extramural), Chair of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Kuban State Medical University; Physician (ultrasonic diagnostics), City Polyclinic of Gelendzhik City Resort.

<https://orcid.org/0000-0002-9649-2198>

Contact information: e-mail: kbagdasaryan.83@mail.ru; tel.: +7 (961) 507-97-44;

str. Krasnykh Partizan, 6/2, Krasnodar, 350012, Russia.

**Поморцев Алексей Викторович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

**Багдасарян Карпет Акопович\*** — заочный аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника города-курорта Геленджик» Министерства здравоохранения Краснодарского края

<https://orcid.org/0000-0002-9649-2198>

Контактная информация: e-mail: kbagdasaryan.83@mail.ru; тел.: +7 (961) 507-97-44;

ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия.

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

# РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *VEGFA* rs3025039 В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ф.У. Рамазанова\*, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.М. Азова, А. Исмаилова

Медицинский институт федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»  
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Одной из важнейших проблем современного практического акушерства и гинекологии остается преждевременное завершение беременности, в том числе невынашивание беременности. В связи с тем что нарушение реализации программы гестации на ранних сроках и, соответственно, выкидыши на ранних сроках в 80% обусловлены генетическим сбросом — своего рода природным фильтром, представляет интерес анализ современных представлений о генетических аспектах неразвивающейся беременности.

**Цель исследования** — изучить частоту генотипов по генным полиморфизмам *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *VEGFA* rs3025039 и выявить наличие взаимосвязи данных полиморфных локусов и недостаточности витамина D у пациенток с неразвивающейся беременностью (НБ).

**Методы:** обследовано 178 женщин в возрасте от 18 до 41 года. Основная группа — пациентки с НБ ( $n = 101$ ), которых разделили на I группу ( $n = 58$ , пациентки с первой НБ) и II группу ( $n = 43$ , пациентки с повторными НБ). Контрольная группа ( $n = 77$ ) — женщины с успешно протекающей беременностью (Z34.0), которая впоследствии завершилась срочными родами живым плодом. Генотипирование по полиморфным локусам *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *VEGFA* rs3025039 было произведено у 177 пациенток. Уровень общего 25 (ОН)D в сыворотке крови ( $n = 99$ ) определяли методом масс-спектрометрии. Статистический анализ данных выполнили с помощью пакетов прикладных программ StatSoft® Inc. (2011), Statistica (data analysis software system) version 10 (США).

**Результаты.** Установлено, что частоты генотипов по исследованным локусам среди пациенток с НБ не отличаются от таковых в группе женщин, родивших доношенных здоровых детей ( $p > 0,1$ ). Не обнаружено взаимосвязи НБ в первом триместре и встречаемости вариантов полиморфизмов исследованных генов ( $p > 0,1$ ). Генотип GG гена *VDR* у пациенток с повторными НБ выявляется даже реже, чем в контроле (14,0% против 23,7%; ОШ = 2,29; 95% ДИ 0,738–7,075). Генотип GG по гену *MTR* выявляется вдвое чаще у пациенток с первой НБ по сравнению с контрольной группой, однако различие не достигает статистически значимых величин (8,6% против 4,0%). Генотип TT по изучаемому полиморфизму гена *VEGF* у пациенток с первой НБ встречается даже реже, чем в группе контроля (соответственно 3,5% против 7,9%). Для пациенток с НБ в первом триместре гестации установлена взаимосвязь с наличием дефицита витамина D

и встречаемостью полиморфных вариантов генов *VDR* rs10735810 ( $p = 0,0304$ ) и *MTHFR* rs1801133 ( $p = 0,0180$ ). Для других исследованных генов такая связь отсутствует.

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что генные полиморфизмы *VDR* rs10735810 и *MTHFR* rs1801133 при дефиците витамина D патогенетически ассоциированы с неразвивающейся беременностью.

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, ранние репродуктивные потери, *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *VEGFA* rs3025039, витамин D

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Рамазанова Ф.У., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Азова М.М., Исмаилова А. Роль полиморфных локусов *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394 AND *VEGFA* rs3025039 в патогенезе неразвивающейся беременности: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 46–61. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-46-61>

Поступила 02.02.2022

Принята после доработки 01.04.2022

Опубликована 28.06.2022

## ROLE OF POLYMORPHIC LOCI *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *VEGFA* rs3025039 IN MISSED ABORTION: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

Fatima U. Ramazanova\*, Viktor E. Radzinsky, Marina B. Khamoshina, Madina M. Azova, Annagul Ismailova

Institute of Medicine, RUDN University  
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Premature termination of pregnancy, including miscarriage, remains among the critical problems in modern obstetrics and gynaecology practices. In the context of early gestational failure and the notion that 80% of early miscarriages are triggered by genetic reset — some natural filter — an analysis of current knowledge of the genetic aspects of missed abortion (MA) appears relevant.

**Objectives.** A study of the haplotype frequencies for *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394 and *VEGFA* rs3025039 polymorphic loci and their association with vitamin D deficiency in women with missed abortion.

**Methods.** A total of 178 women aged 18 to 41 years were examined. The main cohort consisted of MA patients ( $n = 101$ ) who were divided between cohort I ( $n = 58$ ; patients with primary MA) and cohort II ( $n = 43$ ; patients with recurrent MA). The control cohort ( $n = 77$ ) consisted of women with a successful pregnancy (Z34.0) entailing a term and live birth. Genotyping of polymorphic loci *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394 and *VEGFA* rs3025039 was performed in 177 patients. Total serum 25(OH) D ( $n = 99$ ) was determined by mass spectrometry. Statistical analysis was carried out using the Statistica v. 10 data analysis software (StatSoft, Russia; TIBCO, USA).

**Results.** No differences were revealed for the frequencies of studied haplotypes between MA women and those who gave birth to healthy full-term newborns ( $p > 0.1$ ). No association was found between first-trimester MA and the presence of polymorphic loci variants ( $p > 0.1$ ). The GG haplotype of gene *VDR* is even less frequent in recurrent MA patients than in control (14.0% vs. 23.7%; OR = 2.29; 95% CI: 0.738–7.075). The GG haplotype of gene *MTR* has a 2-fold higher frequency in primary MA patients compared to control, albeit at no statistical significance (8.6 vs. 4.0%). Haplotype TT of the gene *VEGF* polymorphism occurs even less frequently in primary MA patients than in control (3.5 vs. 7.9%, respectively). Patients with first-trimester MA exhibited an association between vitamin D deficiency and the frequency of polymorphic variants *VDR* rs10735810 ( $p = 0.0304$ ) and *MTHFR* rs1801133 ( $p = 0.0180$ ). The other studied genes did not reveal such an association.

**Conclusion.** The study demonstrates a pathogenetic association of polymorphic variants *VDR* rs10735810 and *MTHFR* rs1801133 with missed abortion and vitamin D deficiency.

**Keywords:** missed abortion, early reproductive loss, *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *VEGFA* rs3025039, vitamin D.

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

**For citation:** Ramazanova F.U., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Azova M.M., Ismailova A. Role of polymorphic loci *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394 AND *VEGFA* rs3025039 in missed abortion: A prospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(3): 46–61. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-46-61>

Received 02.02.2022

Adopted after revision 01.04.2022

Published 28.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

В мире до сих пор не существует единой терминологии выкидыша, что, в свою очередь, сильно отражается на статистической оценке распространенности репродуктивных потерь. Согласно определению ВОЗ, выкидыш — изгнание или извлечение плода (эмбриона) весом менее 500 г, что соответствует приблизительно 22 неделям беременности<sup>1</sup> [1]. В Великобритании предел жизнеспособности законодательно установлен до 24 недель беременности. Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) определяет выкидыш как клиническую потерю беременности на сроке менее 20 недель беременности [2]. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) определяет выкидыш как прерывание беременности до 22 недель беременности [3]. Выкидыш является частым исходом (12–15%) среди клинически диагностированных беременностей. Согласно данным национальных регистров и когортных исследований населения, риск выкидыша в Швеции, Дании и Финляндии составил от 12,9 до 13,5% [4].

Неразвивающаяся беременность (НБ) входит в структуру репродуктивных потерь и занимает

одну из лидирующих позиций в современном акушерстве и гинекологии. В условиях неблагоприятной демографической ситуации в России и больших потерь желанных беременностей НБ как никогда имеет существенное медико-социальное значение. Известно несколько этиологических факторов НБ, к числу которых относятся генетические и хромосомные аномалии эмбриона, нарушение анатомии половых органов, патологические состояния эндометрия, наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром и другие<sup>2</sup> [5].

Распространенность дефицита витамина D является глобальной проблемой общественного здравоохранения для всех людей, особенно для беременных женщин. В зарубежной литературе опубликованы данные обзора, включавшего 13 исследований из семи стран, согласно которым распространенность недостаточности и дефицита 25 (ОН)D колебалась в диапазоне от 39,4 до 76,5%. Наибольшую распространенность дефицита витамина D обнаружили среди женщин Китая (100%), Турции (95,6%), Ирана (89,4%) и Пакистана (89,0%) [6].

Несмотря на то что доказательства существования *VDR* были впервые предоставлены

<sup>1</sup> Clinical guidelines. Miscarriage (spontaneous abortion). Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2021. 52 p.

<sup>2</sup> Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment/ed. Howard J.A. Carp; per. from English ed. V.E. Radzinsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. Part 1, 21 p. Part 3, 61 p.

больше чем полвека назад<sup>3</sup> [7] и с тех пор получен значительный объем данных о структуре и функциях *VDR*, интерес к нему не утихает и в последние годы пристальное внимание ученых и клиницистов привлекают различные аспекты витамина D. *VDR* представляет собой лиганд-зависимый фактор транскрипции, в основном обнаруживаемый в ядрах клеток, и является геномным функциональным медиатором кальцитриола (1,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) [8]. Рецепторы *VDR* и *CYP27B1* (фермент 1 $\alpha$ -гидроксилазы) обнаружены в тканях репродуктивной системы, таких как яичники, эндометрий, гипофиз, гипоталамус и плацента [9]. При связывании витамина D с его рецептором образуется комплекс *VD+VDR*, который, в свою очередь, связывается с комплексом *RXR* (Retinoid X receptor). Образовавшийся гетеродимерный комплекс связывается с элементами ответа витамина D (*VDRE*) в промоторных областях генов, чувствительных к витамину D [10]. В последние годы ген *VDR* является наиболее активно исследуемым геном, картированным на длинном плече 12-й хромосомы (12q13.1) и содержащим 11 экзонов [11]. Ген *VDR* имеет значительное количество полиморфных вариантов, в наше время известны приблизительно 470 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), но наиболее изученными из них являются *FokI* (rs2228570), *BsmI* (rs1544410), *Apal* (rs7975232), *TaqI* (rs731236). Известно, что rs1544410, rs7975232, rs731236 участвуют в регуляции стабильности мРНК *VDR*, причем первые два локуса расположены в интроне 8, а последний — в экзоне 9 [12]. Значимость полиморфизмов гена *VDR* доказана в патогенезе серьезных осложнений беременности, таких как преждевременные роды, преэклампсия, гестационный сахарный диабет [13–17].

Во время беременности необходима фолиевая кислота, так как она играет решающую роль в синтезе ДНК, РНК и метаболизме аминокислот. Однако она в организме неактивна и должна быть преобразована в активную молекулу 5-метилтетрагидрофолат (5-*MTHF*) — важный субстрат активной фолиевой кислоты в печени, участвующий в дальнейшем во многих метаболических реакциях, включая превращение гомоцистеина в метионин, биосинтез глицина из серина и биосинтез молекул — предшественников ДНК [18]. В метаанализе, включавшем 5888 женщин с повторными репродуктивными потерями, отражены статистически значимые данные о полиморфизме гена *MTHFR* 1298AC (rs1801131) с повышенным риском привычного невынашивания беременности (ПНБ) в доминантной (AA vs

AC+CC) ( $p = 0,000$ ; OR = 1,58; 95 % CI 1,25–1,99), и рецессивной (AA+ AC versus CC) ( $p = 0,000$ ; OR = 1,66; 95 % CI 1,25–2,20) моделях. Вместе с тем этот полиморфизм является сильным фактором риска ПНБ только для европейской популяции, но не для населения Восточной Азии [19].

Среди стимуляторов ангиогенеза фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*) имеет первостепенное значение. Он стимулирует пролиферацию, дифференцировку, миграцию и выживаемость эндотелиальных клеток. Генное семейство *VEGF* включает *VEGF-A*, *VEGF-B*, *VEGF-C*, *VEGF-D* и плацентарный фактор роста *PlGF*, которые относятся к супергенному семейству *PDGF* [20].

**Цель исследования** — изучить частоту генотипов по генным полиморфизмам *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *VEGFA* rs3025039 и наличие взаимосвязи данных полиморфных локусов и недостаточности витамина D у пациенток с неразвивающейся беременностью.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

В исследование вошли 178 женщин. Основную группу составили пациентки ( $n = 101$ ) с подтвержденной (НБ). Они были разделены на I группу ( $n = 58$ , пациентки с первой НБ) и II группу ( $n = 43$ , пациентки с повторными НБ, двумя и более). Контрольную группу формировали на амбулаторном этапе из числа беременных женщин на сроке гестации 5–12 недель ( $n = 77$ ), которые при постановке на учет по беременности отвечали критериям включения (Z34.0).

### Условия проведения исследования

Исследование выполнено в период 2017–2020 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт ФГАОУ ВО РУДН), в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 50 им. С.И. Спасокукоцкого филиал Родильный дом» Департамента здравоохранения г. Москвы и государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая боль-

<sup>3</sup> Norman A. W. Vitamin D: *The Calcium Homeostatic Steroid Hormone*. New York: Academic Press, 1979.

ница № 1 им Пирогова филиал Родильный дом» Департамента здравоохранения г. Москвы.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

**Основная группа:** репродуктивный возраст; верифицированная НБ (O02.0, O02.1), русская национальность, информированное добровольное согласие пациентки.

**Контрольная группа:** репродуктивный возраст, забор крови на 25-ОН витамин D в сроке 5–12 недель, срочные роды живым плодом с оценкой по шкале Апгар не ниже 8–9 баллов, русская национальность, информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

#### Критерии невключения

**Основная группа:** соматические заболевания тяжелой и средней степени в стадии декомпенсации, генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические, инфекционные причины НБ, онкологические заболевания, отказ от проведения необходимых лечебно-диагностических мероприятий, прием препаратов или добавок нативного витамина D в течение последних трех месяцев, беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий, аборт в анамнезе.

**Контрольная группа:** соматические заболевания тяжелой и средней степени в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, прием препаратов или добавок нативного витамина D в течение последних трех месяцев.

**Критерии исключения** — отказ от исследования.

### Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Основными критериями соответствия проводимого исследования явились акушерско-гинекологический анамнез, репродуктивный возраст и этническая принадлежность, а в основной группе еще и отсутствие известных причин НБ в анамнезе. Для определения соответствия вышеперечисленным критериям всех пациенток анкетировали, производили выкопировку данных из медицинской документации.

### Подбор участников в группы

В исследовании приняли участие 178 женщин, удовлетворявших критериям включения, которые поступили в urgentный гинекологический стационар (основная группа). В нее вошли пациентки с верифицированной на госпитальном этапе НБ

( $n = 101$ ). Учитывали коды МКБ-10 O02.0 (Погибшее плодное яйцо и непустырный занос) и O02.1 (Несостоявшийся выкидыш. Ранняя гибель плода с задержкой в матке). В свою очередь, основная группа была стратифицирована на I группу, которую составили пациентки с первой НБ ( $n = 58$ ) и II группу ( $n = 43$ ) — пациентки с повторными НБ (двумя и более в анамнезе). В контрольную группу вошли беременные женщины в I триместре гестации ( $n = 77$ ).

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Исследование частоты встречаемости генотипов генов *VDR rs10735810*, *MTHFR rs1801131*, *MTHFR rs1801133*, *MTR rs1805087*, *MTRR rs1801394*, *VEGFA rs3025039* в изучаемой когорте и ее взаимосвязь с НБ в первом триместре гестации, а также выявление ассоциации полиморфизмов генов *VDR rs10735810*, *VEGFA rs3025039*, *MTHFR rs1801131*, *MTHFR rs1801133*, *MTR rs1805087*, *MTRR rs1801394* и недостаточности витамина D у пациенток с НБ.

#### Дополнительные показатели исследования

Дополнительные исходы дизайном исследования не предусмотрены и не выявлялись.

### Методы измерения целевых показателей

Для анализа полиморфизмов генов *VDR rs10735810*, *MTHFR rs1801131*, *MTHFR rs1801133*, *MTR rs1805087*, *MTRR rs1801394*, *VEGFA rs3025039* геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора реагентов «ДНК-ЭКСТРА-1» («Синтол», РФ) в соответствии с протоколом, полученным от производителя. Полученный раствор ДНК хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Генотипирование по изучаемым полиморфным локусам выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов компании «Синтол» (Россия). Уровень общего 25 (ОН)D в сыворотке крови ( $n = 99$ ) определяли методом масс-спектрометрии, адаптированным к клинической практике согласно международным стандартам (DEQAS, NIST) по методике, аттестованной в соответствии с ГОСТ Р 8.563–2009.

### Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для коррекции результатов исследования путем стратификации еще до начала исследования были исключены генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические и инфекционные причины НБ.

## Статистические процедуры

### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Статистические методы

Для создания электронной базы данных и их математической обработки в качестве основного программного обеспечения использовали пакет модулей для обработки данных StatSoft® Inc. (2011), Statistica (dataanalysissoftwaresystem) version 10 (США). Полученные результаты обрабатывали методами математической статистики. Для сравнения двух групп по качественным переменным использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (*U*-тест). Сравнение трех групп по качественным переменным для выявления взаимосвязи нескольких факторов (методы множественных попарных сравнений) проводили на основе непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. Для оценки различия по группам по бинарным и номинальным показателям использовали критерии  $\chi^2$  Пирсона. Для подтверждения статистической однородности или различий дисперсии признаков в сравниваемых группах использовали однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Выборка была сформирована согласно репродуктивному возрасту и этнической принадлежности.

### Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование были включены 178 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили пациентки ( $n = 101$ ) с подтвержденной НБ (УЗИ, ХГЧ) на госпитальном этапе. Они были разделены на I группу ( $n = 58$ , пациентки с первой НБ) и II группу ( $n = 43$ , пациентки с повторными НБ, двумя и более). Контрольную группу составили беременные женщины в I триместре ( $n = 77$ ).

### Основные результаты исследования

При проведении комплексного анализа частот аллелей и генотипов по полиморфным вариантам гена витамина D *VDR rs10735810*, генов обмена фолиевой кислоты *MTHFR rs1801133*, *MTHFR rs1801131*, *MTR rs1801394*, *MTR rs1805087* и гена сосудисто-эндотелиального фактора роста *VEGFA rs3025039* у пациенток с НБ и пациенток контрольной группы нами полу-

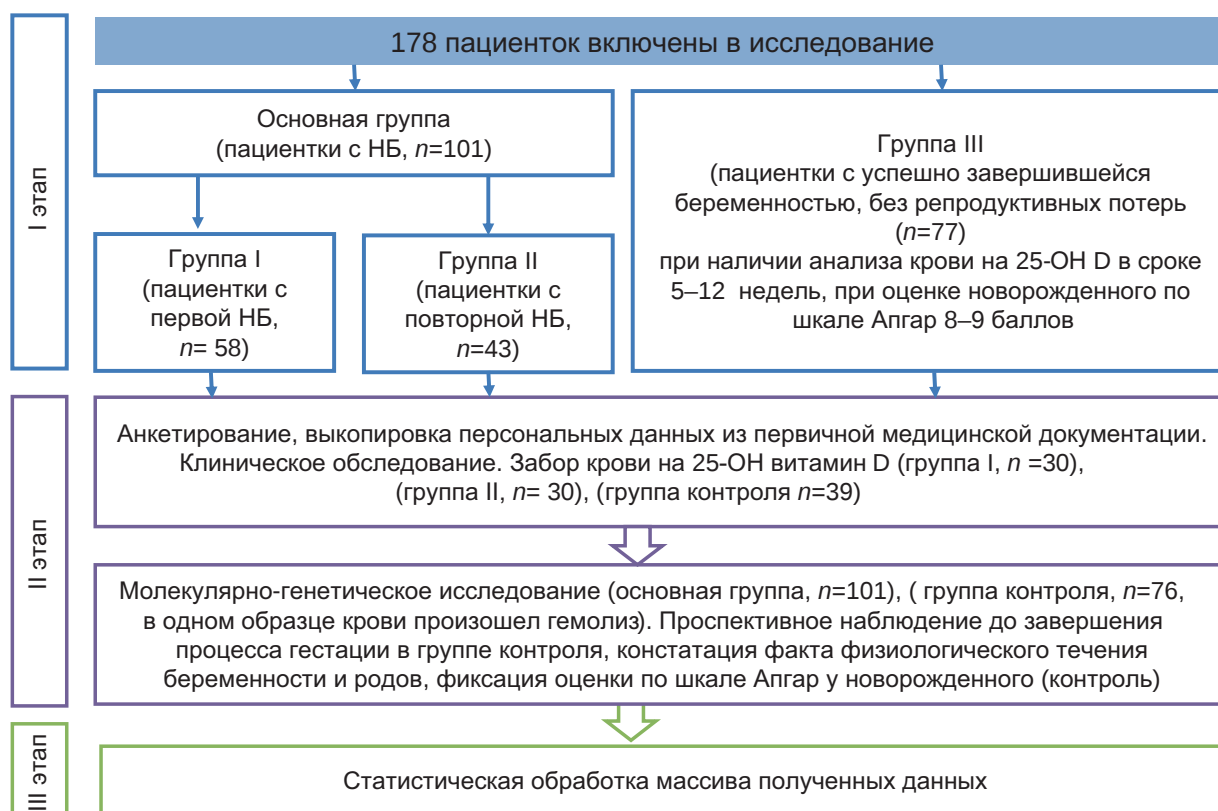


Рис. 1. Блок-схема исследования.

Fig. 1. Study design flowchart.

чены результаты, представленные в таблице 1. Не было обнаружено ассоциации НБ в первом триместре с полиморфизмом гена рецептора витамина D *VDR rs10735810*. В проведенном исследовании не выявлена ассоциация генотипов *CC* и *TT* по полиморфизму *MTHFR rs1801133* (ОШ 1–3 = 1,88, 95 % ДИ 0,514–6,870; ОШ 2–3 = 1,09, 95 % ДИ 0,288–4,127; ОШ 1–2 = 0,58, 95 % ДИ 0,129–2,609) и генотипов *AA* и *CC* по *MTHFR rs1801131* (ОШ 1–3 = 0,58, 95 % ДИ 0,213–1,584; ОШ 2–3 = 1,02, 95 % ДИ 0,325–3,193; ОШ 1–2 = 1,75, 95 % ДИ 0,553–5,559) с НБ. Наибольшие различия между группами наблюдаются по генотипу *TT*, который чаще встречается в группе контроля по сравнению с первой НБ (10,5 % против 6,9%), и по генотипу *CC*, частота которого также выше среди женщин с первой НБ по сравнению с контролем (19,0 % против 13,2 %).

С неразвивающейся беременностью также не ассоциированы генотипы по *MTRR rs1801394* (ОШ 1–3 = 0,65, 95 % ДИ 0,245–1,707; ОШ 2–3 = 1,35, 95 % ДИ 0,477–3,806; ОШ 1–2 = 2,08, 95 % ДИ 0,696–6,232). Вместе с тем следует отметить, что гомозиготы *AA* чаще встречаются среди пациенток с повторной НБ по сравнению с одной НБ (27,9 и 19,0 % соответственно). При анализе данных по локусу *MTR rs1805087* выявлено, что гомозиготный генотип *GG* чаще встречается в группе I по сравнению с контрольной группой (8,6 % против 4,0 %), однако различия статистически значимых величин не достигают. Также отсутствует зависимость частоты НБ от полиморфного варианта гена *VEGF [rs3025039]* (ОШ 1–3 = 2,71, 95 % ДИ 0,522–14,094; ОШ 2–3 = 1,9, 95 % ДИ 0,362–10,000; ОШ 1–2 = 0,7, 95 % ДИ 0,094–5,240). Следует отметить, что генотип *TT* чаще встречался в группе контроля по сравнению с первой НБ (7,9 и 3,5 % соответственно).

По результатам множественных попарных сравнений изучаемых полиморфизмов генов *VDR*, *MTHFR CT*, *MTR*, *MTRR*, *VEGFA* и недостаточности витамина D у женщин с НБ установлено наличие связи полиморфизма гена *VDR* с дефицитом витамина D и тяжелым лабораторным дефицитом (табл. 2,  $p_{1-2} = 0,0304$ ).

В ходе проведенного исследования не обнаружено взаимосвязи между частотой встречаемости генотипов по локусу *MTHFR rs1801131* и риском развития НБ ( $p_{1-2} = 0,7613$ ,  $p_3 = 0,8522$ ), но обнаружена (табл. 3) ассоциация генотипов по *MTHFR rs1801133* с тяжелым дефицитом витамина D ( $p = 0,0180$ ).

#### Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты целью исследования не предусмотрены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Для пациенток с НБ в первом триместре гестации (независимо от паритета потерь) установлена взаимосвязь с наличием дефицита витамина D и спектром встречаемости полиморфизмов генов *VDR* ( $p_{1-2} = 0,0304$ ) и *MTHFR CT* ( $p = 0,0180$ ). Для других исследованных генов такая связь отсутствует [*VEGFA* ( $p = 0,3693$ ); *MTHFR A-C* ( $p = 0,7613$ ), *MTR* ( $p = 0,9575$ ), *MTRR* ( $p = 0,5790$ )].

### Ограничения исследования

Важным ограничением исследования является небольшой размер выборки и, следовательно, небольшая статистическая мощность. Необходимы дальнейшие крупные исследования по данной проблематике, посвященные выявлению роли нарушений метаболизма витамина D и его генетических детерминант при повторных репродуктивных потерях по триместрам гестации.

### Интерпретация результатов исследования

На сегодняшний день опубликованы многочисленные исследования касательно роли витамина D в развитии акушерских осложнений, таких как ПНБ, преждевременные роды, преэклампсия, ГСД, и данные разнятся [21–25]. Однако работ по изучению роли витамина D именно в патогенезе НБ крайне мало [26, 37].

В данном исследовании продемонстрировано отсутствие патогенетической взаимосвязи полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR rs10735810*) и НБ в I триместре гестации. Как видно из таблицы 1, генотип *GG VDR* у пациенток с повторными НБ встречался даже реже в сравнении с контролем (14,0 и 23,7 % соответственно, ОШ 1–3 = 1,14, 95 % ДИ 0,430–3,039; ОШ 2–3 = 2,29, 95 % ДИ 0,738–7,075; ОШ 1–2 = 2,00, 95 % ДИ 0,602–6,642). Полученные результаты отличаются от данных исследования, проведенного среди женщин репродуктивного возраста ( $n = 110$ ), в котором изучена встречаемость полиморфизмов гена *VDR* у пациенток с ПНБ в польской популяции. Образцы ДНК были генотипированы по полиморфизмам *VDR: FokI (rs2228570)*, *BsmI (rs1544410)*, *Apal (rs7975232)* и *TaqI (rs731236)*. Выявлены различия между основной и контрольной группами по локусу *VDR BsmI* (*GG* против *GA* и *AA*, OR = 0,56, 95 % ДИ 0,33–0,97,  $p = 0,036$ ; *GA*, OR = 1,49, 95 % ДИ 1,03–2,17,  $p = 0,035$  соответственно). Тогда как другие полиморфизмы генотипа *VDR* не были статистически значимы у женщин с ПНБ и в случаях репродуктивных

Таблица 1. Встречаемость генотипов и аллелей по полиморфным локусам VDR rs10735810, MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131, MTR rs1801394, MTR rs1805087 и VEGFA rs3025039 в исследуемых группах  
Table 1. Incidence of haplotypes and alleles of polymorphic loci VDR rs10735810, MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131, MTR rs1801394, MTR rs1805087 and VEGFA rs3025039 in study cohorts

| Полиморфный локус | Генотипы и аллели | I группа, (n = 58) |      | II группа, (n = 43) |      | Группа контроля, (n = 76) |      | p                                        |
|-------------------|-------------------|--------------------|------|---------------------|------|---------------------------|------|------------------------------------------|
|                   |                   | абс.               | %    | абс.                | %    | абс.                      | %    |                                          |
| VDR rs10735810    | AA                | 16                 | 27,6 | 16                  | 37,2 | 21                        | 27,6 | $p_{1-3} = 0,9082$                       |
|                   | AG                | 30                 | 51,7 | 21                  | 48,8 | 37                        | 48,7 | $p_{2-3} = 0,3500$                       |
|                   | GG                | 12                 | 20,7 | 6                   | 14,0 | 18                        | 23,7 | $p_{1-2} = 0,4988$                       |
|                   | A                 | 62                 | 53,4 | 53                  | 61,6 | 79                        | 52,0 | $p_{1-3} = 0,8107$                       |
|                   | G                 | 54                 | 46,6 | 33                  | 38,4 | 73                        | 48,0 | $p_{2-3} = 0,1500$<br>$p_{1-2} = 0,2457$ |
| MTHFR rs1801133   | CC                | 31                 | 53,5 | 18                  | 41,9 | 33                        | 43,4 | $p_{1-3} = 0,4753$                       |
|                   | CT                | 23                 | 39,7 | 21                  | 48,8 | 35                        | 46,1 | $p_{2-3} = 0,9504$                       |
|                   | TT                | 4                  | 6,9  | 4                   | 9,3  | 8                         | 10,5 | $p_{1-2} = 0,5113$                       |
|                   | C                 | 85                 | 73,3 | 57                  | 66,3 | 101                       | 66,4 | $p_{1-3} = 0,2294$                       |
|                   | T                 | 31                 | 26,7 | 29                  | 33,7 | 51                        | 33,6 | $p_{2-3} = 0,9789$<br>$p_{1-2} = 0,2819$ |
| MTHFR rs1801131   | AA                | 23                 | 39,7 | 22                  | 52,4 | 36                        | 47,4 | $p_{1-3} = 0,5537$                       |
|                   | AC                | 24                 | 41,4 | 14                  | 33,3 | 30                        | 39,5 | $p_{2-3} = 0,8037$                       |
|                   | CC                | 11                 | 19,0 | 6                   | 14,3 | 10                        | 13,2 | $p_{1-2} = 0,4481$                       |
|                   | A                 | 70                 | 60,3 | 58                  | 69,0 | 102                       | 67,1 | $p_{1-3} = 0,2528$                       |
|                   | C                 | 46                 | 39,7 | 26                  | 31,0 | 50                        | 32,9 | $p_{2-3} = 0,7598$<br>$p_{1-2} = 0,2057$ |
| MTR rs1801394     | AA                | 11                 | 19,0 | 12                  | 27,9 | 17                        | 22,4 | $p_{1-3} = 0,5660$                       |
|                   | AG                | 26                 | 44,8 | 20                  | 46,5 | 38                        | 50,0 | $p_{2-3} = 0,7957$                       |
|                   | GG                | 21                 | 36,2 | 11                  | 25,6 | 21                        | 27,6 | $p_{1-2} = 0,4143$                       |
|                   | A                 | 48                 | 41,4 | 44                  | 51,2 | 72                        | 47,4 | $p_{1-3} = 0,3286$                       |
|                   | G                 | 68                 | 58,6 | 42                  | 48,8 | 80                        | 52,6 | $p_{2-3} = 0,5737$<br>$p_{1-2} = 0,1674$ |
| MTR rs1805087     | AA                | 35                 | 60,3 | 22                  | 51,2 | 48                        | 63,2 | $p_{1-3} = 0,5271$                       |
|                   | AG                | 18                 | 31,0 | 18                  | 41,9 | 25                        | 32,9 | $p_{2-3} = 0,4101$                       |
|                   | GG                | 5                  | 8,6  | 3                   | 7,0  | 3                         | 4,0  | $p_{1-2} = 0,5312$                       |
|                   | A                 | 88                 | 75,9 | 62                  | 72,1 | 121                       | 79,6 | $p_{1-3} = 0,4637$                       |
|                   | G                 | 28                 | 24,1 | 24                  | 27,9 | 31                        | 20,4 | $p_{2-3} = 0,1866$<br>$p_{1-2} = 0,5446$ |
| VEGFA rs3025039   | CC                | 47                 | 81,0 | 33                  | 76,7 | 52                        | 68,4 | $p_{1-3} = 0,2361$                       |
|                   | CT                | 9                  | 15,5 | 8                   | 18,6 | 18                        | 23,7 | $p_{2-3} = 0,6004$                       |
|                   | TT                | 2                  | 3,5  | 2                   | 4,6  | 6                         | 7,9  | $p_{1-2} = 0,8661$                       |
|                   | C                 | 103                | 88,8 | 74                  | 86,0 | 122                       | 80,3 | $p_{1-3} = 0,0594$                       |
|                   | T                 | 13                 | 11,2 | 12                  | 14,0 | 30                        | 19,7 | $p_{2-3} = 0,2609$<br>$p_{1-2} = 0,5578$ |

Примечание:  $p_{1-3}$  — достоверность различий между 1-й и 3-й группами,  $p_{1-2}$  — между 1-й и 2-й группами,  $p_{2-3}$  — между 2-й и 3-й группами.

Примечание:  $p_{1-3}$  — достоверность различий между 1-й и 3-й группами,  $p_{1-2}$  — между 1-й и 2-й группами,  $p_{2-3}$  — между 2-й и 3-й группами.

потерь были аналогичны таковым у пациенток в группе контроля [27].

По полученным данным взаимосвязи между НБ и полиморфизмами гена MTHFR не выявлено, что согласуется с результатами исследования Dilley [28], но не соответствуют работам Ni [29] и Wu [30], в которых при привычном невы-

нашивании беременности изучались полиморфизмы MTHFR1298A > C (rs1801131) и 677C > T (rs1801133) и было обнаружено, что они повышают риск ПНБ.

Также не была выявлена взаимосвязь между генотипами по MTR rs1801394 и НБ, тогда как в исследовании Zhang [31] доказана поло-

Таблица 2. Генотипы по полиморфизму VDR rs10735810 и уровень витамина D  
Table 2. Haplotypes of VDR rs10735810 polymorphism and vitamin D values

| Генотипы                           | Уровень 25 (ОН)D |       |         |       |            |      |                     |      |
|------------------------------------|------------------|-------|---------|-------|------------|------|---------------------|------|
|                                    | Тяжелый дефицит  |       | Дефицит |       | Недостаток |      | Оптимальный уровень |      |
|                                    | абс.             | %     | абс.    | %     | абс.       | %    | абс.                | %    |
| Пациентки с НБ (n = 60)            |                  |       |         |       |            |      |                     |      |
| AA                                 | 9                | 52,9* | 4       | 15,4* | 5          | 38,5 | 1                   | 25,0 |
| AG                                 | 7                | 41,2* | 18      | 69,2* | 5          | 38,5 | 2                   | 50,0 |
| GG                                 | 1                | 5,9*  | 4       | 15,4* | 3          | 23,1 | 1                   | 25,0 |
| Пациентки группы контроля (n = 39) |                  |       |         |       |            |      |                     |      |
| AA                                 | 5                | 62,5  | 4       | 33,3  | 3          | 27,3 | 4                   | 44,4 |
| AG                                 | 3                | 37,5  | 4       | 33,3  | 3          | 27,3 | 3                   | 33,3 |
| GG                                 | 0                | 0,0   | 4       | 33,3  | 5          | 45,5 | 2                   | 22,2 |

Примечание: \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Note: \* differences statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Таблица 3. Генотипы по полиморфизмам MTHFR rs1801133 и MTHFR rs1801131 и уровень витамина D  
Table 3. Haplotypes of MTHFR rs1801133 and MTHFR rs1801131 polymorphisms and vitamin D values

| Генотип                            |    | Уровень 25 (ОН)D |       |         |      |            |      |       |       |
|------------------------------------|----|------------------|-------|---------|------|------------|------|-------|-------|
|                                    |    | Тяжелый дефицит  |       | Дефицит |      | Недостаток |      | Норма |       |
|                                    |    | абс.             | %     | абс.    | %    | абс.       | %    | абс.  | %     |
| Пациентки с НБ (n = 60)            |    |                  |       |         |      |            |      |       |       |
| MTHFR<br>rs1801133                 | CC | 4                | 23,5* | 14      | 53,8 | 5          | 38,5 | 4     | 100,0 |
|                                    | CT | 10               | 58,8* | 11      | 42,3 | 6          | 46,2 | 0     | 0,0   |
|                                    | TT | 3                | 17,6* | 1       | 3,8  | 2          | 15,4 | 0     | 0,0   |
| Пациентки группы контроля (n = 39) |    |                  |       |         |      |            |      |       |       |
| MTHFR<br>rs1801133                 | CC | 2                | 25,0  | 5       | 41,7 | 5          | 45,5 | 6     | 66,7  |
|                                    | CT | 5                | 62,5  | 5       | 41,7 | 6          | 54,5 | 3     | 33,3  |
|                                    | TT | 1                | 12,5  | 2       | 16,7 | 0          | 0,0  | 0     | 0,0   |
| Пациентки с НБ (n = 60)            |    |                  |       |         |      |            |      |       |       |
| MTHFR<br>rs1801131                 | AA | 7                | 41,2  | 11      | 44,0 | 7          | 53,8 | 1     | 25,0  |
|                                    | AC | 6                | 35,3  | 12      | 48,0 | 4          | 30,8 | 2     | 50,0  |
|                                    | CC | 4                | 23,5  | 2       | 8,0  | 2          | 15,4 | 1     | 25,0  |
| Пациентки группы контроля (n = 39) |    |                  |       |         |      |            |      |       |       |
| MTHFR<br>rs1801131                 | AA | 4                | 50,0  | 6       | 50,0 | 3          | 27,3 | 3     | 33,3  |
|                                    | AC | 3                | 37,5  | 4       | 33,3 | 5          | 45,5 | 5     | 55,6  |
|                                    | CC | 1                | 12,5  | 2       | 16,7 | 3          | 27,3 | 1     | 11,1  |

Примечание: \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Note: \* differences statistically significant ( $p < 0.05$ ).

жительная корреляция между данным локусом и невынашиванием беременности (OR = 1,38, 95% CI = 1,10–1,73,  $p = 0,006$ ).

По частоте встречаемости генотипов по MTR rs1805087 также не было различий между пациентками с НБ и группой контроля ( $p > 0,05$ ), однако согласно данным Kwop доказана роль генотипа MTR rs1805087 GG ( $p = 0,031$ ) с исходом гестации в виде преждевременных родов [32].

В ходе комплексного анализа не выявлены различия по встречаемости генотипов по VEGF rs3025039 в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ). Полученные данные сопоставимы с результатами исследования Ahmed [33], в котором достоверных различий в распределении генотипов и аллелей полиморфизма VEGFA rs3025039 у 100 женщин с идиопатическим невынашиванием беременности по сравнению с контролем не выявлено.

Однако в исследовании Li [34] доказано что генотипы *VEGF* rs3025039 играют значимую роль в развитии ПНБ ( $\chi^2 = 9,7256$ ,  $p = 0,0018$ , ОШ = 1,6492, 95 % ДИ = 1,2023–2,2622).

К настоящему времени известны несколько исследований [3, 35], в которых изучалось влияние полиморфизмов гена *VDR* на сывороточный уровень витамина D, однако до сих пор мало что известно о корреляции между полиморфизмами *VDR* и репродуктивными потерями. В результате множественных попарных сравнений полиморфизмов генов *VDR*, *MTHFR* AC, *MTHFR* CT, *MTR*, *MTRR*, *VEGFA* и недостаточности витамина D у женщин с НБ в представленном исследовании установлено, что для пациенток с НБ в первом триместре гестации (независимо от паритета потерь) существует ассоциация между дефицитом витамина D и полиморфизмами генов *VDR* ( $p_{1-2} = 0,0304$ ) и *MTHFR* rs1801133 ( $p = 0,0180$ ). Для других исследованных генов такая связь отсутствует [*VEGFA* ( $p = 0,3693$ ); *MTHFR* rs1801131 ( $p = 0,7613$ ), *MTR* ( $p = 0,9575$ ), *MTRR* ( $p = 0,5790$ )]. В исследовании Ding-Yuan [36] не было обнаружено статистически значимой корреляции между пятью полиморфизмами гена *VDR* (rs7975232, rs1544410, rs2189480, rs2228570 и rs2239179) и репродуктивными потерями, хоть и была выявлена разница между уровнем витамина D и повторными выкидышами (ОШ 4,282, 95 % ДИ 1,789–10,253,  $p = 0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования показали отсутствие взаимосвязи между НБ в первом триместре и полиморфными локусами *VDR* rs10735810, *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *VEGFA* rs3025039. Однако при дальнейшем изучении сывороточного уровня витамина D и генотипов по указанным полиморфизмам выявлены статистически значимые отличия в случае локусов *MTHFR*

rs1801133 и *VDR* rs10735810 ( $p < 0,05$ ). Противоречивость результатов при анализе литературных данных может быть обусловлена как этническими особенностями когорт исследований, так и объемами исследованных выборок. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования. Перспективными по данной проблематике следует считать исследования, посвященные выявлению роли нарушений метаболизма витамина D и его генетических детерминант при повторных репродуктивных потерях по триместрам гестации, а также при других акушерских осложнениях и заболеваниях новорожденных.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Медицинский институт (ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия), протокол № 27 от 21.12.2017 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Committee for Ethics of the Institute of Medicine, RUDN University (Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia), Minutes No. 27 of 21.12.2017. All patients enrolled provided a written informed consent of participation in the study.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской помощи при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podesek M., Stephenson M.D., Fisher J., Brosens J.J., Brewin J., Ramhorst R., Lucas E.S., McCoy R.C., Anderson R., Daher S., Regan L., Al-Memar M., Bourne T., MacIntyre D.A., Rai R., Christiansen O.B., Sugiura-Ogasawara M., Odendaal J., Devall A.J., Bennett P.R., Petrou S., Coomarasamy A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021; 397(10285): 1658–1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6
2. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S., Nelen W., Peramo B., Quenby S., Vermeulen N., Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod. Open*. 2018; 2018(2): hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004
3. Ghosh J., Papadopoulou A., Devall A.J., Jeffery H.C., Beeson L.E., Do V., Price M.J., Tobias A., Tunçalp Ö., Lavelanet A., Gülmezoglu A.M., Coomarasamy A., Gallos I.D. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database. Syst. Rev*. 2021; 6(6): CD012602. DOI: 10.1002/14651858.CD012602.pub2
4. Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N.H., Weinberg C.R., Håberg S.E. Role of maternal age and

- pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019; 364: 1869. DOI: 10.1136/bmj.1869
5. Popravka E.S., Dyatlova A.S., Lin'kova N.S., Krylova Y.S., Polyakova V.O., Kvetnoi I.M. Role of LIF Cytokine and CD34 Angiogenesis Marker in Non-Developing Pregnancy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 163(6): 772–776. DOI: 10.1007/s10517-017-3900-1
  6. van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A., Murray E., Worsley A., Daly R.M. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018; 10(5): 640. DOI: 10.3390/nu10050640
  7. Daryanto B., Purnomo B.B., Gunawan A., Mayasari E.D., Kusumaningrum A.G., Tamara F., Hutama S.A., Fajar J. The association between vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of nephrolithiasis: A meta-analysis. *Meta Gene*. 2020; 23: 100628. DOI: 10.1016/j.mgene.2019.100628
  8. Isbilen, E., Ulus, H., Karaer, K., Kul, S., Yaman, D.M., Tepe, N.B., Kanbur, H.C., Tarakcioglu, M., Ozyurt, A.B. VDR gene polymorphisms as a significant factor in unexplained infertility. *Gene Reports*. 2020; 21: 100962. DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100962
  9. Рамазанова Ф.У., Хамошина М.Б., Гигани О.О., Туплова М.С. Витамин D и его рецепторы в патогенезе акушерских осложнений: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020; 3(29): 75–80. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13011
  10. Taymans S.E., Pack S., Pak E., Orban Z., Barsony J., Zhuang Z., Stratakis C.A. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14(7): 1163–1166. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1163
  11. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004; 338(2): 143–156. DOI: 10.1016/j.gene.2004.05.014
  12. Rosenfeld T., Salem H., Altarescu G., Grisaru-Granovsky S., Tevet A., Birk R. Maternal-fetal vitamin D receptor polymorphisms significantly associated with preterm birth. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 296(2): 215–222. DOI: 10.1007/s00404-017-4412-y
  13. Javorski N., Lima C.A.D., Silva L.V.C., Crovella S., de Azêvedo Silva J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018; 642: 58–63. DOI: 10.1016/j.gene.2017.10.087
  14. Rezavand N., Tabarok S., Rahimi Z., Vaisi-Raygani A., Mohammadi E., Rahimi Z. The effect of VDR gene polymorphisms and vitamin D level on blood pressure, risk of preeclampsia, gestational age, and body mass index. *J. Cell Biochem.* 2019; 120(4): 6441–6448. DOI: 10.1002/jcb.27934
  15. Farajian-Mashhadi F., Eskandari F., Rezaei M., Eskandari F., Najafi D., Teimoori B., Moradi-Sharb-abak M., Salimi S. The possible role of maternal and placental vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes in pathogenesis of preeclampsia. *Clin. Exp. Hypertens.* 2020; 42(2): 171–176. DOI: 10.1080/10641963.2019.1601203
  16. Siqueira T.W., Araujo Júnior E., Mattar R., Daher S. Assessment of Polymorphism of the VDR Gene and Serum Vitamin D Values in Gestational Diabetes Mellitus. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2019; 41(7): 425–431. DOI: 10.1055/s-0039-1693678
  17. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 253: 312–319. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012
  18. Mehta P., Vishvkarma R., Singh K., Rajender S. MTHFR 1298A>C Substitution is a Strong Candidate for Analysis in Recurrent Pregnancy Loss: Evidence from 14,289 Subjects. *Reprod. Sci.* 2022; 29(4): 1039–1053. DOI: 10.1007/s43032-021-00530-5
  19. Guo X., Yi H., Li T.C., Wang Y., Wang H., Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules*. 2021; 11(2): 253. DOI: 10.3390/biom11020253
  20. Liu D.Y., Li R.Y., Fu L.J., Adu-Gyamfi E.A., Yang Y., Xu Y., Zhao L.T., Zhang T.F., Bao H.Q., Xu X.O., Gao X.H., Yang X.N., Ding Y.B. SNP rs12794714 of CYP2R1 is associated with serum vitamin D levels and recurrent spontaneous abortion (RSA): a case-control study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021; 304(1): 179–190. DOI: 10.1007/s00404-021-06004-y
  21. Wang S., Xin X., Luo W., Mo M., Si S., Shao B., Shen Y., Cheng H., Yu Y. Association of vitamin D and gene variants in the vitamin D metabolic pathway with preterm birth. *Nutrition*. 2021; 89: 111349. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111349
  22. Magiełda-Stola J., Kurzawińska G., Ożarowski M., Karpiński T.M., Drews K., Seremak-Mrozikiewicz A. The Significance of VDR Genetic Polymorphisms in the Etiology of Preeclampsia in Pregnant Polish Women. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(9): 1698. DOI: 10.3390/diagnostics11091698
  23. Liu J., Dai Q., Li W., Guo Y., Dai A., Wang Y., Deng M., Tang Z., She L., Chen X., Yang M. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with gestational diabetes mellitus—a case control study in Wuhan, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(1): 142. DOI: 10.1186/s12884-021-03621-y
  24. Zhou Q., Wen S., Liu M., Zhang S., Jin X., Liu A. Association between Gene Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 18(1): 205. DOI: 10.3390/ijerph18010205
  25. Siqueira T.W., Araujo Júnior E., Mattar R., Daher S. Assessment of Polymorphism of the VDR Gene and Serum Vitamin D Values in Gestational Diabetes Mel-

- litus. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2019; 41(7): 425–431. DOI: 10.1055/s-0039-1693678
26. Radzinsky V.E., Ramazanov F.U., Khamoshina M.B., Azova M.M., Orazov M.R., Orazmuradov A.A. Vitamin D insufficiency as a risk factor for reproductive losses in miscarriage. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37(sup1): 8–12. DOI: 10.1080/09513590.2021.2006451
27. Wolski H., Kurzawińska G., Ożarowski M., Mrozikiewicz A.E., Drews K., Karpiński T.M., Bogacz A., Seremak-Mrozikiewicz A. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes in the etiology of recurrent miscarriages. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 4646. DOI: 10.1038/s41598-021-84317-3
28. Dille A., Benito C., Hooper W.C., Austin H., Miller C., El-Jamil M., Cottrell S., Benson J., Evatt B.L., Patterson-Barnett A., Eller D., Philipp C. Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 11(3): 176–182. DOI: 10.1080/jmf.11.3.176.182
29. Ni W., Li H., Wu A., Zhang P., Yang H., Yang X., Huang X., Jiang L. Lack of association between genetic polymorphisms in three folate-related enzyme genes and male infertility in the Chinese population. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32(3): 369–374. DOI: 10.1007/s10815-014-0423-9
30. Wu X., Yang K., Tang X., Sa Y., Zhou R., Liu J., Luo Y., Tang W. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32(5): 797–805. DOI: 10.1007/s10815-014-0408-8
31. Zhang Y., Zhan W., Du Q., Wu L., Ding H., Liu F., Yin A. Variants c.677 C>T, c.1298A>C in MTHFR, and c.66A>G in MTRR Affect the Occurrence of Recurrent Pregnancy Loss in Chinese Women. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2020; 24(11): 717–722. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0106
32. Kwon B.N., Lee N.R., Kim H.J., Kang Y.D., Kim J.S., Park J.W., Jin H.J. Folate metabolizing gene polymorphisms and genetic vulnerability to preterm birth in Korean women. *Genes Genomics.* 2021; 43(8): 937–945. DOI: 10.1007/s13258-021-01082-3
33. Ahmed A.A.M., Azova M.M. Association of VEGFA, factor V and prothrombin gene polymorphisms with early pregnancy loss. *Research Results in Biomedicine.* 2021; 7(2): 111–116. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-1
34. Li L., Donghong L., Shuguang W., Hongbo Z., Jing Z., Shengbin L. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene associated with recurrent spontaneous miscarriage. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26(7): 686–690. DOI: 10.3109/14767058.2012.746305
35. Rahmadhani R., Zaharan N.L., Mohamed Z., Moy F.M., Jalaludin M.Y. The associations between VDR BsmI polymorphisms and risk of vitamin D deficiency, obesity and insulin resistance in adolescents residing in a tropical country. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0178695. DOI: 10.1371/journal.pone.0178695
36. Liu D.Y., Li R.Y., Fu L.J., Adu-Gyamfi E.A., Yang Y., Xu Y., Zhao L.T., Zhang T.F., Bao H.Q., Xu X.O., Gao X.H., Yang X.N., Ding Y.B. SNP rs12794714 of CYP2R1 is associated with serum vitamin D levels and recurrent spontaneous abortion (RSA): a case-control study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021; 304(1): 179–190. DOI: 10.1007/s00404-021-06004-y
37. Енькова Е.В., Атякшин Д.А., Гайская О.В., Хоперская О.В. Оценка популяции тучных клеток децидуальной ткани и статуса витамина D у женщин с неразвивающейся беременностью в эмбриональном периоде. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018; 25 (3): 21–27. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16141

## REFERENCES

1. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podesek M., Stephenson M.D., Fisher J., Brosens J.J., Brewin J., Ramhorst R., Lucas E.S., McCoy R.C., Anderson R., Daher S., Regan L., Al-Memar M., Bourne T., MacIntyre D.A., Rai R., Christiansen O.B., Sugiyara-Ogasawara M., Odendaal J., Devall A.J., Bennett P.R., Petrou S., Coomarasamy A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021; 397(10285): 1658–1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6
2. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Mideldorp S., Nelen W., Peramo B., Quenby S., Vermeulen N., Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod. Open.* 2018; 2018(2): hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004
3. Ghosh J., Papadopoulou A., Devall A.J., Jeffery H.C., Beeson L.E., Do V., Price M.J., Tobias A., Tunçalp Ö., Lavelanet A., Gülmezoglu A.M., Coomarasamy A., Gallos I.D. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2021; 6(6): CD012602. DOI: 10.1002/14651858.CD012602.pub2
4. Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N.H., Weinberg C.R., Håberg S.E. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019; 364: l869. DOI: 10.1136/bmj.l869
5. Popravka E.S., Dyatlova A.S., Lin'kova N.S., Krylova Y.S., Polyakova V.O., Kvetnoi I.M. Role of LIF Cytokine and CD34 Angiogenesis Marker in Non-Developing Pregnancy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 163(6): 772–776. DOI: 10.1007/s10517-017-3900-1
6. van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A., Murray E., Worsley A., Daly R.M. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients.* 2018; 10(5): 640. DOI: 10.3390/nu10050640

7. Daryanto B., Purnomo B.B., Gunawan A., Mayasari E.D., Kusumaningrum A.G., Tamara F., Utama S.A., Fajar J. The association between vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of nephrolithiasis: A meta-analysis. *Meta Gene*. 2020; 23: 100628. DOI: 10.1016/j.mgene.2019.100628
8. Isbilen, E., Ulus, H., Karaer, K., Kul, S., Yaman, D.M., Tepe, N.B., Kanbur, H.C., Tarakcioglu, M., Ozyurt, A.B. VDR gene polymorphisms as a significant factor in unexplained infertility. *Gene Reports*. 2020; 21: 100962. DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100962
9. Ramazanov F.U., Khamoshina M.B., Gigani O.O., Tulupova M.S. Vitamin D and its receptors in the pathogenesis of obstetric complications: a modern view of the problem. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020; 8 (3): 75–80 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13011
10. Taymans S.E., Pack S., Pak E., Orban Z., Barsony J., Zhuang Z., Stratakis C.A. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14(7): 1163–1166. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1163
11. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004; 338(2): 143–156. DOI: 10.1016/j.gene.2004.05.014
12. Rosenfeld T., Salem H., Altarescu G., Grisaru-Granovsky S., Tevet A., Birk R. Maternal-fetal vitamin D receptor polymorphisms significantly associated with preterm birth. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 296(2): 215–222. DOI: 10.1007/s00404-017-4412-y
13. Javorski N., Lima C.A.D., Silva L.V.C., Crovella S., de Azêvedo Silva J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018; 642: 58–63. DOI: 10.1016/j.gene.2017.10.087
14. Rezavand N., Tabarok S., Rahimi Z., Vaisi-Raygani A., Mohammadi E., Rahimi Z. The effect of VDR gene polymorphisms and vitamin D level on blood pressure, risk of preeclampsia, gestational age, and body mass index. *J. Cell Biochem.* 2019; 120(4): 6441–6448. DOI: 10.1002/jcb.27934
15. Farajian-Mashhadi F., Eskandari F., Rezaei M., Eskandari F., Najafi D., Teimoori B., Moradi-Sharbabak M., Salimi S. The possible role of maternal and placental vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes in pathogenesis of preeclampsia. *Clin. Exp. Hypertens.* 2020; 42(2): 171–176. DOI: 10.1080/10641963.2019.1601203
16. Siqueira T.W., Araujo Júnior E., Mattar R., Daher S. Assessment of Polymorphism of the VDR Gene and Serum Vitamin D Values in Gestational Diabetes Mellitus. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2019; 41(7): 425–431. DOI: 10.1055/s-0039-1693678
17. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 253: 312–319. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012
18. Mehta P., Vishvkarma R., Singh K., Rajender S. MTHFR 1298A>C Substitution is a Strong Candidate for Analysis in Recurrent Pregnancy Loss: Evidence from 14,289 Subjects. *Reprod. Sci.* 2022; 29(4): 1039–1053. DOI: 10.1007/s43032-021-00530-5
19. Guo X., Yi H., Li T.C., Wang Y., Wang H., Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules*. 2021; 11(2): 253. DOI: 10.3390/biom11020253
20. Liu D.Y., Li R.Y., Fu L.J., Adu-Gyamfi E.A., Yang Y., Xu Y., Zhao L.T., Zhang T.F., Bao H.Q., Xu X.O., Gao X.H., Yang X.N., Ding Y.B. SNP rs12794714 of CYP2R1 is associated with serum vitamin D levels and recurrent spontaneous abortion (RSA): a case-control study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021; 304(1): 179–190. DOI: 10.1007/s00404-021-06004-y
21. Wang S., Xin X., Luo W., Mo M., Si S., Shao B., Shen Y., Cheng H., Yu Y. Association of vitamin D and gene variants in the vitamin D metabolic pathway with preterm birth. *Nutrition*. 2021; 89: 111349. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111349
22. Magiełda-Stola J., Kurzawińska G., Ożarowski M., Karpiński T.M., Drews K., Seremak-Mrozikiewicz A. The Significance of VDR Genetic Polymorphisms in the Etiology of Preeclampsia in Pregnant Polish Women. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(9): 1698. DOI: 10.3390/diagnostics11091698
23. Liu J., Dai Q., Li W., Guo Y., Dai A., Wang Y., Deng M., Tang Z., She L., Chen X., Yang M. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with gestational diabetes mellitus—a case control study in Wuhan, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(1): 142. DOI: 10.1186/s12884-021-03621-y
24. Zhou Q., Wen S., Liu M., Zhang S., Jin X., Liu A. Association between Gene Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 18(1): 205. DOI: 10.3390/ijerph18010205
25. Siqueira T.W., Araujo Júnior E., Mattar R., Daher S. Assessment of Polymorphism of the VDR Gene and Serum Vitamin D Values in Gestational Diabetes Mellitus. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2019; 41(7): 425–431. DOI: 10.1055/s-0039-1693678
26. Radzinsky V.E., Ramazanov F.U., Khamoshina M.B., Azova M.M., Orazov M.R., Orazmuradov A.A. Vitamin D insufficiency as a risk factor for reproductive losses in miscarriage. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37(sup1): 8–12. DOI: 10.1080/09513590.2021.2006451
27. Wolski H., Kurzawińska G., Ożarowski M., Mrozikiewicz A.E., Drews K., Karpiński T.M., Bogacz A., Seremak-Mrozikiewicz A. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes in the etiology of recurrent miscarriages. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 4646. DOI: 10.1038/s41598-021-84317-3

28. Dilley A., Benito C., Hooper W.C., Austin H., Miller C., El-Jamil M., Cottrell S., Benson J., Evatt B.L., Patterson-Barnett A., Eller D., Philipp C. Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 11(3): 176–182. DOI: 10.1080/jmf.11.3.176.182
29. Ni W., Li H., Wu A., Zhang P., Yang H., Yang X., Huang X., Jiang L. Lack of association between genetic polymorphisms in three folate-related enzyme genes and male infertility in the Chinese population. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32(3): 369–374. DOI: 10.1007/s10815-014-0423-9
30. Wu X., Yang K., Tang X., Sa Y., Zhou R., Liu J., Luo Y., Tang W. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32(5): 797–805. DOI: 10.1007/s10815-014-0408-8
31. Zhang Y., Zhan W., Du Q., Wu L., Ding H., Liu F., Yin A. Variants c.677 C>T, c.1298A>C in MTHFR, and c.66A>G in MTRR Affect the Occurrence of Recurrent Pregnancy Loss in Chinese Women. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2020; 24(11): 717–722. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0106
32. Kwon B.N., Lee N.R., Kim H.J., Kang Y.D., Kim J.S., Park J.W., Jin H.J. Folate metabolizing gene polymorphisms and genetic vulnerability to preterm birth in Korean women. *Genes Genomics.* 2021; 43(8): 937–945. DOI: 10.1007/s13258-021-01082-3
33. Ahmed A.A.M., Azova M.M. Association of VEGFA, factor V and prothrombin gene polymorphisms with early pregnancy loss. *Research Results in Biomedicine.* 2021; 7(2): 111–116. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-1
34. Li L., Donghong L., Shuguang W., Hongbo Z., Jing Z., Shengbin L. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene associated with recurrent spontaneous miscarriage. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26(7): 686–690. DOI: 10.3109/14767058.2012.746305
35. Rahmadhani R., Zaharan N.L., Mohamed Z., Moy F.M., Jalaludin M.Y. The associations between VDR BsmI polymorphisms and risk of vitamin D deficiency, obesity and insulin resistance in adolescents residing in a tropical country. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0178695. DOI: 10.1371/journal.pone.0178695
36. Liu D.Y., Li R.Y., Fu L.J., Adu-Gyamfi E.A., Yang Y., Xu Y., Zhao L.T., Zhang T.F., Bao H.Q., Xu X.O., Gao X.H., Yang X.N., Ding Y.B. SNP rs12794714 of CYP2R1 is associated with serum vitamin D levels and recurrent spontaneous abortion (RSA): a case-control study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021; 304(1): 179–190. DOI: 10.1007/s00404-021-06004-y
37. Enkova E.V., Atiakshin D.A., Gaiskaya O.V., Hoper-skaya O.V. Evaluation of the population of the mast cells of the decidual tissue and the status of vitamin D in women with undeveloped pregnancy in the embryonic period. *Journal of new medical technologies.* 2018; 25 (3): 21–27. (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16141

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Рамазанова Ф.У.

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, участие в научном дизайне.

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

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических и вычислительных методов.

### Радзинский В.Е.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

### Хамошина М.Б.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

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

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

### Азова М.М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

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

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов.

#### **Исмаилова А.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

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

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

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

#### **Ramazanov F.U.**

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; 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.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical and computational methods.

#### **Radzinsky V.E.**

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 draft with a valuable intellectual investment.

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

#### **Khamoshina M.B.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data 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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

#### **Azova M.M.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data 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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of reagents.

#### **Ismailova A.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data 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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

## **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Рамзанова Фатима Умаровна\*** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

<https://orcid.org/0000-0002-4574-3874>

Контактная информация: e-mail: [fatimasiren@yandex.ru](mailto:fatimasiren@yandex.ru); тел.: +7 (925) 417-98-23;

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия.

**Fatima U. Ramazanov\*** — postgraduate student, Chair of Obstetrics and Gynaecology with course of perinatology, Institute of Medicine, RUDN University.

<https://orcid.org/0000-0002-4574-3874>

Contact information: e-mail: [fatimasiren@yandex.ru](mailto:fatimasiren@yandex.ru); tel.: +7 (925) 417-98-23;

Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia.

**Радзинский Виктор Евсеевич** — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

<https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>

**Хамошина Марина Борисовна** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

<https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>

**Азова Мадина Мухамедовна** — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии и общей генетики Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

<https://orcid.org/0000-0002-7290-1196>

**Исмаилова Аннагуль** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

<https://orcid.org/0000-0001-6149-7127>

**Viktor E. Radzinsky** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Head of the Chair of Obstetrics and Gynaecology with course of perinatology, Institute of Medicine, RUDN University.

<https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>

**Marina B. Khamoshina** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Obstetrics and Gynaecology with course of perinatology, Institute of Medicine, RUDN University.

<https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>

**Madina M. Azova** — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of the Chair of Biology and General Genetics, Institute of Medicine, RUDN University.

<https://orcid.org/0000-0002-7290-1196>

**Annagul Ismailova** — postgraduate student, Chair of Obstetrics and Gynaecology with course of perinatology, Institute of Medicine, RUDN University.

<https://orcid.org/0000-0001-6149-7127>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ПОЛИМОРФИЗМ rs652438 ГЕНА *mmp12* И СТЕПЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕНОМНОЙ ДНК ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.И. Павлюченко<sup>1</sup>, Л.Р. Гусарук<sup>1,\*</sup>, Е.Е. Текуцкая<sup>2</sup>, Ю.И. Прозоровская<sup>1</sup>,  
Э.А. Почешхова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет»  
ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Персонализированная медицина — направление, позволяющее на индивидуальном уровне прогнозировать возникновение и характер течения заболевания. Идентификация вариантов генотипа определенного гена является условием выявления предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям. Показатель степени генотоксического стресса, лежащего в основе многих заболеваний, — количество 8-оксогуанина в сыворотке крови.

**Цель исследования** — изучить ассоциацию полиморфного варианта rs652438 гена *mmp12*, а также характер окислительного повреждения генома при бронхиальной астме.

**Методы.** Генотипирование полиморфного варианта rs652438 гена *mmp12* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью TaqMan-зондов. Характер взаимосвязи полиморфного варианта гена с заболеванием оценивали по отношению шансов. Степень окислительных повреждений ДНК оценивали по уровню концентрации 8-оксогуанина в сыворотке крови, определяемого методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет программ StatPro с надстройками StatTools (Palisade Corporation, США).

**Результаты.** Благодаря проведенным исследованиям установлены частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs652438 гена *mmp12* в контрольной группе и при бронхиальной астме. Показано наличие достоверных различий для гетерозигот. В контрольной группе этот показатель в 2,3 раза больше, чем при бронхиальной астме (БА) ( $p < 0,05$ ). Частоты генотипов AA и GG достоверно не отличаются. Значение показателя отношения шансов минорного аллеля G (OR = 0,362, CI 95% 0,134–0,975) свидетельствует о протекторном характере его влияния. Это может быть связано со снижением активности кодируемого фермента — металлоэстеразы макрофагов, в результате чего снижается степень деструкции внеклеточного матрикса бронхиального дерева. Исходный уровень 8-охоG в контрольных образцах и при БА составляет 6,4 и 9,4 нг/мл соответственно ( $U = 25$ ;  $U_{\text{крит}} = 23$ ;  $p > 0,05$ ). Воздействие *in vitro* электромагнитного поля различной частоты приводит к значительному окислительному повреждению генома

в обеих группах и более раннему по отношению к контролю истощению репарационных механизмов при бронхиальной астме.

**Заключение.** Показан протекторный характер минорного аллеля G в отношении изучаемой патологии. При бронхиальной астме изменения адаптационных механизмов к окислительному повреждению генома проявляются снижением устойчивости их к воздействию *in vitro* электромагнитного поля высокой интенсивности.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гены матричных металлопротеиназ, окислительное повреждение ДНК, 8-оксогуанин

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р., Текуцкая Е.Е., Прозоровская Ю.И., Почешхова Э.А. Полиморфизм rs652438 гена *mmp12* и степень окислительного повреждения геномной ДНК при бронхиальной астме: экспериментальное нерандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 62–75. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-62-75>

Поступила 31.03.2022

Принята после доработки 03.05.2022

Опубликована 28.06.2022

## POLYMORPHISM RS652438 OF GENE *mmp12* AND OXIDATIVE DNA DAMAGE IN BRONCHIAL ASTHMA: AN EXPERIMENTAL NON-RANDOMISED STUDY

Ivan I. Pavlyuchenko<sup>1</sup>, Lyubov R. Gusaruk<sup>1,\*</sup>, Elena E. Tekutskaya<sup>2</sup>,  
Yuliya I. Prozorovskaya<sup>1</sup>, Elvira A. Pocheshkhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup> Kuban State University  
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Personalised medicine is an avenue to create technologies for individual prognosis of the disease onset and development. The identification of individual gene haplotypes is prerequisite to detecting predispositions to multifactorial diseases. The level of serum 8-oxoguanine is an indicator of genotoxic stress underlying many pathologies.

**Objectives.** A study of associations of *mmp12* gene's polymorphic variant rs652438 and the nature of genome oxidative damage in bronchial asthma.

**Methods.** Genotyping of polymorphic variant rs652438 of gene *mmp12* was performed using TaqMan-probe real-time PCR assays. The gene variant association with disease was assessed by odds ratio. The degree of DNA oxidative damage was estimated by 8-oxoguanine serum concentrations determined in monoclonal antibody-based enzyme immunoassays. The StatPro software package with StatTools (Palisade Corporation, USA) was used for statistical data processing.

**Results.** The haplotype and allele frequencies were established for polymorphic locus rs652438 of the *mmp12* gene in the control and bronchial asthma cohorts. Heterozygotes were shown to differ significantly; the estimate was 2.3-fold higher in the control vs. bronchial asthma (BA) cohort ( $p < 0.05$ ). The AA and GG haplotype frequencies did not differ significantly. The minor allele G odds ratio (OR = 0.362, CI 95% 0.134–0.975) suggests its protective effect.

This may be associated with a lowering activity of the encoded macrophage metalloelastase enzyme, which results in a poorer extracellular matrix destruction in the bronchial tree. The baseline 8-oxoG levels in the control and BA samples were 6.4 and 9.4 ng/mL, respectively ( $U = 25$ ,  $U_{\text{cut-off}} = 23$ ;  $p > 0.05$ ). An *in vitro* electromagnetic exposure of varying frequency leads to a significant oxidative genomic damage in both cohorts and an earlier reparative depletion in bronchial asthma vs. control.

**Conclusion.** A protective effect of minor allele G against pathology has been demonstrated. Adaptations to oxidative genomic stress in bronchial asthma manifest by an impaired resistance to *in vitro* high-intensity electromagnetic exposures.

**Keywords:** bronchial asthma, matrix metalloproteinase genes, oxidative DNA damage, 8-oxoguanine.

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

**For citation:** Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R., Tekutskaya E.E., Prozorovskaya Yu.I., Pocheshkhova E.A. Polymorphism rs652438 of gene *mmp12* and oxidative DNA damage in bronchial asthma: An experimental non-randomised study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(3): 62–75. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-62-75>

Submitted 31.03.2022

Revised 03.05.2022

Published 28.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является многофакторным заболеванием, характеризующимся существенным вкладом в ее развитие наследственной компоненты. Среди генетических факторов, ассоциированных с данной патологией, отмечаются гены матриксных металлопротеиназ. Матриксные металлопротеиназы (MMPs) — семейство Zn- и Ca-зависимых эндопептидаз, разрушающих внеклеточный матрикс при таких физиологических процессах, как эмбриональное развитие, размножение, реконструкция тканей. Данный класс энзимов участвует в клеточной регенерации и воспалении, обеспечивая миграцию лейкоцитов через сосудистую стенку [1].

Модифицируя все известные компоненты экстрацеллюлярного матрикса и нематриксных биомолекул, MMPs играют существенную роль не только в обеспечении физиологических процессов, но и принимают активное участие в развитии и течении многих патологических процессов, в частности канцерогенеза [2]. Установлена связь повышенной активности *mmp9* с диабетической нефропатией [3], неврологическими заболеваниями [4], развитием гипертензии [5]. Индивидуальный полиморфизм генов *mmp1*, *mmp2*, *mmp3* и других изоферментов выступает фактором риска ишемического инсульта [6]. Отмечается ассоциация полиморфизмов *mmp12* со злокачественными опухолями [7]. На основании того что *mmp12*-положительные опухоли имеют тенденцию к послеоперационному прогрессированию, их можно рассматривать как биомаркер для оценки прогноза рака

почки и в качестве мишени для лекарственной терапии [8].

В развитии легочной патологии также играет важную роль ряд MMPs. Так, *mmp7* в эпителии многих органов, включая легкие, регулирует связывание белков, модулирующих транскрипцию гена, обуславливая раннее проявление хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [9]. Повышение содержания в сыворотке *mmp1*, *mmp7*, *mmp13* рассматривается как фактор риска функциональных нарушений легких [10].

Механизмы участия различных MMPs в развитии легочной патологии, например эмфиземы легких, различен: если *mmp 12* напрямую расщепляет эластин, то *mmp 10*, *mmp 28* способствуют развитию эмфиземы, воздействуя на протеолитическую и воспалительную функцию макрофагов [11].

Прослеживается тесная связь *mmp12* с заболеваниями бронхолегочной системы и выявляется значительная роль соответствующего энзима в реакциях легких на неблагоприятные факторы. Установлено, что уровень *mmp12* зависит от тяжести заболевания при астме и ХОБЛ [12] и значительно выше у пациентов с ХОБЛ [13]. В моделях заболеваний астмы, эмфиземы, рака легких также наблюдается повышение активности *mmp12* и кодируемого фермента [14]. На основании того что экспрессия *mmp12* значительно повышена у пациентов с астмой, делается вывод о возможности использования кодирующего данный белок гена в качестве диагностического биомаркера заболевания [15].

*mmp 12* — металлоэластаза, расщепляя растворимый и нерастворимый эластин, вызывает деградацию фибронектина, ламинина, витронектина, артериальное ремоделирование [16]. Ген, кодирующий этот фермент, является частью кластера генов *mmp*, локализован на 11-й хромосоме (11q22.2–q22.3), содержит 10 экзонов и 9 интронов, экспрессируется преимущественно тканевыми макрофагами.

Для гена *mmp12* известно несколько полиморфных вариантов, при которых измененная структура гена приводит к изменению его функционала [17]. Полиморфный локус rs652438 *mmp12* является несинонимичным (SiftScore = 0,01), связан с заменой Asp357Ser, расположен в экзоне 8 в области модифицированных белков-гистонов, маркирующих промоторы (H3K9 ac), энхансеры (H3K4me1, H3K27ac), а также находится в неравновесии по сцеплению с однонуклеотидными полиморфизмами, влияющими на экспрессию *mmp12* [18].

Мультифакториальные заболевания, к которым относится БА, возникают при взаимодействии различных факторов наследственной и не наследственной природы, действие которых в итоге суммируется. Известно, что многие ксенобиотики, различные виды излучения приводят к накоплению в организме человека активных форм кислорода (АФК). Являясь крайне реакционногенными, АФК вызывают сдвиг в состоянии системы про-/антиоксиданты, способствуют формированию в той или иной степени выраженности окислительного стресса (ОС), что является одной из причин нарушения структуры наследственного материала и развития патологических процессов и заболеваний. Наиболее распространенный продукт окислительного повреждения ДНК в условиях ОС — 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-охоG), который является основным биомаркером конформационных перестроек генома — показателем его дестабилизации. По данным ESCODD (European Standards Committee on Oxidative DNA Damage), уровень эндогенного 8-охоG в ДНК составляет ~18-охоG на 10<sup>6</sup>G. При генотоксическом стрессе этот показатель увеличивается в несколько раз [19]. Появление 8-охоG в наследственном материале клетки свидетельствует о дестабилизации генома в результате ОС организма и отдельных его тканей и клеток. Отмечено, что уровень 8-охоG повышается у курильщиков, людей, вдыхающих загрязненный воздух, а также при ряде заболеваний [20].

**Цель исследования** — изучение частот индивидуальных полиморфных вариантов rs652438 гена *mmp12* и выявление характера окислительного повреждения геномной ДНК

при бронхиальной астме в популяции жителей Краснодарского края.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Для экспериментального нерандомизированного исследования были отобраны пробы донорской крови и крови больных БА, из которых выделялась геномная ДНК с целью генотипирования. В части образцов дополнительно определяли степень окислительного повреждения ДНК без воздействия экзогенных факторов и после воздействия электромагнитного поля (ЭМП) различной частоты.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Критерием включения служил возраст участников от 18 до 74 лет.

#### Критерии невключения

В исследование не включались участники с сахарным диабетом, моногенной патологией, онкологическими заболеваниями.

#### Критерии исключения

В исследовании не использовались образцы крови, в которых наблюдались признаки коагуляции.

### Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ) и лаборатории бионанотехнологий кафедры радиофизики и нанотехнологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» (ФГБОУ ВО «КубГУ»).

### Продолжительность исследования

Исследование выполнялось с февраля 2021 по март 2022 г.

### Алгоритм методологии эксперимента

В исследовании приняли участие 85 пациентов с установленным диагнозом БА (J45; МКБ-10), находящихся на амбулаторном лечении в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская поликлиника № 25 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГП № 25 г. Крас-

нодара» МЗ КК) и 93 условно здоровых донора, сравнимых по полу и возрасту. Материалом для молекулярно-генетического исследования служила ДНК, выделенная из цельной крови. Кровь забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Выделение ДНК производили сорбционным методом, используя наборы реагентов «ДНК-СорбВ» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) [21].

## Исход исследования

### Основной исход исследования

Основным исходом исследования явилось установление ассоциации полиморфных вариантов гена *mmp12* при БА, а также выяснение характера окислительного повреждения ДНК при данной патологии.

### Дополнительные исходы исследования

Дополнительным исходом исследования явилось установление факта, что при БА по сравнению с контрольными образцами в сыворотке крови *in vitro* происходит снижение содержания 8-охоG в ответ на воздействие ЭМП частотой 50 Гц.

### Анализ в подгруппах

Выявленные генотипы разделялись на гомозиготы (дикий тип), гетерозиготы, гомозиготы по рецессивному аллелю (мутантный тип).

Образцы сыворотки крови разделяли на подгруппы: нативная сыворотка, сыворотка крови, на которую *in vitro* воздействовали электромагнитным полем частотой 3, 30, 50 Гц. В каждой из них в трех параллелях определяли концентрацию 8-охоG.

### Методы регистрации исходов

Генотипирование полиморфного варианта rs652438 гена *mmp12* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene («Qiagen», Германия). Аллельная дискриминация была основана на измерении флуоресценции сигналов двух зондов TaqMan, по одному для каждого аллеля, реагентами «Синтол» (Россия) в соответствии с протоколом. Степень окислительного повреждения ДНК оценивали по уровню концентрации 8-охоG в сыворотке крови, содержание которого определяли в трех параллелях методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. Исследование проводили наборами реагентов «DNA Damage ELISAKit» («Immunodiagnostic», Гер-

мания) на микропланшетном ридере Multiskan («Thermo Fisher Scientific», Финляндия) [21].

Для определения устойчивости генома к окислительной модификации в условиях окислительной нагрузки образцы цельной крови обрабатывали ЭМП частотой 3, 30 и 50 Гц в соответствии с методикой, описанной ранее [22].

## Статистический анализ

### Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

### Методы статистического анализа данных

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди — Вайнберга оценивали в online-сервисе WpCalc<sup>1</sup>. Для сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий  $\chi^2$ . Характер взаимосвязи SNP с заболеванием оценивали по отношению шансов (OR) при 95% доверительном интервале. При OR > 1 исследуемый фактор является фактором риска заболевания, при OR = 1 — ассоциация отсутствует, если OR < 1, фактор рассматривается как протекторный развития заболевания.

Достоверность степени окислительного повреждения ДНК оценивали непараметрическим U-критерием Манна — Уитни. Различия по всем изучаемым параметрам считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для статистической обработки использовался пакет программ StatPro с надстройками StatTools (Palisade Corporation, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Модели экспериментального исследования

В качестве модели экспериментального исследования использовалась геномная ДНК, выделенная из цельной крови сорбционным методом. Моделью для изучения степени окислительного повреждения ДНК служила сыворотка крови, в которой определяли концентрацию 8-охоG — маркера генотоксического стресса. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

### Основные результаты исследования

Соотношение аллелей и генотипов в контрольной группе и группе пациентов с бронхиальной астмой представлено в таблице.

<sup>1</sup> Equilibrium Hardy-Weinberg Calculator of Hardy-Weinberg equilibrium. Available: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>

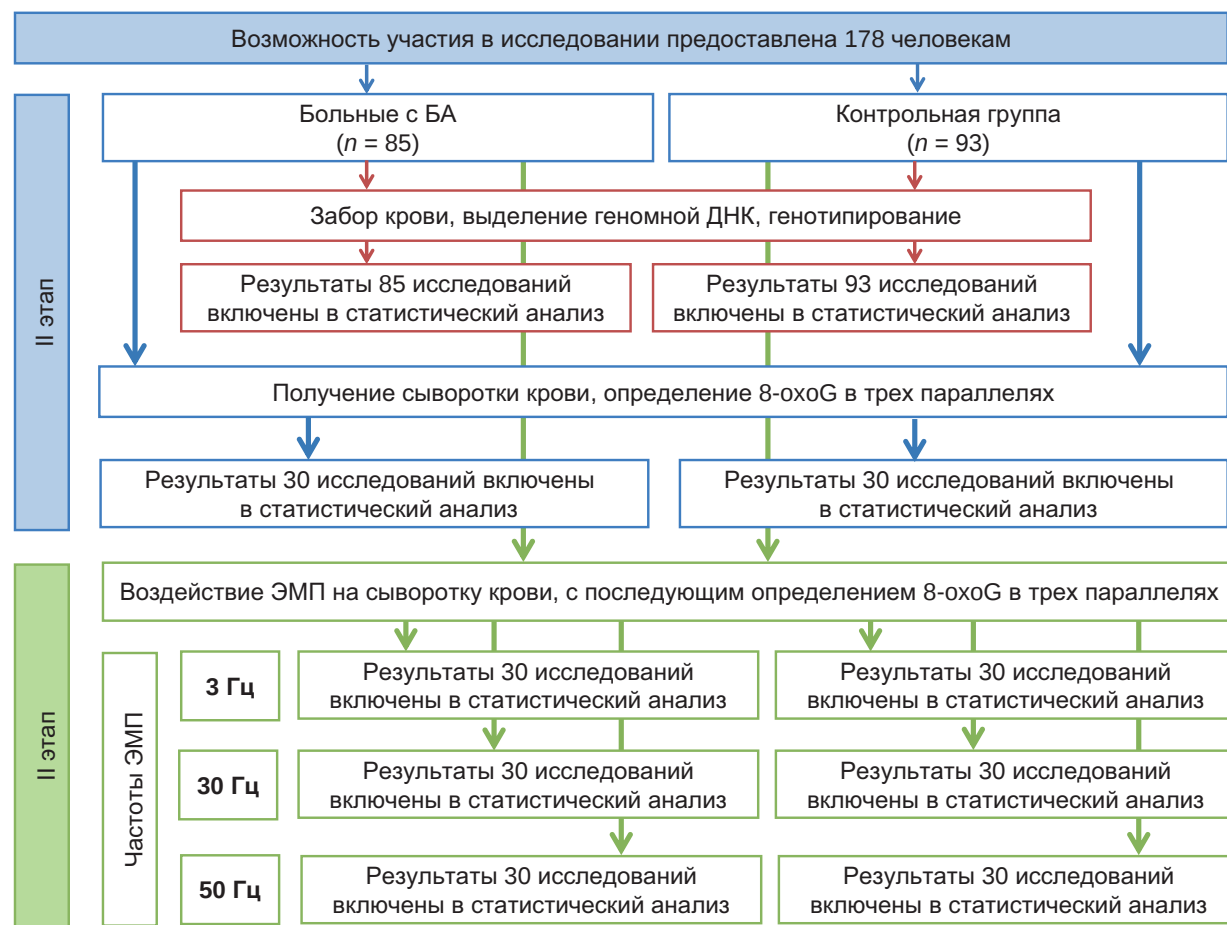


Рис. 1. Схема проведения исследования.  
Fig. 1. Study design flowchart

Из представленных данных видно, что в контрольной группе условно здоровых доноров преобладающим является генотип AA — 68 человек, что составляет 73 %. На долю генотипа AG приходится 25 % (23 человека), генотипа GG — 2 % (2 человека). В группе больных БА также преобладающим оказался генотип AA. Его носителями являются 75 человек, что составляет 88 % от общего количества наблюдаемых больных. Гетерозиготный генотип AG имеют 9 человек — 11 % и гомозиготный генотип по аллелю GG в данной группе выявлен у одного пациента, что составляет менее 1 %.

Сопоставление частот генотипов между двумя группами показало наличие достоверных различий для гетерозигот (рис. 2). В контрольной группе этот показатель в 2,3 раза больше, чем при БА ( $p < 0,05$ ). Частоты генотипов AA и GG достоверно не отличаются.

Соотношение частот аллелей, рассчитываемых по уравнению Харди — Вайнберга, представлено на рисунке 3. По частоте аллеля А между двумя группами отличий не установлено: этот показатель в контрольной группе составляет

0,855, при БА — 0,935. Частота аллеля G в группе здоровых доноров составляет 0,145, что достоверно выше, чем в группе пациентов с БА,

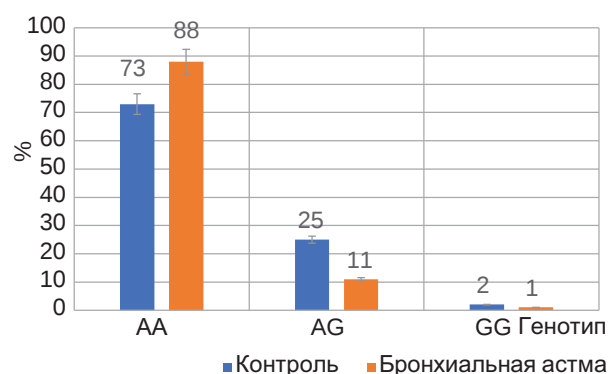


Рис. 2. Частоты генотипов в контрольной группе и при бронхиальной астме.

Примечание. \* Значение критерия  $\chi^2$  составляет 7,175. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p = 0,05$  составляет 5,991;  $p < 0,05$ . Уровень значимости  $p = 0,028$ ;  $df = 2$ .

Fig. 2. Haplotype frequencies in control and bronchial asthma. Note: \*  $\chi^2 = 7.175$ ;  $\chi^2$  cut-off at significance level  $p = 0.05$  is 5.991;  $p < 0.05$ ; significance level  $p = 0.028$ ;  $df = 2$

Таблица. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 652438 гена *mmp12* у наблюдаемых пациентов с бронхиальной астмой в сравнении с показателями контрольной группы  
Table. Allele and haplotype frequency distribution for polymorphic locus rs652438 of gene *mmp12* in bronchial asthma vs. control cohort

| Генотипы, аллели | Контрольная группа (n = 93)<br>абс. (%) | Больные бронхиальной астмой (n = 85)<br>абс. (%) |
|------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| AA               | 68 (73)                                 | 75 (88)                                          |
| AG               | 23 (25)*                                | 9 (11)*                                          |
| GG               | 2 (2)                                   | 1 (1)                                            |
| A                | 0,855                                   | 0,935                                            |
| G                | 0,145                                   | 0,065                                            |

Примечание. \*  $df = 2$ ;  $\chi^2 = 8,898$ . Критическое значение  $\chi^2$  при  $p = 0,05$ –5,991,  $p < 0,05$ . Уровень значимости  $p = 0,012$ .

Note: \* $df = 2$ ;  $\chi^2 = 8.898$ ;  $\chi^2$  cut-off at  $p = 0.05$  is 5.991;  $p < 0.05$ ; significance level  $p = 0.012$

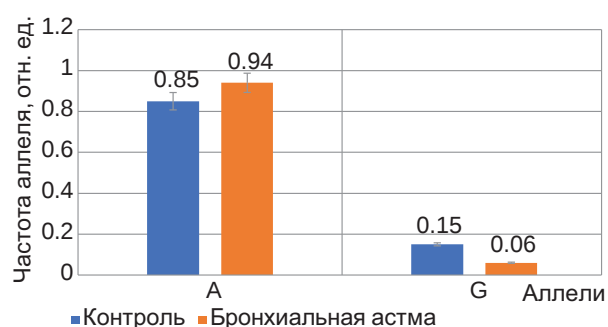


Рис. 3. Частоты аллелей A и G в контрольной группе и при бронхиальной астме. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 4,310. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p = 0,05$ –3,841,  $p < 0,05$ . Уровень значимости  $p = 0,038$ .

Fig. 3. A and G allele frequencies in control and bronchial asthma.  $\chi^2 = 4.310$ ;  $\chi^2$  cut-off at significance level  $p = 0,05$  is 3.841;  $p < 0.05$ ; significance level  $p = 0,038$ .

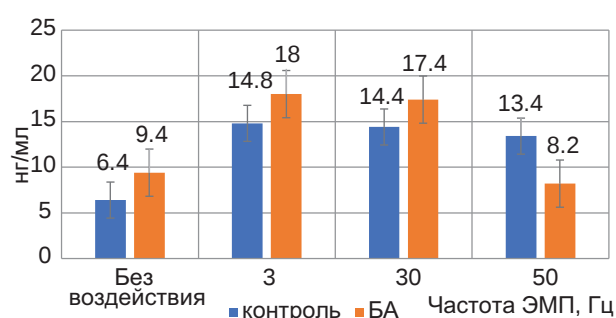


Рис. 4. Концентрация 8-охоГ (нг/мл) у здоровых и больных БА в зависимости от частоты ЭМП, воздействующего на образцы крови *in vitro*.

Примечание. \* U-критерий Манна — Уитни равен 20,5. Критическое значение U-критерия Манна — Уитни — 23;  $p < 0,05$ .

Fig. 4. Concentrations of 8-oxoG (ng/mL) by electromagnetic frequency exposed on *in vitro* blood samples in control and BA.

Note: \*Mann—Whitney U-criterion = 20.5; Mann—Whitney U-value cut-off = 23;  $p < 0.05$ .

у которых частота данного аллеля составила 0,065 ( $p < 0,05$ ). Показатель отношения шансов  $OR = 0,362$  (95 % CI 0,134–0,975;  $p < 0,05$ ) свидетельствует, что полиморфный вариант аллеля G можно связать с протекторным действием в отношении риска развития БА.

Характер влияния ЭМП на концентрацию 8-охоГ в контрольных образцах крови и при БА представлен на рисунке 4. Исходный уровень в контрольных образцах составляет 6,4 нг/мл. При воздействии поля частотой 3 Гц концентрация 8-охоГ достоверно увеличивается, достигая 14,8 нг/мл ( $U_{\text{эмп}} = 10$ ,  $U_{\text{крит}} = 23$ ;  $p < 0,05$ ). Дальнейшее увеличение частоты до 30 и 50 Гц не меняет этот параметр, оставляя количество 8-охоГ на уровне 14,4 и 13,4 нг/мл соответственно, что говорит о максимальной окислительной модификации в условиях нормально функционирующей системы антиоксидантной защиты.

При БА исходный уровень изучаемого метаболита составил 9,4 нг/мл. Воздействие ЭМП в 3 Гц достоверно увеличивает его концентрацию до 18,0 нг/мл ( $U_{\text{эмп}} = 22.5$ ,  $U_{\text{крит}} = 23$ ;  $p < 0,05$ ). При 30 Гц показатель 8-охоГ остается на уровне предыдущего значения — 17,4 нг/мл, а при 50 Гц снижается до 8,2 нг/мл ( $U_{\text{эмп}} = 20.5$ ;  $U_{\text{крит}} = 23$ ;  $p < 0,05$ ), что связано с дальнейшим окислительным преобразованием 8-охоГ.

#### Нежелательные явления

Нежелательных явлений в процессе проведения работы не выявлено.

#### Дополнительные результаты исследования

Для выявления степени подверженности окислительной модификации генетического материала в условиях фонового состояния системы «про/антиоксиданты» и в условиях ОС проведе-

ны исследования с индукцией окислительного напряжения под воздействием электромагнитного поля *in vitro*. Дополнительным результатом является выявление особенности ответной реакции генома на воздействие ЭМП частотой 50 Гц при БА. Как видно из рисунка 4, при данной частоте низкоинтенсивного ЭМП наблюдается снижение содержания 8-охоG.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Определены частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs652438 гена *mmp12* в контрольной группе и при БА. Показан характер окислительного повреждения ДНК при БА, а также под воздействием экзогенного влияния ЭМП различной интенсивности. Выявленные частоты полиморфных локусов rs652438 гена *mmp12* позволяют говорить протекторном эффекте в отношении развития БА у носителей минорного аллеля G в популяции Краснодарского края. Количество образующегося при БА 8-охоG сопоставимо с контрольными образцами. Однако ответная реакция генома при действии ЭМП *in vitro* свидетельствует о более раннем по сравнению с контролем истощении адаптационно-репарационных механизмов генома при БА.

### Обсуждение основного результата исследования

Известно, что заболевания дыхательной системы, прежде всего ХОБЛ и БА, связаны с разрушением легочной ткани и потерей эластичности легких, что является следствием дисбаланса протеаз и их тканевых ингибиторов — антипротеаз. При БА практически во всех случаях происходит ремоделирование дыхательных путей, деградация компонентов внеклеточного матрикса легочной ткани и ее повреждение. *mmp12*, являясь выделяемой макрофагами эластазой, расщепляет эластин, что приводит к потере эластичности бронхиального дерева при бронхолегочной патологии. Одной из причин этого является высокая активность гена *mmp12*, не контролируемая тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [12].

Протекторный эффект полиморфного варианта локуса rs652438 в отношении развития БА, на наш взгляд, обусловлен снижением экспрессивности гена *mmp12* и, как следствие, снижением степени деструкции бронхиального дерева. Подавление активности гена может происходить по разным причинам. К примеру, если между аллелями A и G наблюдается разница в спо-

собности респонсивных элементов промотора связываться с транскрипционным фактором. Очевидно, для аллеля G это взаимодействие является менее эффективным, чем для аллеля A. С другой стороны, вызванная данным полиморфизмом замена аспарагина на серин сопровождается изменением структуры кодируемого фермента, что тоже может приводить к снижению его активности [6].

Полученные нами результаты согласуются с данными T. Tacheva et al., свидетельствующими о протекторной роли другого полиморфного локуса *mmp12*–82 A>G при ХОБЛ [23] и при БА [24] в болгарской популяции, а также Gilowska et al. при ХОБЛ в польской популяции [25].

Основой патогенеза БА является затяжной воспалительный процесс, включающий морфологические и функциональные изменения бронхиального дерева. Макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты в ответ на воздействие повреждающего фактора наряду с протеиназами продуцируют повышенное количество АФК. Образуюсь в процессе нормального клеточного метаболизма, АФК в повышенных концентрациях вызывают окислительный стресс (ОС), повреждая геном, что установлено во многих исследованиях. Показателем дестабилизации генома является накопление в сыворотке крови 8-охоG и снижение устойчивости генетического материала при возрастающей окислительной нагрузке.

Сравнение исследуемых групп показало, что при БА концентрация в сыворотке 8-охоG не отличается от контрольной. Это свидетельствует о том, что репарационные механизмы при данной патологии в целом сохраняются.

Индукцированный ЭМП ОС частотой 3 и 30 Гц проявляется практически одинаковой степенью окислительного повреждения генома, что подтверждает достоверное повышение концентрации 8-охоG в обеих группах.

Особенностью ответной реакции генома при БА, в отличие от контрольной группы, является снижение концентрации данного метаболита при увеличении частоты ЭМП до 50 Гц, в то время как контрольные показатели удерживаются на прежнем уровне. Это может быть связано с дальнейшим окислением 8-охоG до таких продуктов, как оксазолон, циануровая кислота, гуанидиногидантоин. При БА эти процессы проявились раньше, что, на наш взгляд, является следствием более быстрого истощения адаптационно-репарационных механизмов в геноме и в организме в целом при данной патологии.

## Ограничения исследования

Отсутствие возможности оценки степени окислительного повреждения генома по концентрации 8-охоG в клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса rs652438 гена *mtpr12* при БА по сравнению с контролем. Показано наличие достоверных различий в частоте гетерозигот. В контрольной группе этот показатель в 2,3 больше, чем при БА ( $\chi^2 = 7,175$ ;  $\chi^2$  при  $p = 0,05$ – $5,991$ ;  $p < 0,05$ ; уровень значимости  $p = 0,028$ ). Частоты генотипов AA и GG достоверно не отличаются.

Частота аллеля G в группе здоровых доноров составила 0,15, у пациентов с БА — 0,06 ( $\chi^2 = 4,310$ ; критическое  $\chi^2 = 3,841$  при  $p < 0,05$ ,  $p = 0,038$ ). Значение показателя отношения шансов (OR = 0,362, CI 95% 0,134–0,975) свидетельствует, что влияние минорного аллеля G носит протекторный характер, снижая риск развития БА для его обладателей. Возможно, это связано со снижением активности кодируемого фермента — металлоэстеразы макрофагов, в результате чего снижается степень деструкции внеклеточного матрикса бронхиального дерева. Это оказывает положительное влияние на функционирование бронхов.

Количество образующегося при БА 8-охоG сопоставимо с контролем, что дает основание не рассматривать БА как фактор оксидативного стресса, влияющего на целостность наследственного аппарата. При воздействии ЭМП *in vitro* с частотами 3 и 30 Гц в обеих группах происходит ожидаемая дестабилизация генома, отражаемая повышением 8-охоG. Однако при более интенсивном воздействии в 50 Гц концентрация в контроле не изменяется, удерживаясь на уровне прежних значений, а при БА сни-

жается. Это, на наш взгляд, может быть связано с меньшей устойчивостью адаптационных механизмов при БА к воздействию неблагоприятных факторов, таких как ЭМП.

Полученные результаты способствуют более глубокому пониманию этиологии и особенностей патофизиологических процессов при БА. Протекторный характер минорного аллеля G при AG- и GG-генотипах может служить прогностическим маркером течения рассматриваемой патологии, а степень окислительного повреждения ДНК дает возможность судить о характере устойчивости генома при БА к неблагоприятным воздействиям окружающей среды.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 89 от 26 июня 2020 г.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 89 of June 26, 2020.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках выполнения проекта № МФИ 20.1/119.

## FINANCING SOURCE

The study was financially supported by the Kuban Science Foundation as part of project IFI 20.1/119.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Apte S.S., Parks W.C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix. Biol.* 2015; 44–46: 1–6. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.04.005
2. Chen C.G., Iozzo R.V. Extracellular matrix guidance of autophagy: a mechanism regulating cancer growth. *Open. Biol.* 2022; 12(1): 210304. DOI: 10.1098/rsob.210304
3. Xie Y., Wang Z., Chang L., Chen G. Association of MMP-9 polymorphisms with diabetic nephropathy risk: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(38): e22278. DOI: 10.1097/MD.00000000000022278
4. Chelluboina B., Nalamolu K.R., Klopfenstein J.D., Pinson D.M., Wang D.Z., Vemuganti R., Veeravalli K.K. MMP-12, a Promising Therapeutic Target for Neurological Diseases. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55(2): 1405–1409. DOI: 10.1007/s12035-017-0418-5
5. Москаленко М.И., Полоников А.В., Сорокина И.Н., Якунченко Т.И., Крикун Е.Н., Пономаренко И.В. Генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов MMP и ожирения при формировании артериальной гипертензии у женщин. *Проблемы Эндокринологии*. 2019; 65(6): 425–435. DOI: 10.14341/probl10236
6. Chang J.J., Stanfill A., Pourmotabbed T. The Role of Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(8): 1323. DOI: 10.3390/ijms17081323

7. Chen S.S., Song J., Tu X.Y., Zhao J.H., Ye X.Q. The association between MMP-12 82 A/G polymorphism and susceptibility to various malignant tumors: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(7): 10845–10854.
8. Beres B., Yussenko M., Peterfi L., Kovacs G., Banyai D. Matrix metalloproteinase 12 is an independent prognostic factor predicting postoperative relapse of conventional renal cell carcinoma — a short report. *Cell. Oncol. (Dordr.)*. 2022; 45(1): 193–198. DOI: 10.1007/s13402-021-00650-9
9. Tacheva T., Dimov D., Anastasov A., Zhelyazkova Y., Kurzawski M., Gulubova M., Drozdik M., Vlaykova T. Association of the MMP7 -181A>G Promoter Polymorphism with Early Onset of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Balkan. J. Med. Genet.* 2017; 20(2): 59–66. DOI: 10.1515/bjmg-2017-0023
10. Buendía-Roldán I., Fernandez R., Mejía M., Juárez F., Ramirez-Martinez G., Montes E., Pruneda A.K.S., Martinez-Espinosa K., Alarcon-Dionet A., Herrera I., Becerril C., Chavez-Galan L., Preciado M., Pardo A., Selman M. Risk factors associated with the development of interstitial lung abnormalities. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(2): 2003005. DOI: 10.1183/13993003.03005-2020
11. Gharib S.A., Manicone A.M., Parks W.C. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix.Biol.* 2018; 73: 34–51. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.018
12. Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases. *Curr.Opin.Pulm. Med.* 2021; 27(1): 54–60. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000743
13. Marcos-Jubilar M., Orbe J., Roncal C., Machado F.J.D., Rodriguez J.A., Fernández-Montero A., Colina I., Rodil R., Pastrana J.C., Páramo J.A. Association of SDF1 and MMP12 with Atherosclerosis and Inflammation: Clinical and Experimental Study. *Life (Basel)*. 2021; 11(5): 414. DOI: 10.3390/life11050414
14. Noël A., Perveen Z., Xiao R., Hammond H., Le Donne V., Legendre K., Gartia M.R., Sahu S., Paulsen D.B., Penn A.L. Mmp12 Is Upregulated by in utero Second-Hand Smoke Exposures and Is a Key Factor Contributing to Aggravated Lung Responses in Adult Emphysema, Asthma, and Lung Cancer Mouse Models. *Front. Physiol.* 2021; 12: 704401. DOI: 10.3389/fphys.2021.704401
15. Du L., Chen F., Xu C., Tan W., Shi J., Tang L., Xiao L., Xie C., Zeng Z., Liang Y., Guo Y. Increased MMP12 mRNA expression in induced sputum was correlated with airway eosinophilic inflammation in asthma patients: Evidence from bioinformatic analysis and experiment verification. *Gene.* 2021; 804: 145896. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145896
16. Шадрин А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45(4): 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
17. Strelkova M.I., Senatorova G.S., Polyakov V.V. The role of polymorphisms of matrix metalloproteinases' polymorphisms 1 and 12 in the formation of wheezing syndrome among children with recurrent bronchitis. *Wiadomosci Lekarskie.* 2021; 74(7): 1595–1599. DOI: 10.36740/wlek202107108
18. Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Артериальная гипертензия.* 2019; 25(1): 60–65. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65
19. Попов А.В., Юдкина А.В., Воробьев Ю.Н., Жарков Д.О. Каталитически компетентные конформации активного центра 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы человека. *Биохимия.* 2020; 85(2): 225–238. DOI: 10.31857/S0320972520020062
20. Жарков Д.О. ДНК-гликозилазы — основные элементы системы репарации ДНК. *Вестник Российской академии наук.* 2013; 83(2): 112–119. DOI: 10.7868/S0869587313010180
21. Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р., Текуцкая Е.Е., Рубцова И.Т. Распространенность и молекулярно-генетические особенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020; 27(5): 88–99. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-5-88-99
22. Текуцкая Е.Е., Гусарук Л.Р., Ильченко Г.П. Влияние переменного магнитного поля на хемилюминесценцию лимфоцитов периферической крови человека и производство ими провоспалительных цитокинов. *Биофизика.* 2022; 67(1): 113–120. DOI: 10.31857/s0006302922010112
23. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. The G allele of MMP12 -82 A>G promoter polymorphism as a protective factor for COPD in Bulgarian population. *Arch. Physiol. Biochem.* 2017; 123(5): 371–376. DOI: 10.1080/13813455.2017.1347690
24. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. MMP12 -82 A>G Promoter Polymorphism in Bronchial Asthma in a Population of Central Bulgaria. *Lab. Med.* 2018; 49(3): 211–218. DOI: 10.1093/labmed/lmx085. PMID: 29390099
25. Gilowska I., Majorczyk E., Kasper Ł., Bogacz K., Szczegielniak J., Kasper M., Kaczmarski J., Skomudek A., Czerwinski M., Śladek K. The role of MMP-12 gene polymorphism -82 A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study. *BMC Med. Genet.* 2019; 20(1): 19. DOI: 10.1186/s12881-019-0751-9

## REFERENCES

1. Apte S.S., Parks W.C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix. Biol.* 2015; 44–46: 1–6. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.04.005
2. Chen C.G., Iozzo R.V. Extracellular matrix guidance of autophagy: a mechanism regulating cancer growth. *Open. Biol.* 2022; 12(1): 210304. DOI: 10.1098/rsob.210304
3. Xie Y., Wang Z., Chang L., Chen G. Association of MMP-9 polymorphisms with diabetic nephropathy risk: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(38): e22278. DOI: 10.1097/MD.00000000000022278
4. Chelluboina B., Nalamolu K.R., Klopfenstein J.D., Pinson D.M., Wang D.Z., Vermuganti R., Veeravalli K.K. MMP-12, a Promising Therapeutic Target for Neurological Diseases. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55(2): 1405–1409. DOI: 10.1007/s12035-017-0418-5
5. Moskalenko M.I., Polonikov A.V., Sorokina I.N., Yakunchenko T.I., Krikun Y.N., Ponomarenko I.V. Gene-environment interactions between polymorphic loci of MMPs and obesity in essential hypertension in women. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):425–435. DOI: 10.14341/probl102366.
6. Chang J.J., Stanfill A., Pourmotabbed T. The Role of Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(8): 1323. DOI: 10.3390/ijms17081323
7. Chen S.S., Song J., Tu X.Y., Zhao J.H., Ye X.Q. The association between MMP-12 82 A/G polymorphism and susceptibility to various malignant tumors: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(7): 10845–10854.
8. Beres B., Yussenko M., Peterfi L., Kovacs G., Banyai D. Matrix metalloproteinase 12 is an independent prognostic factor predicting postoperative relapse of conventional renal cell carcinoma — a short report. *Cell. Oncol. (Dordr)*. 2022; 45(1): 193–198. DOI: 10.1007/s13402-021-00650-9
9. Tacheva T., Dimov D., Anastasov A., Zhelyazkova Y., Kurzawski M., Gulubova M., Drozdik M., Vlaykova T. Association of the MMP7 -181A>G Promoter Polymorphism with Early Onset of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Balkan. J. Med. Genet.* 2017; 20(2): 59–66. DOI: 10.1515/bjmg-2017-0023
10. Buendía-Roldán I., Fernandez R., Mejía M., Juárez F., Ramirez-Martinez G., Montes E., Pruneda A.K.S., Martinez-Espinosa K., Alarcon-Dionet A., Herrera I., Becerril C., Chavez-Galan L., Preciado M., Pardo A., Selman M. Risk factors associated with the development of interstitial lung abnormalities. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(2): 2003005. DOI: 10.1183/13993003.03005-2020
11. Gharib S.A., Manicone A.M., Parks W.C. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix. Biol.* 2018; 73: 34–51. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.018
12. Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27(1): 54–60. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000743
13. Marcos-Jubilar M., Orbe J., Roncal C., Machado F.J.D., Rodriguez J.A., Fernández-Montero A., Colina I., Rodil R., Pastrana J.C., Páramo J.A. Association of SDF1 and MMP12 with Atherosclerosis and Inflammation: Clinical and Experimental Study. *Life (Basel)*. 2021; 11(5): 414. DOI: 10.3390/life11050414
14. Noël A., Perveen Z., Xiao R., Hammond H., Le Donne V., Legendre K., Gartia M.R., Sahu S., Paulsen D.B., Penn A.L. Mmp12 Is Upregulated by in utero Second-Hand Smoke Exposures and Is a Key Factor Contributing to Aggravated Lung Responses in Adult Emphysema, Asthma, and Lung Cancer Mouse Models. *Front. Physiol.* 2021; 12: 704401. DOI: 10.3389/fphys.2021.704401
15. Du L., Chen F., Xu C., Tan W., Shi J., Tang L., Xiao L., Xie C., Zeng Z., Liang Y., Guo Y. Increased MMP12 mRNA expression in induced sputum was correlated with airway eosinophilic inflammation in asthma patients: Evidence from bioinformatic analysis and experiment verification. *Gene*. 2021; 804: 145896. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145896
16. Shadrina A.S., Plieva Y.Z., Kushlinskiy D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinskii N.E. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45(4): 266–279 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
17. Strelkova M.I., Senatorova G.S., Polyakov V.V. The role of polymorphisms of matrix metalloproteinases' polymorphisms 1 and 12 in the formation of wheezing syndrome among children with recurrent bronchitis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021; 74(7): 1595–1599. DOI: 10.36740/wlek202107108
18. Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial Hypertension*. 2019; 25(1): 60–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65
19. Popov A.V., Yudkina A.V., Vorobjev Y.N., Zharkov D.O. Catalytically Competent Conformation of the Active Site of Human 8-Oxoguanine-DNA Glycosylase. *Biochemistry (Mosc)*. 2020; 85(2): 192–204. DOI: 10.1134/S0006297920020066
20. Zharkov D.O. DNA glycosylases: the main elements of the dna repair system. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2013; 83(2): 112–119 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7868/S0869587313010180
21. Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R., Tekutskaya E.E., Rubtsova I.T. Prevalence and molecular genetic features of epidermolysisbullosa in Krasnodar Krai. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(5): 88–99 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-5-88-99

22. Tekutskaya E.E., Gusaruk L.R., Il'chenko G.P. Effect of an alternating magnetic field on the chemiluminescence of human peripheral blood mononuclear cells and the production of pro-inflammatory cytokines. *Biofizika*. 2022; 67(1): 113–120 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31857/s0006302922010112
23. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. The G allele of MMP12 -82 A>G promoter polymorphism as a protective factor for COPD in Bulgarian population. *Arch. Physiol. Biochem.* 2017; 123(5): 371–376. DOI: 10.1080/13813455.2017.1347690
24. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. MMP12 -82 A>G Promoter Polymorphism in Bronchial Asthma in a Population of Central Bulgaria. *Lab. Med.* 2018; 49(3): 211–218. DOI: 10.1093/labmed/lmx085. PMID: 29390099
25. Gilowska I., Majorczyk E., Kasper Ł., Bogacz K., Szczegielniak J., Kasper M., Kaczmarek J., Skomudek A., Czerwinski M., Śladek K. The role of MMP-12 gene polymorphism -82-A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study. *BMC Med. Genet.* 2019; 20(1): 19. DOI: 10.1186/s12881-019-0751-9

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Павлюченко И.И.

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

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

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

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

### Гусарук Л.Р.

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

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

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и его критический пересмотр.

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

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

### Текуцкая Е.Е.

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

Проведение исследования — проведение экспериментов, анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

### Прозоровская Ю.И.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных.

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

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

### Почешхова Э.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Pavlyuchenko I.I.

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

Conducting research — data 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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

### Gusaruk L.R.

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 and its critical revision.

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

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

#### **Tekutskaya E.E.**

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

Conducting research — experimental work, 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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

#### **Prozorovskaya Yu.I.**

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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

#### **Pocheshkhova E.A.**

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.

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

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Павлюченко Иван Иванович** — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-7641>

**Гусарук Любовь Рамазановна\*** — кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4316-3868>

Контактная информация: e-mail: [gusaruk@yandex.ru](mailto:gusaruk@yandex.ru); тел.: +7 (903) 411-04-74;

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

**Текуцкая Елена Евгеньевна** — кандидат химических наук; доцент кафедры радиофизики и нанотехнологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0003-1689-8815>

**Ivan I. Pavlyuchenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Biology with course of medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-7641>

**Lyubov R. Gusaruk\*** — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Biology with course of medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4316-3868>

Contact information: e-mail: [gusaruk@yandex.ru](mailto:gusaruk@yandex.ru); tel.: +7 (903) 411-04-74;

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

**Elena E. Tekutskaya** — Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Chair of Radiophysics and Nanotechnology, Kuban State University.

<https://orcid.org/0000-0003-1689-8815>

**Прозоровская Юлия Игоревна** — аспирант кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

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

<https://orcid.org/0000-0002-8991-7194>

**Yuliya I. Prozorovskaya** — Postgraduate Student, Chair of Biology with course of medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

**Elvira A. Pocheshkhova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Biology with course of medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8991-7194>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ПОВРЕЖДЕНИЙ В ВИДЕ ДИСТОРСИИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ПОСТРАДАВШИХ ПРИ НЕСМЕРТЕЛЬНЫХ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЯХ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.Н. Травенко<sup>1,\*</sup>, В.А. Породенко<sup>1</sup>, С.А. Ануприенко<sup>1</sup>, А.В. Ашхотов<sup>1</sup>, А.С. Пенкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Краснодарского края  
ул. Орджоникидзе, зд. 64, помещ. 32, г. Краснодар, 350000, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Актуальность проблемы связана с увеличением числа транспортных средств и количества повреждений шейного отдела в структуре всех травм позвоночника. В настоящее время отсутствует единая точка зрения на патогенез дисторсионных повреждений шейного отдела позвоночника, алгоритм их диагностики и лечения. Это обуславливает сложности судебно-медицинской оценки травмы мягкотканых структур шеи, особенно при наличии сопутствующих повреждений головы и позвоночника на этом уровне и ряда заболеваний.

**Цель исследования** — анализ частоты встречаемости дисторсионных повреждений шейного отдела позвоночника и их клинико-экспертной оценки с позиций степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека.

**Методы.** Проведено ретроспективное выборочное одномоментное изучение и анализ 32 экспертных заключений судебно-медицинского эксперта в случаях возбуждения административных дел по факту дорожно-транспортных происшествий и причинения вреда здоровью за 2017 г. (один год). Количественные данные, соответствовавшие нормальному распределению, представлены в виде среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ) и структурных долей, выраженные в процентах. Достоверность разности долей оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

**Результаты.** Дисторсионные повреждения шейного отдела позвоночника чаще встречаются при травме внутри салона автомобиля — 81,2%, особенно легкового, и у водителей, чем у пассажиров. Среди пассажиров лидировали те, кто находился на переднем сиденье, — 60,0%. Как самостоятельная патология они встречались очень редко. Наиболее часто регистрировались в сочетании с повреждениями мягких тканей, сочетанной тупой травмой головы, туловища и конечностей, черепно-мозговой либо челюстно-лицевой травмой. В 18% был выявлен шейный остеохондроз. Первичный диагноз травмы преимущественно основывался на основании жалоб и анамнеза (67%), по результатам полноценного неврологического обследования и проведения инстру-

ментальных методов — только в 12 %. Оценка степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, производилась по совокупности с другими выявленными повреждениями. С одинаковой частотой (по 6,2 %) устанавливались тяжкий и средней тяжести вред здоровью, легкий — в 37,5 %, отсутствие вреда здоровью — в 9,3 %. Квалификация не была осуществлена 39,8 % случаев в связи с отсутствием данных полноценного клинического и инструментального обследования (66,7 %), неявки на осмотр потерпевшего (13,3 %). В 20 % в качестве причины экспертами отмечалась невозможность установления обстоятельств и механизма травмы.

**Заключение.** Требуется дальнейшее изучение проблемы и систематизация массива накапливаемых данных. Их последующая обработка с применением клинко-экспертного анализа и методов статистического исследования позволит дать единые алгоритмы постановки диагноза и оценки степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, при механических повреждениях мягкотканых и связочных структур шейного отдела позвоночника.

**Ключевые слова:** дисторсия шейного отдела позвоночника, диагностика, судебно-медицинская оценка степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Травенко Е.Н., Породенко В.А., Ануприенко С.А., Ашхотов А.В., Пенкин А.С. Судебно-медицинская оценка повреждений в виде дисторсии шейного отдела позвоночника у пострадавших при не смертельных дорожно-транспортных происшествиях: наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 76–88. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-76-88>

Поступила 02.02.2022

Принята после доработки 01.04.2022

Опубликована 28.06.2022

## FORENSIC EVALUATION OF CERVICAL SPINE DISTORTION INJURIES IN NON-FATAL ROAD TRAFFIC ACCIDENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY

Elena N. Travenko<sup>1,\*</sup>, Valeriy A. Porodenko<sup>1</sup>, Sergey A. Anuprienko<sup>1</sup>,  
Azamat V. Ashkhotov<sup>1</sup>, Alexander S. Penkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

<sup>2</sup> *Bureau of Forensic Medicine  
Ordzhonikidze str., zd. 64, pom. 32, Krasnodar, 350000, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** The study relevance is substantiated by the growing numbers of road vehicles and cervical spine traumas occurring among all spinal injuries. Currently, there is no common vision of the cervical trauma pathogenesis, diagnostic algorithm or treatment, which stipulates difficulties in the forensic evaluation of soft tissue injuries of the neck, especially combined with the head or spine traumas around neck, as well as certain diseases.

**Objectives.** A study of the incidence of cervical spine distortion injuries and their clinical and forensic assessment for severity to human health.

**Methods.** A retrospective selective single-stage trial and analysis of 32 forensic medical reports on road accident and physical injury administrative cases in 2017 (single year) have been

conducted. Normally distributed data are presented as mean (M), standard deviation (SD) and percent shares. The significance of inter-share variation was estimated with Student's *t*-test.

**Results.** Cervical spine distortion injuries more frequently associated with traumas to drivers than passengers inside the salon (81.2%), especially in passenger vehicles, with front-seat travellers inflicted most often (60.0%). Cases of independent pathology were very rare. The most common were combinations with soft tissue injuries, combined blunt trauma to the head, torso and limbs, with craniocerebral or maxillofacial trauma. Cervical osteochondrosis was revealed in 18% cases. Primary diagnosis predominantly grounded on complaints and history (67%), with only 12% cases using a comprehensive neurological examination or instrumental methods. The severity was assessed in the context of concomitant injuries. Acute and moderate severity had equal rates of 6.2%, light severity — 37.5%, no damage — 9.3%. Non-qualified remained 39.8% cases due to a lack of full clinical and instrumental examination (66.7%) or the victim's failure to appear (13.3%); 20% cases were expert-reported as uncertain for trauma circumstances and mechanism.

**Conclusion.** Further research and systematisation of the data accumulated are necessary. The following clinical and forensic evaluation, as well as statistical analyses will facilitate common diagnostic and severity assessment algorithms to develop for mechanical soft tissue and ligament injuries of the cervical spine.

**Keywords:** cervical spine distortion, diagnosis, forensic medical evaluation of injury severity

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

**For citation:** Travenko E.N., Porodenko V.A., Anuprienko S.A., Ashkhotov A.V., Penkin A.S. Forensic evaluation of cervical spine distortion injuries in non-fatal road traffic accidents: an observational study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(3): 76–88. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-76-88>

Submitted 02.02.2022

Revised 01.04.2022

Published 28.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Термин *whiplash injury* (от англ. whip — «хлестать», «хлыст») был введен американским врачом Х. Кроу (H. Crowe) в 1928 г. для обозначения



Рис. 1. Схематичное отображение движения шейного отдела позвоночника при «дисторсионной травме».

Fig. 1. Schematic representation of cervical spine trajectory in distortion injury.

травмы позвоночника — «хлыстовая травма», возникающей у водителя и пассажиров в салоне (рис. 1) при столкновении передней части одного автомобиля с задней частью другого, в виде повреждения мышц, связок и мягких тканей.

В последующем Watson Jones в 1940 г. дал определение этой травмы как «растяжение связочного аппарата шеи», и оно было признано более приемлемым. Возникающая группа симптомов при отсутствии или наличии физикальных данных была объединена под общим названием WAD (Whiplash associated disorder) [1]. Различают «острое растяжение шеи», при котором жалобы и симптомы исчезают самопроизвольно или после лечения на протяжении 6 месяцев после травмы. В этом периоде выделяют 5 степеней тяжести (Квебекская классификация расстройств, связанных с хлыстовой травмой) данной патологии (табл. 1). Также выделяют «поздний хлыстовый синдром», когда клиническая картина сохраняется более 6 месяцев. Факторами риска развития хронического процесса являются пожилой возраст, женский пол, не диагностированная и не леченная своевременно острая форма травмы, сочетание с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и др. Вместе с тем понятие

Таблица 1. Классификация тяжести хлыстовой травмы шейного отдела позвоночника (ШОП)  
Table 1. Severity classification of whiplash cervical spine trauma

| Степень | Клиническая картина                                                                                                    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0       | нет жалоб, нет симптомов                                                                                               |
| 1       | жалобы на боли в ШОП, нет симптомов                                                                                    |
| 2       | боли в ШОП, ограничение движений или местная болезненность                                                             |
| 3       | боли в ШОП, ограничение движений или местная болезненность, мышечная слабость, чувствительные расстройства, арефлексия |
| 4       | перелом и/или вывих в ШОП                                                                                              |

«хлыстовая травма» вызывает до настоящего времени споры, поскольку его относят к не медицинским и многие авторы предлагают другие обозначения этого повреждения шейного отдела позвоночника: «цервикокраниальная акцелераторная травма», «гиперэкстензионная травма» или «дисторсионная травма шейного отдела позвоночника» — ДШОП<sup>1</sup> [2–6].

Дисторсия шейного отдела позвоночника (ДШОП) как самостоятельная нозологическая единица не классифицируется, согласно МКБ-10 относится к разделу S13.4 — «растяжение и перенапряжение», с подкатегориями: «передней продольной связки ШОП», «атлanto-окципитального сустава», «хлыстовая травма». В клинической практике такой диагноз обычно обозначает нарушение целостности фиксирующего связочного аппарата позвонков (сухожильных фасций) при сохраненной функции и целостности позвонков. Для ДШОП за счет перерастяжения или компрессии характерны повреждения структур переднего и заднего опорных комплексов шейного отдела позвоночника — связок: передней и задней продольных, желтых, надостной, межостных, поперечно-остистых, межпоперечных, атлanto-окципитальной. Кроме травмы связок может произойти растяжение мышц, редко — повреждения межпозвонкового диска, дугоотростчатых суставов, шейных корешков второго шейного позвонка. В целом исследования, характеризующие механизм повреждения паравертебральных тканей и связочно-суставного аппарата, в литературе представлены незначительно [3].

Распространенность ДШОП прямо пропорциональна числу дорожно-транспортных происшествий, составляет до 15–25 % от всех травм шеи, нередко сочетается с черепно-мозговой и челюстно-лицевой травмой, дегенеративно-дистрофическими изменениями<sup>2</sup> [4].

В практике судебно-медицинской экспертизы повреждения шейного отдела позвоночника являются одной из сложнейших проблем при определении степени вреда здоровью потерпевших в связи с отсутствием четких клинико-инструментальных дифференциально-диагностических критериев травмы фиксационных структур ШОП [7]. Трудности клиницистов приводят к ошибкам судебно-медицинских экспертов при оценке степени тяжести вреда здоровью [8]. В этой связи представляется целесообразным дальнейшее изучение изолированных и сочетанных дисторсионных повреждений шейного отдела позвоночника.

**Цель исследования** — анализ частоты встречаемости дисторсионных повреждений шейного отдела позвоночника и их клинико-экспертной оценки с позиций степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное выборочное одномоментное изучение 32 экспертных заключений судебно-медицинского эксперта в случаях возбуждения административных дел по факту дорожно-транспортных происшествий и причинения вреда здоровью.

### Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Куб ГМУ Минздрава России). Продолжительность исследования составляла 1 год (2017).

<sup>1</sup> Ульянов В. Ю., Салиху Х., Норкин И. А. Флексивно-экстензионные повреждения шейного отдела позвоночника: возможности моделирования и меры первичной профилактики дорожно-транспортного травматизма (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020; 16 (2): 500–505.

<sup>2</sup> Морев А. В., Яриков А. В., Горбатов Р. О. Хлыстовая травма шейного отдела позвоночника. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 4.

**Критерии соответствия****Критерии включения**

Пострадавшие при дорожно-транспортных происшествиях с установленным диагнозом дисторсии шейного отдела позвоночника по данным медицинских документов.

**Критерии не включения**

Пострадавшие при контакте с тупым твердым предметом с установленным диагнозом дисторсии шейного отдела позвоночника по данным медицинских документов.

**Критерии исключения**

Пострадавшие с травмой шейного отдела позвоночника в виде ушиба и разрыва шейного отдела спинного мозга.

**Описание критериев соответствия**

Критерии устанавливались из вторичных источников — данных медицинских документов.

**Подбор участников в группы**

Подбор участников в группы проводился из массива выборки пострадавших в ДТП за один год по признаку — наличие установленного диагноза дисторсии шейного отдела позвоночника.

**Целевые показатели исследования****Основной показатель исследования**

Основными показателями проводимого исследования явилась динамика удельного веса пострадавших с различной степенью тяжести вреда, причиненного здоровью человека, при наличии установленного диагноза «Дисторсия шейного отдела позвоночника», значения его распространенности в зависимости от вида и механизма образования повреждений, транспортного средства, сочетания с другими травмами, проводимыми диагностическими мероприятиями.

Приведены данные анализа удельного веса пострадавших с различной степенью тяжести вреда, причиненного здоровью человека, при наличии установленного диагноза «Дисторсия шейного отдела позвоночника», распространенности такой травмы в зависимости от вида и механизма травмы, транспортного средства, сочетания с другими травмами, проводимыми диагностическими мероприятиями.

**Дополнительные показатели исследования**

Дополнительные показатели в рамках настоящего исследования не выявлены.

**Методы измерения целевых показателей**

Полученные в результате анализа данные заносили в таблицы, графическое отображение результатов проводили в виде формирования графиков оцениваемых величин.

**Переменные (предикторы)**

Переменными являлись: пол, возраст, вид транспортного средства и расположение пострадавшего в момент травмы, наличие средств безопасности в салоне машины, встречаемость патологии в сочетании с другими повреждениями, обоснованность установления диагноза ДШОП, степень тяжести вреда, причиненного здоровью человека.

**Статистический анализ****Принципы расчета размеров выборки**

Предварительный расчет выборки не производился.

**Методы статистического анализа данных**

Анализ и описательную часть работы проводили при помощи программ Statistica 10 (StatSoft, США). Полученные показатели заносились в таблицы Excel 2010 (Windows 10). Для проверки статистических гипотез о виде распределения были использованы критерии Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Количественные данные, соответствовавшие нормальному распределению, представлены в виде среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ) и структурных долей, выражены в процентах. Достоверность разности долей оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Статически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Формирование и характеристика групп исследования**

В исследование включены 32 архивных экспертных заключения (рис. 2), составивших одну группу исследования, где фигурирует диагноз «Дисторсия шейного отдела позвоночника» в пункте выводов о характере повреждений, возникших у пострадавших в результате дорожно-транспортных происшествий. Среди обследованных оказалось 65,6 % женщин и 34,4 % мужчин. Средний возраст составил  $36,07 \pm 6,14$  года.

**Основные результаты исследования**

Проведенным исследованием установлено, что диагноз ДШОП чаще встречался при травме внутри салона автомобиля — 81,2 % (рис. 3), чем при столкновении пешехода с движущимся транспортным средством — 18,7 % (рис. 3).

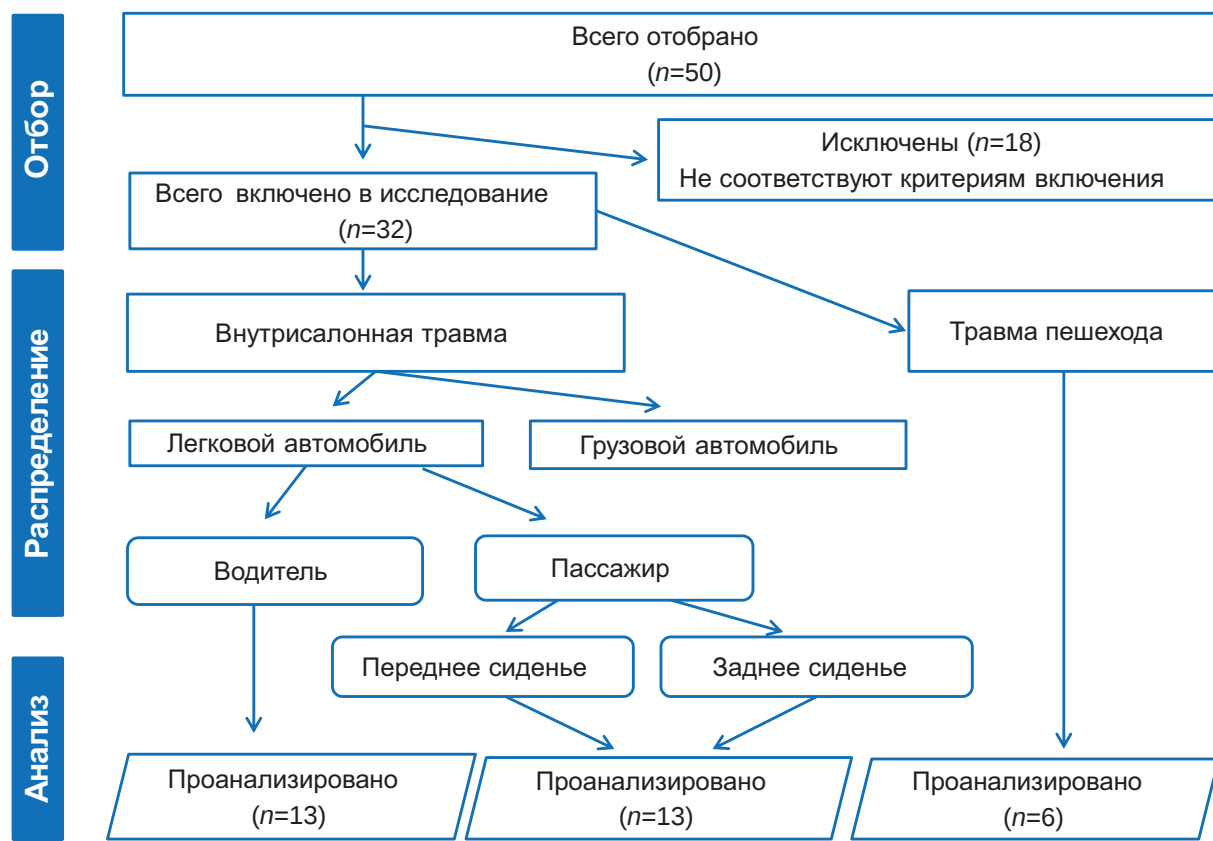


Рис. 2. Дизайн исследования.  
Fig. 2. Experimental design.

Большой процент ДШОП в салоне отмечен при травме, возникшей с участием легкового автомобиля, — 88,5 %. У водителей она была выявлена в 56,6 % случаев, у пассажиров в 43,4 %.

Среди пассажиров лидировали те, кто находился на переднем сиденье, — 26,0 %, травмирование на заднем сиденье составило 17,4 %. При этом в салоне грузового автомобиля отмечены только

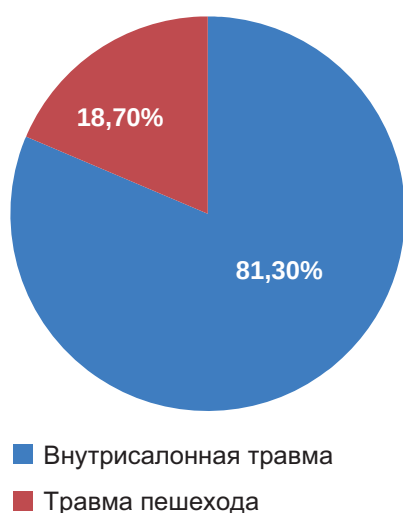


Рис. 3. Распределение случаев ДШОП в зависимости от места нахождения пострадавших при дорожно-транспортных происшествиях.  
Fig. 3. Distribution of cervical spine distortions by victims' localisation in road accidents.

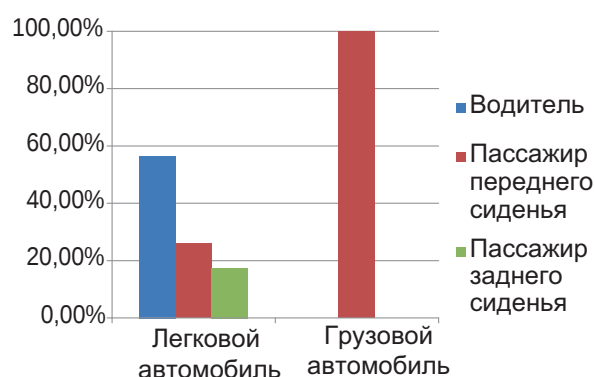


Рис. 4. Частота встречаемости ДШОП у водителей и пассажиров легковых и грузовых автомобилей.  
Fig. 4. Cervical spine distortions rate in drivers and passengers of cars and trucks.

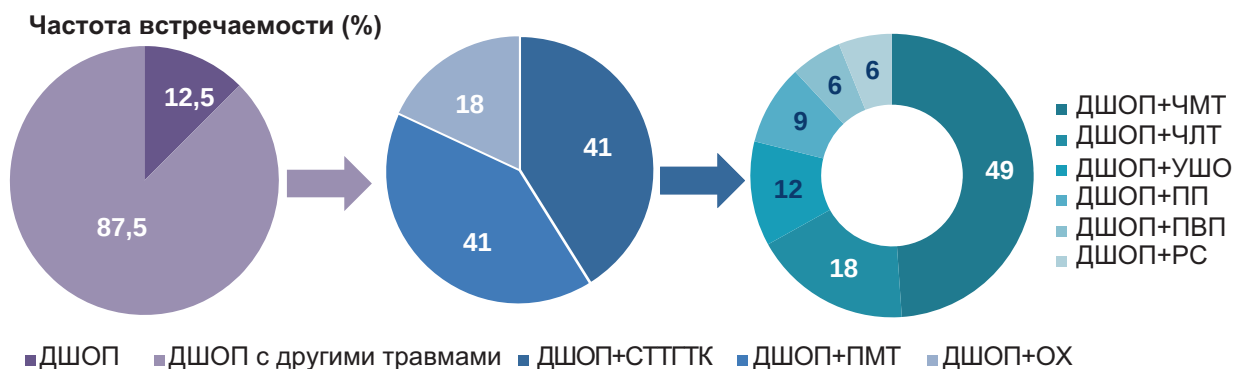


Рис. 5. Варианты сочетания ДШОП с другими повреждениями и состояниями. ДШОП — дисторсионная травма шейного отдела позвоночника; СТТГТК — сочетанная тупая травма головы, туловища и конечностей; ПМТ — повреждение мягких тканей; ОХ — шейный остеохондроз; ЧМТ — черепно-мозговая травма; ЧЛТ — челюстно-лицевая травма; УШО — ушиб шейного отдела; ПП — перелом позвонков; ПВП — подвывих позвонков; РС — разрыв связок.

Fig. 5. Cervical spine distortion combinations with other injuries and conditions. ДШОП — cervical spine distortion injury; СТТГТК — combined blunt trauma to head, trunk and limbs; ПМТ — soft tissue injury; ОХ — cervical osteochondrosis; ЧМТ — craniocerebral trauma; ЧЛТ — maxillofacial trauma; УШО — cervical contusion; ПП — vertebral fracture; ПВП — vertebral subluxation; РС — ligament rupture.

случаи травмы пассажиров — 3 случая (рис. 4). Пешеходы в наших исследованиях получили травму при столкновении с легковым транспортным средством.

Гендерный анализ показал, что чаще такую травму получали женщины-водители — 57,1 %, так же как и женщины-пассажиры — 83 %.

В большинстве случаев (70 %) обстоятельства травмы в медицинских документах не были указаны, практически отсутствовали сведения о средствах индивидуальной безопасности.

Наличие подголовников отмечено в 12 %, подушек безопасности — в 6,2 %. Ни в одной медицинской карте не имелось упоминаний о ремнях безопасности.

ДШОП как самостоятельная патология встречалась очень редко — всего в 4 наблюдениях (рис. 5). Наиболее часто она регистрировалась в сочетании с повреждениями мягких тканей (ПМТ) — 41 %, сочетанной тупой травмой головы, туловища и конечностей (СТТГТК) — 41 %, черепно-мозговой (ЧМТ) — 49 % либо челюстно-лицевой травмой (ЧЛТ) — 18 %. Редко выявляли ушиб шейного отдела (УШО) — 12 %, перелом (ПП) — 9 % и подвывих позвонков (ПВП) — 6 %, разрыв связок (РС) — 6 %. В 18 % в качестве сопутствующего заболевания был выявлен шейный остеохондроз (ОХ).

Первичный диагноз ДШОП выставлялся пострадавшим при их обращении как в учреждения первичной медико-санитарной помощи (поликлиника), так и в медицинские организации скорой и специализированной медицинской помощи (стационары 2-го и 3-го уровней) врачами ско-

рой помощи, травматологами, нейрохирургами, неврологами на основании жалоб и анамнеза в 67 % случаев, по результатам полноценного неврологического обследования и проведения инструментальных методов — только в 12 %. При переводе в другую медицинскую организацию диагноз регистрировался в 21 % наблюдений. Следует также отметить, что диагноз ДШОП врачами указывался не только при растяжениях и разрывах связочного аппарата шеи, но и при наличии ушиба шейного отдела позвоночника, подвывихах и переломах шейных позвонков с ушибом спинного мозга; наблюдалась частая смена диагнозов, особенно в условиях стационарного наблюдения (76 %). В поликлиническом звене она отмечалась реже — в 28,5 % случаев. При последующей выписке и формулировке основного заболевания (состояния) диагноз ДШОП либо сохранялся (97 %), либо исключался (3 %).

Оценки степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, при констатации наличия ДШОП как самостоятельного повреждения в исследуемых наблюдениях не встретилось. В остальных случаях ДШОП оценивалась в совокупности с другими повреждениями. С одинаковой частотой (по 6,2 %) устанавливались тяжелый и средней тяжести вред здоровью, легкий — в 37,5 %, отсутствие вреда здоровью — в 9,3 %. Квалификация не была осуществлена в 39,8 % случаев в связи с неявкой на осмотр потерпевшего (13,3 %), не имелось данных полноценного клинического и инструментального обследования (66,7 %). В 20 % в качестве причины экспертами отмечалась невозможность установления обстоятельств и механизма травмы.

## Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты целью исследования не предусмотрены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Изучение данных о травме при несмертельных дорожно-транспортных происшествиях в виде ДШОП позволило сделать следующие выводы: диагнозом ДШОП клиницисты обозначают не только чрезмерное растяжение связочного аппарата позвонков шейного отдела позвоночника, но и другие виды травм и патологические проявления с выраженным болевым симптомом и ограничением подвижности шеи.

Установление судебными медиками степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, при повреждениях шейного отдела позвоночника в случаях несмертельной транспортной травмы в виде дисторсии затруднено, поскольку анализу подвергаются медицинские документы, в которых отсутствуют полноценные сведения: жалобы и анамнез, данные объективного осмотра, в том числе комплексного осмотра специалистами различных профилей и в динамике, результаты инструментальных методов исследования (рентген, МРТ, КТ, доплерография сосудов шеи и др.).

### Ограничение исследования

Пунктов, ограничивающих проведение данного ретроспективного исследования, не имеется. Вся информация содержится в документах, подлежащих обязательному архивному хранению.

### Интерпретация результатов исследования

Ведущей причиной развития дисторсионных повреждений является травма внутри салона легкового автомобиля как водителя, так и пассажиров переднего сиденья. Наибольший процент травмирования преобладал у женщин. По мнению ряда авторов и американского Страхового института дорожной безопасности (Insurance Institute for Highway Safety — IIHS), это связано не с физиологическими особенностями женского организма, а с выбором автомобилей и обстоятельствами аварий.

Анализ заключений экспертов показывает, что в представленной медицинской документа-

ции для производства экспертизы: медицинской карте больного, получающего амбулаторное лечение, карте стационарного больного, сигнальном листке (карте вызова) скорой помощи диагноз «Дисторсия ШОП» или «Ушиб мягких тканей ШОП» — основывался на основании субъективных ощущений пациентов: боли в шее, вынужденное положение головы, при этом не уточнялось время появления, характер болей (шкала ВАШ), ее локализация, наличие иррадиации, объем движения (шкала AAOS), не определялись квалификация тяжести травмы и оценка качества жизни по индексу нарушения жизнедеятельности при болях в шее (NID). Практически не встречались описания изменений мягких тканей в виде гематом, отека, резкой болезненности при пальпации и перкуссии в зоне травмы шеи и плечевом поясе (синдром позвоночной артерии), вегетативных и психоэмоциональных расстройств.

Инструментальные исследования ограничивались рентгенографией или УЗИ шейного отдела позвоночника, которые были малоинформативными и зачастую каких-либо изменений в этой зоне не выявляли, что согласуется с данными ряда авторов, которые считают, что рентгенография в этом периоде не позволяет выявить каких-либо повреждений. Отдельные исследователи считают вообще нецелесообразным их проведение<sup>3</sup> [9–12]. Вместе с тем при УЗИ у ряда пациентов отмечается гиперинтенсивность сигнала от крыловидных связок, дорзальной атланто-затылочной и покровной мембран, поперечной связки атланта. У таких пострадавших характерным считается рентгенологическая картина в виде отклонения от лордозных линий на уровне 4–5-го шейных позвонков, гипермобильность или нестабильность позвонков на этом уровне; значительное расширение промежутков между остистыми отростками<sup>4</sup> [13–18]. Сказанное определяет предпочтение проведения КТ- и МРТ-визуализации.

Профилактикой такой травмы является применение дополнительных устройств активной и пассивной безопасности в салоне автомобиля<sup>5</sup> [9, 19–23] и их модернизация, однако проведенный анализ медицинской документации показывает, что врач уделяет мало внимания сбору информации о наличии в момент ДТП таких средств в салоне автомобиля, что затрудняет оценку их влияния на развитие травмы и последующий характер

<sup>3</sup> Островский В. В., Щаницын И. Н. Персонализированный подход к диагностике и лечению пациентов с посттравматическими и дегенеративными поражениями шейного отдела позвоночника. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 14 (2): 244–250.

<sup>4</sup> Тихова К. Е., Савелло В. Е., Мануковский В. А., Шумакова Т. А. Возможности магнитно-резонансной и компьютерной томографии в диагностике острой позвоночно-спинномозговой травмы шейного отдела позвоночника. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016; 3 (55): 61–70.

<sup>5</sup> Мухамадеева Р. М., Сайлыубаева С. К. Профилактика снижения уровня аварийности на автодорогах Казахстана. *Наука среди нас*. 2018; 1 (5): 125–131.

возникающих последствий, так же как и возможность делать выводы об эффективности их использования для предотвращения ДШОП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Требуется дальнейшее изучение проблемы и систематизация массива накапливаемых данных. Их последующая обработка с применением клинико-экспертного анализа и методов статистического исследования позволит дать единые алгоритмы постановки диагноза и оценки степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека при механических повреждениях мягкотканно-связочных структур шейного отдела позвоночника.

Очевидно, что подобные экспертизы должны проводиться только комиссионно.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено решением независимого этического комитета федерального государственного бюджетного образо-

вательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 80 от 27.09.2019 г.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 80 of 27.09.2019.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской помощи при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яриков А.В., Перлмуттер О.А., Фраерман А.П., Бояршинов А.А., Лавренюк А.Н., Симонов А.Е., Яксаргин А.В., Яикбаев И.П. Хлыстовое повреждение шейного отдела позвоночника. *Журнал МедиАль*. 2019; 1: 47–53. DOI: 10.21145/2225-0026-2019-1-47-53
2. Walton D.M., Macdermid J.C., Giorgianni A.A., Mascarenhas J.C., West S.C., Zammit C.A. Risk factors for persistent problems following acute whiplash injury: update of a systematic review and meta-analysis. *J. Orthop. Sports. Phys. Ther.* 2013; 43(2): 31–43. DOI: 10.2519/jospt.2013.4507
3. Sarrami P., Armstrong E., Naylor J.M., Harris I.A. Factors predicting outcome in whiplash injury: a systematic meta-review of prognostic factors. *J. Orthop. Traumatol.* 2017; 18(1): 9–16. DOI: 10.1007/s10195-016-0431-x
4. Teresiński G. Development of selective criteria for the verification of whiplash-associated disorders. *Arch. Med. Sadowej. Kryminol.* 2019; 69(4): 164–191. DOI: 10.5114/amsik.2019.95716
5. Alektoroff K., Papanagiotou P. Schleudertrauma der Halswirbelsäule [Whiplash injury of the cervical spine]. *Radiologe*. 2021; 61(8): 710–713. German. DOI: 10.1007/s00117-021-00877-5
6. Kaale B.R., Krakenes J., Albrektsen G., Wester K. Head position and impact direction in whiplash injuries: associations with MRI-verified lesions of ligaments and membranes in the upper cervical spine. *J. Neurotrauma*. 2005; 22(11): 1294–1302. DOI: 10.1089/neu.2005.22.1294
7. Пиголкин Ю.И., Дубровин И.А., Седых Е.П., Мосоян А.С. Судебно-медицинская оценка повреждений шейного отдела позвоночника у водителя и пассажира переднего сидения современного легкового автомобиля при фронтальном столкновении. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2015; 58(6): 24–27. DOI: 10.17116/sudmed201558624-27
8. Пиголкин Ю.И., Дубровин И.А., Мосоян А.С., Бычков А.А. Судебно-медицинская оценка повреждений при травме в салоне движущегося легкового автомобиля, оборудованного современными средствами индивидуальной безопасности. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2018; 61(1): 16–20. DOI: 10.17116/sudmed20186116-20
9. Тихова К.Е., Савелло В.Е., Мануковский В.А. Возможности магнитно-резонансной и компьютерной томографии в диагностике компрессии спинного мозга у пострадавших с травмой шейного отдела позвоночника. *Скорая медицинская помощь*. 2017; 18(3): 22–27. DOI: 10.24884/2072-6716-2017-18-3-22-27
10. Walton D.M., Elliott J.M. An Integrated Model of Chronic Whiplash-Associated Disorder. *J. Orthop. Sports. Phys. Ther.* 2017; 47(7): 462–471. DOI: 10.2519/jospt.2017.7455
11. Hallgren R.C., Rowan J.J. Assessment of potential strain injury to rectus capitis posterior minor muscles during whiplash type distortions of the cervical spine. *J. Osteopath. Med.* 2021; 121(9): 747–753. DOI: 10.1515/jom-2021-0094
12. Favaretto N., Gheller F., Boscolo-Berto R., Tealdo G., Giacomelli L., Rondinelli R., Marioni G. Road traffic whiplash injury in the elderly: Clinical and video-nystagmographic features. *Am. J. Otolaryngol.* 2020; 41(4): 102497. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102497
13. Favaretto N., Lionello M., Boscolo-Berto R., Giacomelli L., Rondinelli R., Marioni G. Video-nystagmographic evidence in more than 700 consecutive cases of road

- traffic whiplash injury. *Am. J. Otolaryngol.* 2021; 42(3): 102909. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.102909
14. Bottari G., Corradi S., Trotta S., Solarino B. Dissection of the V3-V4 due to whiplash injury: description of a non-fatal case. *Clin. Ter.* 2020; 170(1): e7–e10. DOI: 10.7417/CT.2020.2181
15. Kędzierski M. Technical criteria for assessing the causes of whiplash injuries. Analysis of simulation parameters of road incident and injury risk assessments. *Arch. Med. Sadowej. Kryminol.* 2019; 69(4): 192–207. DOI: 10.5114/amsik.2019.95725
16. Smotrova E., Morris L., McNally D. Comparison of standard automotive industry injury predictors and actual injury sustained during significant whiplash events. *Eur. Spine. J.* 2021; 30(10): 3043–3058. DOI: 10.1007/s00586-021-06851-y
17. Lee Y.H., Lee K.M., Auh Q.S. MRI-Based Assessment of Masticatory Muscle Changes in TMD Patients after Whiplash Injury. *J. Clin. Med.* 2021; 10(7): 1404. DOI: 10.3390/jcm10071404
18. Lee Y.H., Lee K.M., Auh Q.S., Hong J.P. Magnetic Resonance Imaging-Based Prediction of the Relationship between Whiplash Injury and Temporomandibular Disorders. *Front. Neurol.* 2018; 8: 725. DOI: 10.3389/fneur.2017.00725
19. Lee Y.H., Lee K.M., Auh Q.S., Hong J.P. Sex-related differences in symptoms of temporomandibular disorders and structural changes in the lateral pterygoid muscle after whiplash injury. *J. Oral. Rehabil.* 2019; 46(12): 1107–1120. DOI: 10.1111/joor.12845
20. Kasch H., Hjorth T., Svensson P., Nyhuus L., Jensen T.S. Temporomandibular disorders after whiplash injury: a controlled, prospective study. *J. Orofac. Pain.* 2002; 16(2): 118–128
21. Pina D., Puente-López E., Ruiz-Hernández J.A., Ruiz-Cabello A.L., Aguerrevere L., Magalhães T. Whiplash-Associated Disorders. Biopsychosocial Profiles of Pain Perception in Forensic Cases of Victims of Motor Vehicle Accidents. *Front. Psychol.* 2021; 12: 716513. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.716513
22. Elliott J.M., Heinrichs B.E., Walton D.M., Parrish T.B., Courtney D.M., Smith A.C., Hunt J., Kwasny M.J., Wasielewski M., Siegmund G.P. Motor vehicle crash reconstruction: Does it relate to the heterogeneity of whiplash recovery? *PLoS One.* 2019; 14(12): e0225686. DOI: 10.1371/journal.pone.0225686
23. Suissa S. Risk factors of poor prognosis after whiplash injury. *Pain. Res. Manag.* 2003; 8(2): 69–75. DOI: 10.1155/2003/235683

## REFERENCES

1. Yarikov A.V., Perlmutter O.A., Fraerman A.P., Boyarshinov A.A., Lavrenyuk A.N., Simonov A.E., Yaksargin A.V., Yaikbaev I.P. Whiplash injury to the cervical spine. *MediAI Journal.* 2019; 1: 47–53 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21145/2225-0026-2019-1-47-53
2. Walton D.M., Macdermid J.C., Giorgianni A.A., Mascarenhas J.C., West S.C., Zammit C.A. Risk factors for persistent problems following acute whiplash injury: update of a systematic review and meta-analysis. *J. Orthop. Sports. Phys. Ther.* 2013; 43(2): 31–43. DOI: 10.2519/jospt.2013.4507
3. Sarraimi P., Armstrong E., Naylor J.M., Harris I.A. Factors predicting outcome in whiplash injury: a systematic meta-review of prognostic factors. *J. Orthop. Traumatol.* 2017; 18(1): 9–16. DOI: 10.1007/s10195-016-0431-x
4. Teresiński G. Development of selective criteria for the verification of whiplash-associated disorders. *Arch. Med. Sadowej. Kryminol.* 2019; 69(4): 164–191. DOI: 10.5114/amsik.2019.95716
5. Alektoroff K., Papanagiotou P. Schleudertrauma der Halswirbelsäule [Whiplash injury of the cervical spine]. *Radiologe.* 2021; 61(8): 710–713. German. DOI: 10.1007/s00117-021-00877-5
6. Kaale B.R., Krakenes J., Albrektsen G., Wester K. Head position and impact direction in whiplash injuries: associations with MRI-verified lesions of ligaments and membranes in the upper cervical spine. *J. Neurotrauma.* 2005; 22(11): 1294–1302. DOI: 10.1089/neu.2005.22.1294
7. Pigolkin Yu.I., Dubrovin I.A., Sedykh E.P., Mosoian A.S. The forensic medical evaluation of the injuries to the cervical spine in the driver and the front-seat passenger of a modern motor vehicle after the frontal crash. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza.* 2015; 58(6): 24–27 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/sudmed201558624-27
8. Pigolkin Yu.I., Dubrovin I.A., Mosoian A.S., Bychkov A.A. The forensic medical evaluation of the injuries inflicted inside the passenger compartment of a moving car equipped with the modern personal safety systems. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza.* 2018; 61(1): 16–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/sudmed20186116-20
9. Tihova K.E., Savello V.E., Manukovsky V.A. The possibilities of magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnosis of spinal cord compression in patients with cervical spine injury. emergency medical care. 2017; 18(3): 22–27 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/2072-6716-2017-18-3-22-27
10. Walton D.M., Elliott J.M. An Integrated Model of Chronic Whiplash-Associated Disorder. *J. Orthop. Sports. Phys. Ther.* 2017; 47(7): 462–471. DOI: 10.2519/jospt.2017.7455
11. Hallgren R.C., Rowan J.J. Assessment of potential strain injury to rectus capitis posterior minor muscles during whiplash type distortions of the cervical spine. *J. Osteopath. Med.* 2021; 121(9): 747–753. DOI: 10.1515/jom-2021-0094

12. Favaretto N, Gheller F, Boscolo-Berto R, Tealdo G, Giacomelli L, Rondinelli R, Marioni G. Road traffic whiplash injury in the elderly: Clinical and video-nystagmographic features. *Am. J. Otolaryngol.* 2020; 41(4): 102497. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102497
13. Favaretto N., Lionello M., Boscolo-Berto R., Giacomelli L., Rondinelli R., Marioni G. Video-nystagmographic evidence in more than 700 consecutive cases of road traffic whiplash injury. *Am. J. Otolaryngol.* 2021; 42(3): 102909. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.102909
14. Bottari G., Corradi S., Trotta S., Solarino B. Dissection of the V3-V4 due to whiplash injury: description of a non-fatal case. *Clin. Ter.* 2020; 170(1): e7–e10. DOI: 10.7417/CT.2020.2181
15. Kędzierski M. Technical criteria for assessing the causes of whiplash injuries. Analysis of simulation parameters of road incident and injury risk assessments. *Arch. Med. Sadowej. Kryminol.* 2019; 69(4): 192–207. DOI: 10.5114/amsik.2019.95725
16. Smotrova E., Morris L., McNally D. Comparison of standard automotive industry injury predictors and actual injury sustained during significant whiplash events. *Eur. Spine. J.* 2021; 30(10): 3043–3058. DOI: 10.1007/s00586-021-06851-y
17. Lee Y.H., Lee K.M., Auh Q.S. MRI-Based Assessment of Masticatory Muscle Changes in TMD Patients after Whiplash Injury. *J. Clin. Med.* 2021; 10(7): 1404. DOI: 10.3390/jcm10071404
18. Lee Y.H., Lee K.M., Auh Q.S., Hong J.P. Magnetic Resonance Imaging-Based Prediction of the Relationship between Whiplash Injury and Temporomandibular Disorders. *Front. Neurol.* 2018; 8: 725. DOI: 10.3389/fneur.2017.00725
19. Lee Y.H., Lee K.M., Auh Q.S., Hong J.P. Sex-related differences in symptoms of temporomandibular disorders and structural changes in the lateral pterygoid muscle after whiplash injury. *J. Oral. Rehabil.* 2019; 46(12): 1107–1120. DOI: 10.1111/joor.12845
20. Kasch H., Hjorth T., Svensson P., Nyhuus L., Jensen T.S. Temporomandibular disorders after whiplash injury: a controlled, prospective study. *J. Orofac. Pain.* 2002; 16(2): 118–128.
21. Pina D., Puente-López E., Ruiz-Hernández J.A., Ruiz-Cabello A.L., Aguerrevere L., Magalhães T. Whiplash-Associated Disorders. Biopsychosocial Profiles of Pain Perception in Forensic Cases of Victims of Motor Vehicle Accidents. *Front. Psychol.* 2021; 12: 716513. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.716513
22. Elliott J.M., Heinrichs B.E., Walton D.M., Parrish T.B., Courtney D.M., Smith A.C., Hunt J., Kwasny M.J., Wasielewski M., Siegmund G.P. Motor vehicle crash reconstruction: Does it relate to the heterogeneity of whiplash recovery? *PLoS One.* 2019; 14(12): e0225686. DOI: 10.1371/journal.pone.0225686
23. Suissa S. Risk factors of poor prognosis after whiplash injury. *Pain. Res. Manag.* 2003; 8(2): 69–75. DOI: 10.1155/2003/235683

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Травенко Е.Н.

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 ценных замечаний интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

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

Визуализация — подготовка визуализации данных.

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

### Породенко В.А.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

### Ануприенко С.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

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

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

Визуализация — подготовка визуализации данных.

### Ашхотов А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Визуализация — подготовка визуализации данных.

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

#### **Пенкин А.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 ценных замечаний интеллектуального содержания.

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

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

#### **Travenko E.N.**

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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

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

#### **Porodenko V.A.**

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 draft with a valuable intellectual investment.

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

#### **Anuprienko S.A.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data 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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

#### **Ashkhotov A.V.**

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.

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

Visualisation — preparing data for visualisation.

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

#### **Penkin A.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.

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

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Травенко Елена Николаевна\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7403-25211>

Контактная информация: e-mail: [elenaschon@yandex.ru](mailto:elenaschon@yandex.ru);

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

<https://orcid.org/0000-0001-6353-7380>

**Ануприенко Сергей Анатольевич** — ассистент кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9467-8338>

**Ашхотов Азамат Вячеславович** — студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3565-8657>

**Пенкин Александр Сергеевич** — судебно-медицинский эксперт государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Краснодарского края

<https://orcid.org/0000-0001-9257-9467>

**Elena N. Travenko\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7403-25211>

Contact information: e-mail: [elenaschon@yandex.ru](mailto:elenaschon@yandex.ru);  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

**Valeriy A. Porodenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6353-7380>

**Sergey A. Anuprienko** — Research Assistant, Chair of Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9467-8338>

**Azamat V. Ashkhotov** — Graduate Student (6th year), Faculty of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3565-8657>

**Alexander S. Penkin** — Forensic Medical Expert, Bureau of Forensic Medicine.

<https://orcid.org/0000-0001-9257-9467>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН МОШОНКИ НА ТЕРАПИИ РИВАРОКСАБАНОМ КАК ИНДИКАТОР ПРОБЛЕМЫ У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.А. Чепурненко<sup>1,2,\*</sup>, Г.В. Шавкута<sup>2</sup>, А.Д. Насытко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение Ростовской области  
«Ростовская областная клиническая больница»  
ул. Благодатная, д. 170, г. Ростов-на-Дону, 344015, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** В течение последнего десятилетия были разработаны и введены в клиническую медицину прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии, а также для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Серьезным осложнением лечения антикоагулянтами является кровотечение. Рандомизированные контролируемые испытания показали, что в случае развития кровотечения на фоне одного из ПОАК замена на другой не приведет к снижению риска кровотечения. При развитии кровотечения рекомендована не замена одного антикоагулянта на другой, а поиск возможного источника кровотечения и его устранение. При этом возобновление приема антикоагулянта возможно только после полной ликвидации причины кровотечения.

**Описание клинического случая.** Пациент К., 81 года, госпитализирован в отделение неотложной кардиологии государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО «РОКБ») с клиникой тромбоэмболии мелких ветвей обеих легочных артерий, что было подтверждено спиральной компьютерной ангиопульмонографией. Наряду с венозной тромбоэмболией у пациента выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий, что являлось еще одним показанием для приема ПОАК. Риск тромбоэмболии по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — 6 баллов, кровотечения по шкале HAS-BLED — 2 балла. Скорость клубочковой фильтрации на момент кровотечения — 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Пациенту был назначен ривароксабан в дозе 20 мг в сутки. Через 2 года 3 месяца пациент прекратил прием ривароксабана в связи с развитием кровотечения из вен мошонки. При осмотре уролога выявлено с двух сторон расширение вен семенного канатика. При пробе Вальсальвы в венах стойкий ретроградный кровоток. Установлено наличие варикоцеле с обеих сторон.

Пациенту выполнено прерывание венозного кровотока по левой внутренней семенной вене по методике Иванисевича. Причина кровотечения была устранена. Через 1 неделю после оперативного вмешательства пациент возобновил прием ривароксабана.

**Заключение.** Случай представляет интерес редко встречающейся причиной кровотечения, которую удалось установить на фоне приема нового орального антикоагулянта.

**Ключевые слова:** ривароксабан, кровотечение, варикоцеле, антикоагулянты, фибрилляция предсердий

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Насытко А.Д. Кровотечение из варикозно расширенных вен мошонки на терапии ривароксabanом как индикатор проблемы у пожилого пациента: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 89–102. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-89-102>

Поступила 12.09.2021

Принята после доработки 12.02.2022

Опубликована 28.06.2022

## SCROTAL VARICEAL BLEEDING DURING RIVAROXABAN THERAPY AS ALARMING SIGN IN SENESCENT PATIENTS: A CLINICAL CASE

Svetlana A. Chepurnenko<sup>1,2,\*</sup>, Galina V. Shavkuta<sup>2</sup>, Alina D. Nasytko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov Regional Clinical Hospital

Blagodatnaya str., 170, Rostov-on-Don, 344015, Russia

<sup>2</sup> Rostov State Medical University

Nakhichevskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

### ABSTRACT

**Background.** The past decade has witnessed the advent of direct oral anticoagulants (DOACs) into clinical practice for the prevention and treatment of venous thromboembolism, as well as stroke prevention in atrial fibrillation (AF) patients. A serious complication of anticoagulant treatment is bleeding. Randomised controlled trials have shown that the risk of already developed bleeding does not reduce upon a DOAC replacement. In such cases, the bleeding cause diagnosis and elimination are recommended instead of a anticoagulant replacement. An anti-coagulant treatment can only be resumed once the elimination is completed.

**Clinical Case Description.** Patient K., 81 yo, was emergently admitted to a cardiology ward of the Rostov Regional Clinical Hospital with a clinical picture of bilateral pulmonary embolism of small arterial branches confirmed in multislice computed angiopulmonography. Apart from venous embolism, persistent atrial fibrillation was detected as an additional indication for DOAC treatment. A CHA2DS2-VASc risk of thrombosis was 6, HAS-BLED risk of bleeding — 2. Glomerular filtration rate at bleeding was 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. The patient was prescribed rivaroxaban at 20 mg daily. Past 2 years and 3 months, rivaroxaban has been withdrawn due to bleeding developing from scrotal veins. An urologist examination revealed a bilateral spermatic cord veins dilation. A Valsalva test revealed persistent retrograde venous blood flow. Varicocele detected on both sides.

The patient underwent venous occlusion of left internal spermatic vein following an Ivanissevich procedure. The cause of bleeding was eliminated. The patient resumed rivaroxaban 1 week since the operation.

**Conclusion.** The case describes a rare cause of bleeding that has been established at a continued new DOAC therapy.

**Keywords:** rivaroxaban, bleeding, varicocele, anticoagulant, atrial fibrillation.

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

**For citation:** Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V., Nasytko A.D. Scrotal variceal bleeding during rivaroxaban therapy as alarming sign in senescent patients: A clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(3): 89–102. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-89-102>

Submitted 12.09.2021

Revised 12.02.2022

Published 28.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из основных причин инвалидности и смерти, связанных с инсультом [1].

В течение последнего десятилетия были разработаны и введены в клиническую медицину Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) для профилактики и лечения венозной тромбозной патологии, а также для профилактики инсульта у пациентов с ФП [2]. ПОАК показали не меньшую эффективность по сравнению с варфарином в профилактике инсульта и системной эмболии при снижении риска внутримозгового кровоизлияния [3].

Преимущество данных препаратов заключается в том, что их можно назначать в фиксированных дозах, в отличие от антагонистов витамина К, известных своим очень вариабельным антикоагулянтным эффектом, требующим частого мониторинга и корректировки дозы [4].

Одним из представителей ПОАК является прямой ингибитор фактора Ха — ривароксабан, оральная антикоагулянт [5], который быстро достигает стабильного уровня, устраняя необходимость в первоначальной терапии низкомолекулярным гепарином у пациентов с тромбозом легочной артерии. Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, в том числе для снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП [6].

В то же время следует обратить внимание на имеющиеся риски использования антикоагулянтов у пациентов с ФП. Их применение приводит к увеличению риска кровотечения. Кровотечение является серьезным осложнением лечения антикоагулянтами [7].

Рандомизированные контролируемые испытания показали, что дабигатран и ривароксабан вызывают аналогичную частоту кровотечений [8]. Разница в риске развития большого кровотечения для дабигатрана также не была статистически значимой и по сравнению с апи-ксабаном [9]. Таким образом, в случае развития кровотечения на фоне одного из ПОАК замена на другой не приведет к снижению риска кровотечения. В то же время при прекращении лечения антикоагулянтами возникает реактивация свертывающей системы крови, что может проявляться в увеличении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, ишемический инсульт или необъяснимая смерть [10]. Вот почему при развитии кровотечения на фоне приема одного из ПОАК рекомендована не замена одного антикоагулянта на другой,

а поиск возможного источника кровотечения и его устранение. При этом возобновление приема антикоагулянта возможно только после полной ликвидации причины кровотечения.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### Информация о пациенте

Пациент К., 81 год (20.04.1940 года рождения), экстренно госпитализирован в отделение неотложной кардиологии государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО «РОКБ») 04.05.2018 г. с жалобами на общую слабость, давящие, сжимающие боли за грудной при физической нагрузке, перебои в работе сердца. В связи с развитием шока пациент помещен в реанимационное отделение.

*Анамнез заболевания:* считает себя больным с 2016 года, когда стал отмечать появление перебоев в работе сердца, одышку при физической нагрузке. Лечился амбулаторно по месту жительства. Состояние ухудшилось в течение двух-трех дней, когда появились боли в области сердца давящего характера.

*Анамнез жизни:* Уроженец Верхнедонского района Ростовской области, рос и развивался нормально. На момент госпитализации является пенсионером, не работает. Вдовец, имеет 2 детей. Проживает в благоустроенном доме с семьей сына.

*Аллергологический анамнез:* со слов пациента, лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

*Наследственный анамнез:* со слов пациента по материнской и отцовской линии не отягощен.

### Физикальная диагностика

По данным объективного осмотра: рост 175 см, вес 74 кг, индекс массы тела 24,16 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 107 см, окружность бедер 104 см. ЧСС 79 в мин, АД 136/83 мм рт. ст. Перкуторно границы сердца в пределах нормы. Аускультативно приглушенность первого тона, перебои в работе сердца.

Пациенту рекомендовано дообследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, тропониновый тест, общий анализ мочи; электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКС), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), коронарография.

### Предварительный диагноз

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмический вариант с нарушением ритма сердца (НРС) по типу постоянной формы ФП, тахисистолии. Состояние после тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) субсегментарных и сегментарных ветвей; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — 4. HAS-BLED — 4.

Гипертоническая болезнь III ст., достигнут целевой уровень, риск 4.

### Временная шкала

Хронология развития болезни у пациента К. представлена на рисунке 1.

**Диагностические процедуры** (проведены в ГБУ РО «РОКБ»)

### Лабораторные исследования

Общий анализ крови (таблица 1).

Общий анализ мочи (от 06.05.2018 г.) — без особенностей.

Биохимический анализ крови (от 10.05.2018 г.) (референсные значения указаны в скобках): общий белок — 12,6 ммоль/л (8,5–20,5 ммоль/л), прямой

билирубин — 4,4 ммоль/л (1–20 ммоль/л), АЛТ — 29 ед/л (до 45 ед/л), АСТ — 29 ед/л (до 37 ед/л), мочевины — 5,8 ммоль/л (2,8–7,2 ммоль/л), креатинин — 83,7 ммоль/л (62–120 ммоль/л), скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI): 77 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (90–150 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), глюкоза — 4,51 ммоль/л (3,8–6,3 ммоль/л), К<sup>+</sup> — 4,86 ммоль/л (3,5–5,0 ммоль/л), Na<sup>+</sup> — 145,6 ммоль/л (136–145 ммоль/л).

Коагулограмма (от 10.05.2018 г.): активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 29,4 сек (24–35 сек), протромбиновый индекс (ПТИ) — 93,3 % (80–105 %), тромбиновое время (ТВ) — 30,1 сек (18–24 сек), фибриноген — 3,3 г/л (2–4 г/л), международное нормализованное отношение (МНО) — 1,0 у.е. (0,9–1,5 у.е.).



Рис. 1. Хронология развития болезни у пациента К.: ключевые события и прогноз.

Fig. 1. Disease sequence in patient K., key events and prognosis.

Таблица 1. Показатели общего анализа крови пациента К. в динамике

Table 1. General blood count dynamics in patient K.

| Показатели гемограммы                      | Результат        |                  | Референсные значения |
|--------------------------------------------|------------------|------------------|----------------------|
|                                            | от 04.05.2018 г. | от 10.05.2018 г. |                      |
| Гемоглобин (г/л)                           | 140              | 142              | 130–160              |
| Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )          | 4,4              | 4,47             | 4,0–5,1              |
| Гематокрит (%)                             | 39               | 40,8             | 40–48                |
| Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )              | 8,7              | 9,4              | 4,0–9,0              |
| Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )             | 196              | 181              | 180–320              |
| Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/ч) | 8                | 21               | 2–10                 |
| Нейтрофилы (%):                            |                  |                  |                      |
| сегментоядерные                            | -                | 77               | 47–72                |
| палочкоядерные                             | -                | 3                | 1–6                  |
| Лимфоциты (%)                              | -                | 14               | 19–37                |
| Эозинофилы (%)                             | -                | 1                | 0,5–5                |
| Моноциты (%)                               | -                | 5                | 3–11                 |

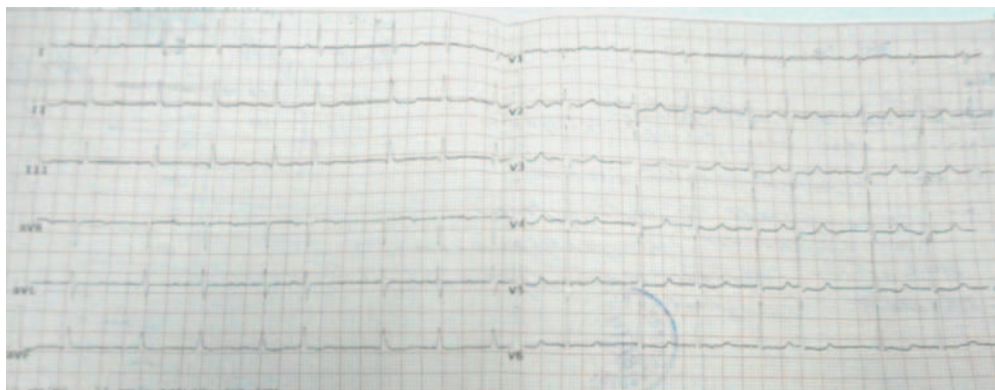


Рис. 2. Электрокардиограмма от 04.05.2018 г.

Fig. 2. Electrocardiography, 04.05.2018.

**Тропониновый тест** (от 04.05.2018 г.): менее 50 нг/мл (<0,29 нг/мл).

### Инструментальные исследования

#### Электрокардиограмма (ЭКГ):

От 04.05.2018 г.: фибрилляция предсердий (ФП) с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 74–125 в минуту; признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (рис. 2).

От 10.05.2018 г.: отмечается урежение ЧСС до 65–110 уд/мин, в остальном без динамики.

**Эхокардиоскопия (ЭхоКС)** (от 04.05.2018 г.): аортальный клапан (АК) трехстворчатый. Створки уплотнены. Регургитация на АК 1 ст. Митральный клапан (МК): створки уплотнены, характер движения створок дискордантный. Регургитация на МК 1,5–2 ст. (рис. 3). Левое предсердие 44 мм. Правый желудочек (ПЖ) 35 мм. Параметры систолической функции ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) 46 мм, конечный диастолический объем (КДО) 100 мл, фракция выброса (ФВ) 44 %. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу 11 мм. Толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу 11 мм. Трикуспидальный клапан (ТК): створки тонкие. Регургитация на ТК 3+ (рис. 4). Легочная артерия (ЛА) 33 мм, створки тонкие. Степень Р на легочном клапане (ЛК) 2–2,5 ст. Расчетное давление в полости ПЖ 60–65 мм рт. ст.

**Коронарография и вентрикулография** (от 04.05.2018 г.): гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях не выявлено, диффузный гипокинез миокарда ЛЖ.

**Ангиография сосудов почек** (от 04.05.2018 г.): обе почечные артерии без гемодинамически значимых стенозов.

**Спиральная компьютерная (СКТ) ангиопульмонография** (от 05.05.2018 г.): легочной ствол

диаметром 33 мм, правая легочная артерия диаметром 27 мм, левая легочная артерия — 25 мм. Отмечаются дефекты контрастирования дистальных отделов сегментарных ветвей правой и левой легочных артерий. Основные стволы легочных артерий туго заполнены, дефектов их контрастирования не выявлено (рис. 5). Заключение: КТ признаки внутрилегочной гипертензии, тромбоэмболия мелких ветвей обеих легочных артерий.

**Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ)** (от 09.05.2018 г.): ритм ФП с ЧЖС 47–161 в минуту; зарегистрировано 273 одиночных и парных полиморфных желудочковых экстрасистол; паузы ритма и эпизоды смещения сегмента ST-T не зафиксированы.

Проведена оценка риска тромбоэмболии по шкале CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc, у пациента имелась хроническая сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), возраст более 75 лет (2 балла), наличие системной тромбоэмболии (2 балла). Риск тромбоэмболических осложнений составил 6 баллов. Кроме того, проведена оценка риска кровотечения по шкале HAS-BLED. У пациента имелась артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.) (1 балл), фактор риска корректируемый, возраст более 65 лет (1 балл). Всего 2 балла.

### Клинический диагноз

**Основной:** Ишемическая болезнь сердца. Аритмический вариант с нарушением ритма по типу желудочковой экстрасистолы, постоянной формы фибрилляции предсердий, нормо-тахисистолический вариант CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc 6 баллов, HAS-BLED 2 балла. Гипертоническая болезнь III стадия, неконтролируемая артериальная гипертензия, степень 1, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий), целевой уровень артериального давления <140/80 мм рт. ст.

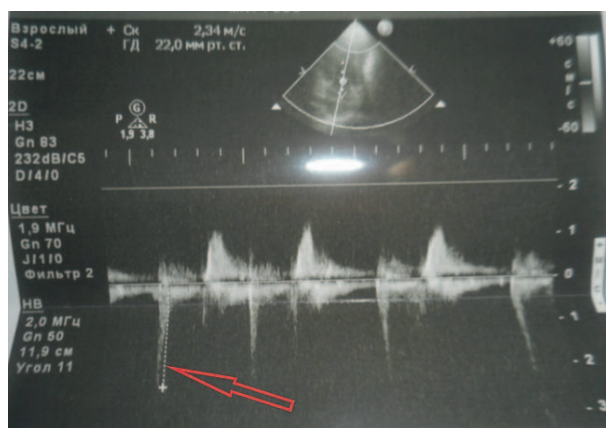


Рис. 3. Регургитация (отмечено стрелкой) на митральном клапане по данным ЭхоКС 04.05.2018 г.

Fig. 3. Mitral valve regurgitation (arrowed) in cardiac echography, 04.05.2018.

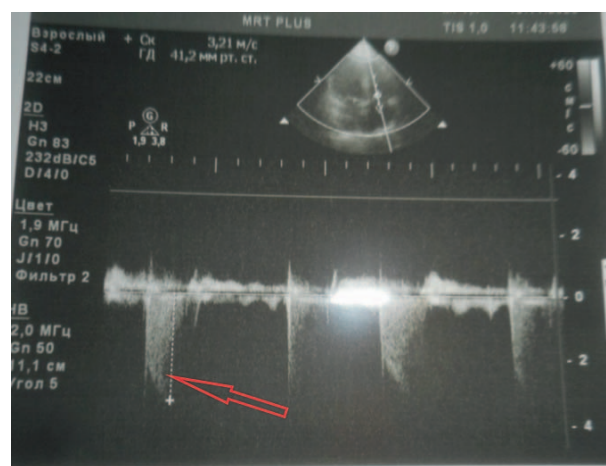


Рис. 4. Регургитация (отмечено стрелкой) на трикуспидальном клапане по данным ЭхоКС 04.05.2018 г.

Fig. 4. Tricuspid valve regurgitation (arrowed) in cardiac echography, 04.05.2018.

**Осложнения:** ХСН с промежуточной фракцией выброса (44 %) IIA ФК (NYHA) 3. Тромбоэмболия мелких ветвей обеих легочных артерий с явлениями шока с 04.05.2018 г. по 05.05.2018 г. Посттромбоэмболическая легочная гипертензия. НТК 3 ст. НМК 1,5–2 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени; недостаточность митрального клапана 1,5–2-й степени.

Таким образом, у пациента были два показания для назначения ПОАК: профилактика инсульта при ФП и венозная тромбоэмболия.

### Дифференциальная диагностика

Вследствие того что посттромбоэмболическая легочная гипертензия (ПТЛГ) является потенциально излечимой патологией, ее следует отли-

чать от других заболеваний, сопровождающихся присутствием тромботических, фиброзных и иных изменений в легочных артериях. Прежде всего необходимо провести дифференциальный диагноз со всеми микроваскулярными формами легочной гипертензии (ЛГ). Значительные трудности при этом представляют больные с возможным вторичным тромбообразованием как осложнением высокой ЛГ.

Отсутствие указаний на перенесенную ТЭЛА, диффузное снижение перфузии легочной ткани по периферии обоих легких могут свидетельствовать в пользу тромбозов *in situ*. Главную роль в решении этого вопроса играет качественно проведенная ангиопульмонография и катетеризация. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) более 1600 дин/см/с<sup>5</sup> более свойственно микроваскулярным формам ЛГ, чем ПТЛГ. ПТЛГ следует отличать от васкулита легочных артерий. При васкулите в период обострения наблюдаются признаки воспаления и утолщения стенки сосуда, а в отсроченную фазу — деформации с формированием стенозов и тромбозов. Подтверждением воспалительного генеза заболевания могут служить изменения сосудов большого круга кровообращения, сходные с изменениями при синдроме Такаясу.

Схожую с ПТЛГ ангиографическую картину имеет ангиосаркома ЛА. Опухоль растет по интима легочной артерии и имеет неровную поверхность, что делает ее очень похожей на крупный пристеночный тромб. Характерным отличием опухоли от тромба является преимущественно центральное расположение. Поражение легочного клапана и ствола легочной артерии типично для ангиосаркомы и редко наблюдается при ПТЛГ. Со временем опухоль может прорасти в дистальные ветви ЛА. Во многих случаях возможно удаление опухоли оперативным путем с последующими курсами химиотерапии, однако риск рецидива опухоли крайне высок.

### Медицинские вмешательства

Проведенное лечение: аторвастатином (20 мг/сутки), метопролола сукцинатом (50 мг/сутки), ривароксабаном (20 мг/сутки), омега-3 (20 мг 2 раза/сут), периндоприлом (10 мг/сутки), спиронолактоном (50 мг/сутки), эноксапарином (4000 анти-ХА МЕ/0,4 мл в сутки).

### Динамика и исходы

08.05.2018 г. переведен из отделения реанимации в кардиологическое отделение ГБУ РО «РОКБ». 11.05.2018 г. выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендации при выписке: ривароксабан 20 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки, метопролола сукцинат 50 мг/сутки, перин-

доприл 10 мг/сутки, спиронолактон 50 мг/сутки, торасемид 2,5 мг/сутки, пантопразол 20 мг/сутки; контрольное посещение кардиолога один раз в три месяца в поликлинику Кардиохирургического центра ГБУ РО «РОКБ».

10.08.2020 г. в связи с развитием кровотечения из вен мошонки пациент обратился к хирургу в поликлинику по месту жительства. Согласно осмотру хирурга: варикоцеле с обеих сторон, мошонка асимметрична, увеличена в размерах, слева визуализируются кровоподтеки, цвет мошонки слева изменен (багрово-синий). Кровотечение купировано наложением местно гемостатической губки.

После консультации хирурга пациент самостоятельно прекратил прием ривароксабана.

На очередном визите к кардиологу в поликлинику Кардиохирургического центра ГБУ РО «РОКБ» 11.09.2020 г. по данным объективного осмотра: состояние пациента удовлетворительное, рост 175 см, вес 70 кг. ИМТ 22,9 кг/м<sup>2</sup>. ОТ 105 см, ОБ 101 см. АД 150/90 мм рт. ст. ЧСС 87 в минуту, тоны аритмичные, кровотечение из вен мошонки слева, в остальном статус без особенностей. Пациенту рекомендована госпитализация.

При госпитализации в кардиологическое отделение ГБУ РО «РОКБ» в целях поиска причины кровотечения пациент направлен на консультацию уролога, гематолога, гастроэнтеролога и дополнительные лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма (табл. 2)) и инструментальные (ЭКГ, ЭхоКС, ультразвуковое триплексное сканирование вен нижних конечностей) исследования.

#### Инструментальные исследования:

По данным ЭКГ от 11.09.2020 г.: ФП с ЧСС 85–120 уд/мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) нормальная. Гипертрофия ГЛЖ с перегрузкой. По данным ЭхоКС от 11.09.2020 г.: МК: створки уплотнены. Регургитация на МК 1,5–2+. Левое предсердие 44 мм. ПЖ 27 мм. ПП: 72×53 мм, КДР 48 мм, КДО 106 мл, ФВ 53%. Р на ТК 3+. В остальном без динамики. По данным ультразвукового триплексного сканирования вен нижних конечностей от 11.09.2020 г.: умеренное расширение поверхностных вен обеих голеней преимущественно слева. Тромботических масс в просвете глубоких и поверхностных вен нет. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки и доплерографии сосудов мошонки от 11.09.2020 г.: вены семенных канатиков расширены справа до d 3 мм, слева до d 4 мм. При пробе Вальсальвы в венах стойкий ретроградный кровоток. Заключение: признаки варикоцеле с обеих сторон. По данным УЗИ органов брюшной полости от 11.09.2020 г.: печень —

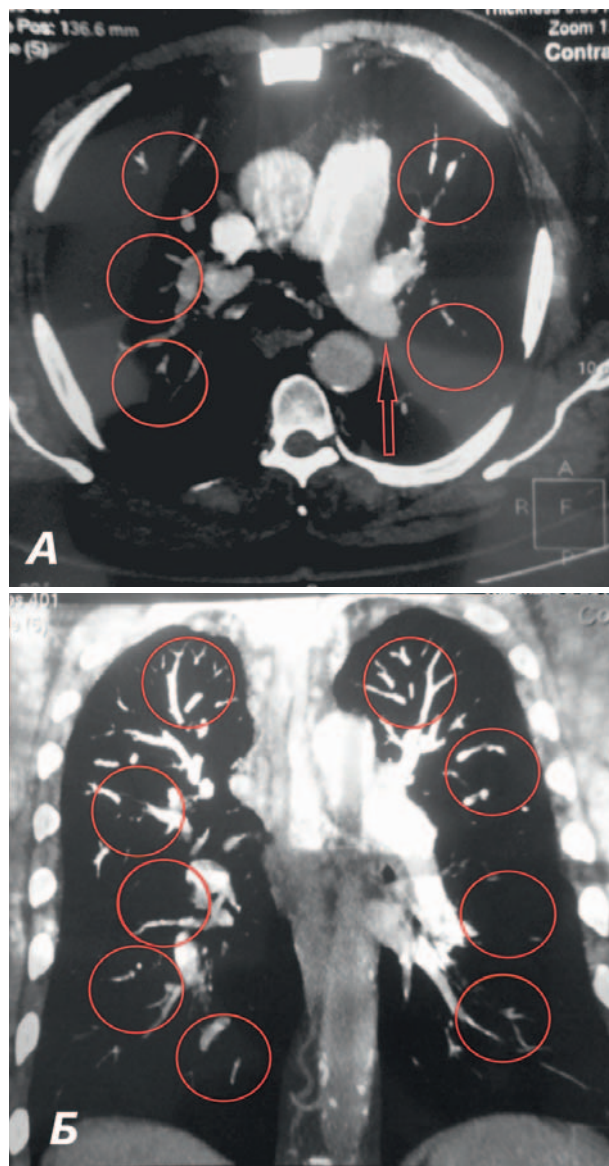


Рис. 5. СКТ ангиопульмонография от 05.05.2018 г. А, Б — указаны дефекты наполнения легочной артерии и ее ветвей.

Fig. 5. MSC angiopulmonography, 05.05.2018. А, Б — filling defects of pulmonary artery and branches.

вертикальный размер правой доли 190 мм, контур ровный, четкий, эхоструктура однородная, эхогенность обычная. V. portae d 10 мм, проходима; желчный пузырь — размеры 80×37 мм, Стенки ровные, не утолщены. Форма грушевидная. В просвете визуализируются конкременты до d 12 мм. Эхоструктура желчи прозрачная. Желчные протоки не расширены. Хоledох d 4 мм. Поджелудочная железа: контуры ровные, четкие. Размеры головки 28 мм, тела 19 мм, хвоста 27 мм. Эхоструктура умеренно неоднородная. Эхогенность повышенная. Селезенка: размеры 103×32 мм, эхоструктура однородная. В брюшной полости свободная жидкость и лимфатические узлы не визуализируются. Заклю-

Таблица 2. Показатели лабораторных исследований  
Table 2. Laboratory test values

| Показатели исследования                                               | Результат        |                  | Референсные значения |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|----------------------|
| Общий анализ крови                                                    |                  |                  |                      |
| Гемоглобин (г/л)                                                      | 131              |                  | 130–160              |
| Эритроциты (×10 <sup>12</sup> /л)                                     | 4,24             |                  | 4,0–5,1              |
| Гематокрит (%)                                                        | 38,8             |                  | 40–48                |
| Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> /л)                                       | 7,3              |                  | 4,0–9,0              |
| Тромбоциты (×10 <sup>9</sup> /л)                                      | 181              |                  | 180–320              |
| Биохимический анализ крови                                            |                  |                  |                      |
| Общий белок (ммоль/л)                                                 | 17,2             |                  | 8,5–20,5             |
| Прямой билирубин (ммоль/л)                                            | 4,8              |                  | 1–20                 |
| Аланинаминотрансфераза (АЛТ))ед./л)                                   | 30               |                  | до 45                |
| Аспартатаминотрансфераза (АСТ)) ед./л)                                | 29               |                  | до 37                |
| Мочевина (ммоль/л)                                                    | 6,4              |                  | 2,8–7,2              |
| Креатинин (ммоль/л)                                                   | 60,4             |                  | 62–120               |
| Скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) (мл/мин/1,73 м²) | 90               |                  | 90–150               |
| Гемостазиограмма                                                      |                  |                  |                      |
| Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек.)        | от 11.09.2020 г. | от 14.09.2020 г. | 24–35                |
|                                                                       | 28,3             | 28,3             |                      |
| Протромбиновый индекс (ПТИ) (%)                                       | 100,1            | 100,1            | 80–105               |
| Тромбиновое время (ТВ) (сек.)                                         | 20,6             | 20,6             | 18–24                |
| Фибриноген (г/л)                                                      | 3,3              | 3,3              | 2–4                  |
| Растворимые фибринмономерные комплексы (мг/100 мл)                    | 3,5              | 3,5              | <4                   |
| Ретракция кровяного сгустка (%)                                       | 44               | 44               | <65                  |
| Д-димер (нг/л)                                                        | 0,49             | 0,49             | <243                 |
| Антитромбин III (%)                                                   | 93,2             | 93,2             | 66–124               |

ние: гепатомегалия. Диффузные изменения поджелудочной железы. Холецистолитиаз.

Консультации специалистов (от 11.09.2020 г.):

**Гастроэнтеролог:** хронический гепатит, хронический гастродуоденит — ремиссия.

**Гематолог:** приобретенная лекарственно-индуцированная коагулопатия легкой степени.

**Уролог:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, киста правой почки, варикоцеле с обеих сторон.

С учетом результатов инструментальных исследований и лабораторных данных установлен следующий диагноз.

Диагноз заключительный клинический (основной): Ишемическая болезнь сердца. Аритмический вариант с нарушением ритма по типу желудочковой экстрасистолии, постоянной формы фибрилляции предсердий, нормо-тахисистолический вариант. Состояние после ТЭЛА субсегментарных и сегментарных ветвей 04.05.2018 г. CHA2DS2-VASc 4. HAS-BLED 4.

Осложнения: ХСН с сохраненной фракцией выброса (53 %) IIA ФК (NYHA) 3.

Сопутствующие: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий), целевой уровень артериального давления <140/80.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, Хронический простатит. Киста правой почки. Варикоцеле с обеих сторон. Хронический гепатит. Хронический гастродуоденит, ремиссия.

#### Дифференциальная диагностика

Патология печени может быть причиной кровотечения. По данным УЗИ органов брюшной полости у пациента выявлена гепатомегалия, однако активность печеночных ферментов находилась в рамках референсных значений. Пациент осмотрен гастроэнтерологом. Установлен диагноз: хронический гепатит, хронический гастродуоденит — ремиссия.

Нарушение функции почек может приводить к замедлению элиминации препарата и повышению его концентрации в крови. Абсолютным противопоказанием к назначению ривароксабана является тяжелая степень нарушения функции почек (клиренс креатинина (КлКр)  $<15$  мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют). Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; а также при лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например нестероидные противовоспалительные препараты, антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина. Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. Указанные препараты пациент не получал.

Кроме того, уровень креатинина на момент обращения составил 60,4 мкмоль/л. СКФ (по формуле CKD-EPI): 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (нормальная СКФ). Ривароксабан единственный из трех новых оральных антикоагулянтов, который разрешен к использованию в дозе 15 мг при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У других новых оральных антикоагулянтов диапазон безопасности уже.

Причиной кровотечения может быть нарушение в свертывающей системе крови. Количество тромбоцитов (Тр) —  $181 \times 10^9$ /л находилось на нижней границе нормы ( $(180-320) \times 10^9$ /л). Показатели гемостазиограммы от 14.09.2020 г. не выходили за пределы референсных значений. По результатам обследования гематологом установлен диагноз: Приобретенная лекарственно-индуцированная коагулопатия легкой степени, которая может вызвать кровотечение только при наличии предрасполагающих факторов.

Локальные причины, которые выявляются на фоне приема антикоагулянтов. В данном случае причиной кровотечения явилось варикозное расширение вен мошонки. Назначение ПОАК позволило своевременно выявить патологию.

Варикоцеле лечится хирургическим путем (варикоцелэктомия) или радиологической эмболизацией. Хирургический метод остается самым популярным способом лечения. Цель хирургического лечения: перевязать расширенные вены, которые впадают в лозовидное сплетение. Обычно используются три хирургических метода: ретроперитонеальный, паховый и субингвинальный. В настоящее время наиболее популярными подходами являются паховая и субингвинальная варикоцелэктомия [11]. Основными осложнениями варикоцелэктомии, описанными в литературе, являются клинический рецидив и образование гидроцеле [2, 12].

11.09.2020 г. пациенту выполнено прерывание венозного кровотока по левой внутренней семенной вене по методике Иванисевича. Причина кровотечения была устранена. 21.09.2020 г. пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара. Через 1 неделю после оперативного вмешательства пациент возобновил прием ривароксабана в дозе 20 мг в сутки.

### Прогноз

Благодаря устранению причины кровотечения у пациента был возобновлен прием ривароксабана в дозе 20 мг/сут. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии со следующими назначениями: ривароксабан 20 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки, метопролола сукцинат 50 мг/сутки, периндоприл 10 мг/сутки, спиронолактон 50 мг/сутки, торасемид 2,5 мг/сутки, пантопразол 20 мг/сутки; контрольное посещение кардиолога один раз в три месяца в поликлинику Кардиохирургического центра ГБУ РО «РОКБ». Прогноз для пациента в контексте его здоровья, жизни благоприятный.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Все эпизоды серьезных кровотечений на фоне приема ПОАК чаще всего связаны со снижением СКФ по сравнению с исходным уровнем. Снижение уровня СКФ у пациентов с обширным кровотечением подчеркивает важность рутинного мониторинга функции почек [11]. Динамика СКФ выглядела следующим образом: 10.05.2018 г. — 77 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 25.08.2020 г.: 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Таким образом, функция почек по сравнению с анализом двухлетней давности даже улучшилась. Первый результат сниженной СКФ мог быть связан с использованием рентгеноконтрастных методов в 2018 г. — СКТ ангиопульмонографии и коронарографии. В дальнейшем функция почек восстановилась. Таким образом, кровотечение

не было вызвано замедлением выведения ривароксана на фоне сниженной функции почек и повышением его концентрации в крови.

У пациентов моложе 65 лет наблюдается меньшее количество желудочно-кишечных кровотечений при лечении новыми антикоагулянтами, однако риск этого нежелательного явления увеличивается в возрасте старше 65 лет и особенно опасен для лиц старше 75 лет [12]. У пожилых людей наблюдается повышение риска желудочно-кишечного кровотечения, когда варфарин или новые пероральные антикоагулянты назначаются одновременно с антиагрегантами [13].

С точки зрения непосредственной причины кровотечения следует сказать следующее. Варикоцеле — патологическое расширение и извилистость компонентов венозного сплетения, дренирующего яички [14]. Встречается у 15–20 % взрослых мужчин и у до 40 % мальчиков, не достигших половой зрелости. [15, 16]. Данная патология чаще наблюдается на левой половине мошонки и может быть причиной снижения тестикулярной (половой) функции [17]. Существует несколько теорий этиологии этой дисфункции [18]. У молодых пациентов главной причиной варикоцеле являются анатомические особенности венозного сплетения. В том числе угол входа тестикулярной вены в левую почечную вену, который определяет функциональную недостаточность венозных клапанов на стыке тестикулярной и почечной вен [19]. В венах мошонки кровь движется снизу вверх, против силы тяжести. Обратному току препятствуют клапаны. Если их работа нарушается, то повышается давление в венах, они расширяются, кровь начинает совершать «маятниковые» движения. Обычно варикоцеле развивается слева из-за анатомических особенностей расположения вен [20, 21]. В пожилом возрасте механизм формирования варикоцеле другой. Расширение вен семенного канатика — патологический процесс, возникающий в резуль-

тате венозного застоя в мочеполовом сплетении. Вследствие этого появляется ретроградный ток крови к яичку, к лозовидному сплетению по вене-анастомозу (наружной семенной вене) с последующим морфологическим изменением этой вены, связанных с ней вен лозовидного сплетения и вен мошонки. В первую очередь при этом страдает наружная семенная вена. Доказано наличие артериального анастомотического узла, образованного яичковой артерией, артерией семявыносящего протока и артерией мышцы, поднимающей яичко. При всех гемодинамических типах варикоцеле отмечают увеличение венозного оттока по вене семявыносящего протока от яичка в предстательную железу [22, 23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случай представляет интерес редко встречающейся причиной кровотечения, которую удалось установить на фоне приема прямого перорального антикоагулянта.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 25.06.2021 г.).

## INFORMED CONSENT

The patient provided a free written informed consent for the clinical case description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed on 25.06.2021).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P., Haas S., Amarencu P., Hess S., Lambelet M., van Eickels M., Turpie A.G.G., Camm A.J.; XANTUS Investigators\*. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *J. Am. Heart. Assoc.* 2020; 9(5): e009530. DOI: 10.1161/JAHA.118.009530
- Eerenberg E.S., Middeldorp S., Levi M., Lensing A.W., Büller H.R. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *Journal of thrombosis and haemostats.* 2015; 13: 1590–1596. DOI: 10.1111/jth.13051
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Sakuma I., Uchiyama S., Atarashi H., Inoue H., Kitazono T., Yamashita T., Shimizu W., Ikeda T., Kamouchi M., Kaikita K., Fukuda K., Origasa H., Shimokawa H. Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND Study sub-analysis. *Heart Vessels.* 2019; 34: 1839–1851. DOI: 10.1007/s00380-019-01425-x

5. Peacock W.F., Tamayo S., Sicignano N., Hopf K.P., Yuan Z., Patel M. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Non-valvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2017; 119(5): 753–759. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.11.023
6. Søgaard M., Nielsen P.B., Skjøth F., Kjaeldgaard J.N., Larsen T.B. Risk of recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism treated with rivaroxaban: A nationwide cohort study. *Cancer Med.* 2019; 8(3): 1044–1053. DOI: 10.1002/cam4.1997
7. Khan F., Huang H., Datta Y.H. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 42(4): 573–578. DOI: 10.1007/s11239-016-1410-z
8. Ellis M.H., Neuman T., Bitterman H., Dotan S.G., Hammerman A., Battat E., Eikelboom J.W., Ginsberg J.S., Hirsh J. Bleeding in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A retrospective population-based cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 33: 55-59. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.05.023
9. de Vries T.I., Eikelboom J.W., Bosch J., Westerink J., Dorresteijn J.A.N., Alings M., Dyal L., Berkowitz S.D., van der Graaf Y., Fox K.A.A., Visseren F.L.J. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur. Heart. J.* 2019; 40(46): 3771a–3778a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz404
10. Dawwas G.K., Brown J., Dietrich E., Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet. Haematol.* 2019; 6(1): e20–e28. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1
11. Das U.N. A Novel Embolization Technique to Stem Hemorrhage Complications and Cancer. *Balkan. Med. J.* 2020; 37(4): 182–183. DOI: 10.4274/balkan-medj.galenos.2020.2020.3.109
12. Khorsand N., Majeed A., Sarode R., Beyer-Westendorf J., Schulman S., Meijer K. Subcommittee on Control of Anticoagulation. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14(1): 211–214. DOI: 10.1111/jth.13148
13. Lee V.W., Tsai R.B., Chow I.H., Yan B.P., Kaya M.G., Park J.W., Lam Y.Y. Cost-effectiveness analysis of left atrial appendage occlusion compared with pharmacological strategies for stroke prevention in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16(1): 167. DOI: 10.1186/s12872-016-0351-y
14. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
15. Cannon C.P., Gropper S., Bhatt D.L., Ellis S.G., Kimura T., Lip G.Y., Steg P.G., Ten Berg J.M., Manassie J., Kreuzer J., Blatchford J., Massaro J.M., Brueckmann M., Ferreiros Ripoll E., Oldgren J., Hohnloser S.H.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Anti-thrombotic Therapy With Dabigatran Etxilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin. Cardiol.* 2016; 39(10): 555–564. DOI: 10.1002/clc.22572
16. Wang H., Zhu B., Yu L., Li Q., Li S., Wang P., Jing T., Men T. Lycopene Attenuates Hypoxia-Induced Testicular Injury by Inhibiting PROK2 Expression and Activating PI3K/AKT/mTOR Pathway in a Varicocele Adult Rat. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2021; 2021: 3471356. DOI: 10.1155/2021/3471356
17. Sack B.S., Schäfer M., Kurtz M.P. The Dilemma of Adolescent Varicoceles: Do They Really Have to Be Repaired? *Curr. Urol. Rep.* 2017; 18(5): 38. DOI: 10.1007/s11934-017-0686-7
18. Minaev S.V., Bolotov Yu.N. Diagnosis and treatment children with acute scrotal pain. Twenty years single centre experience. *Medical News of North Caucasus.* 2015; 10(2): 117–120. DOI:10.14300/mnnc.2015.10026
19. Xu C., Xia W., Sun Y., Chen H., Song T. Positive effects of the inclusion of open-mouth pressure for elimination of blood in microscopic subinguinal varicocelectomy. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51(11): 1933–1939. DOI: 10.1007/s11255-019-02228-9
20. Капто А.А., Жуков О.Б. Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия.* 2016; 2(17): 10–19. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-10-19
21. Shamsiev A.M., Kodirov N.D., Baybekov I.M., Shamsiev J.A., Tereshchenko O.A. Morphologic evolution of the dilated spermatic veins in children with varicocele. *Medical News of North Caucasus.* 2018; 13(3): 517–519. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13094
22. Broe M.P., Ryan J.P.C., Ryan E.J., Murphy D.J., Mulvin D.W., Cantwell C., Brophy D.P. Spermatic vein embolization as a treatment for symptomatic varicocele. *Can. Urol. Assoc. J.* 2021; 15(11): E569–E573. DOI: 10.5489/cuaj.7077
23. Niu Y., Wang D., Chen Y., Pokhrel G., Xu H., Wang T., Wang S., Liu J. Comparison of clinical outcome of bilateral and unilateral varicocelectomy in infertile males with left clinical and right subclinical varicocele: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Andrologia.* 2018; 50(9): e13078. DOI: 10.1111/and.13078

## REFERENCES

- Kirchhof P., Haas S., Amarenco P., Hess S., Lambelet M., van Eickels M., Turpie A.G.G., Camm A.J.; XANTUS Investigators\*. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *J. Am. Heart. Assoc.* 2020; 9(5): e009530. DOI: 10.1161/JAHA.118.009530
- Eerenberg E.S., Middeldorp S., Levi M., Lensing A.W., Büller H.R. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *Journal of thrombosis and haemostats.* 2015; 13: 1590–1596. DOI: 10.1111/jth.13051
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Sakuma I., Uchiyama S., Atarashi H., Inoue H., Kitazono T., Yamashita T., Shimizu W., Ikeda T., Kamouchi M., Kaikita K., Fukuda K., Origasa H., Shimokawa H. Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND Study sub-analysis. *Heart Vessels.* 2019; 34: 1839–1851. DOI: 10.1007/s00380-019-01425-x
- Peacock W.F., Tamayo S., Sicignano N., Hopf K.P., Yuan Z., Patel M. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2017; 119(5): 753–759. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.11.023
- Søgaard M., Nielsen P.B., Skjøth F., Kjældgaard J.N., Larsen T.B. Risk of recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism treated with rivaroxaban: A nationwide cohort study. *Cancer Med.* 2019; 8(3): 1044–1053. DOI: 10.1002/cam4.1997
- Khan F., Huang H., Datta Y.H. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 42(4): 573–578. DOI: 10.1007/s11239-016-1410-z
- Ellis M.H., Neuman T., Bitterman H., Dotan S.G., Hammerman A., Battat E., Eikelboom J.W., Ginsberg J.S., Hirsh J. Bleeding in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A retrospective population-based cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 33: 55–59. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.05.023
- de Vries T.I., Eikelboom J.W., Bosch J., Westerink J., Dorresteyn J.A.N., Alings M., Dyal L., Berkowitz S.D., van der Graaf Y., Fox K.A.A., Visseren F.L.J. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur. Heart. J.* 2019; 40(46): 3771a–3778a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz404
- Dawwas G.K., Brown J., Dietrich E., Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet. Haematol.* 2019; 6(1): e20–e28. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1
- Das U.N. A Novel Embolization Technique to Stem Hemorrhage Complications and Cancer. *Balkan. Med. J.* 2020; 37(4): 182–183. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.3.109
- Khorsand N., Majeed A., Sarode R., Beyer-Westendorf J., Schulman S., Meijer K. Subcommittee on Control of Anticoagulation. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14(1): 211–214. DOI: 10.1111/jth.13148
- Lee V.W., Tsai R.B., Chow I.H., Yan B.P., Kaya M.G., Park J.W., Lam Y.Y. Cost-effectiveness analysis of left atrial appendage occlusion compared with pharmacological strategies for stroke prevention in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16(1): 167. DOI: 10.1186/s12872-016-0351-y
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Cannon C.P., Gropper S., Bhatt D.L., Ellis S.G., Kimura T., Lip G.Y., Steg P.G., Ten Berg J.M., Manassie J., Kreuzer J., Blatchford J., Massaro J.M., Brueckmann M., Ferreiros Ripoll E., Oldgren J., Hohnloser S.H.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etexilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin. Cardiol.* 2016; 39(10): 555–564. DOI: 10.1002/clc.22572
- Wang H., Zhu B., Yu L., Li Q., Li S., Wang P., Jing T., Men T. Lycopene Attenuates Hypoxia-Induced Testicular Injury by Inhibiting PROK2 Expression and Activating PI3K/AKT/mTOR Pathway in a Varicocele Adult Rat. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2021; 2021: 3471356. DOI: 10.1155/2021/3471356
- Sack B.S., Schäfer M., Kurtz M.P. The Dilemma of Adolescent Varicoceles: Do They Really Have to Be Repaired? *Curr. Urol. Rep.* 2017; 18(5): 38. DOI: 10.1007/s11934-017-0686-7
- Minaev S.V., Bolotov Yu.N. Diagnosis and treatment children with acute scrotal pain. Twenty years single centre

- experience. *Medical News of North Caucasus*. 2015; 10(2): 117–120. DOI:10.14300/mnnc.2015.10026
19. Xu C., Xia W., Sun Y., Chen H., Song T. Positive effects of the inclusion of open-mouth pressure for elimination of blood in microscopic subinguinal varicocelectomy. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51(11): 1933–1939. DOI: 10.1007/s11255-019-02228-9
20. Kapto A.A., Zhukov O.B. Varicose veins of the small pelvis in men (literature review). *Andrology and genital surgery*. 2016; 2(17): 10–19 (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-10-19
21. Shamsiev A.M., Kodirov N.D., Baybekov I.M., Shamsiev J.A., Tereshchenko O.A. Morphologic evolution of the dilated spermatic veins in children with varicocele. *Medical News of North Caucasus*. 2018; 13(3): 517–519. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13094
22. Broe M.P., Ryan J.P.C., Ryan E.J., Murphy D.J., Mulvin D.W., Cantwell C., Brophy D.P. Spermatic vein embolization as a treatment for symptomatic varicocele. *Can. Urol. Assoc. J.* 2021; 15(11): E569–E573. DOI: 10.5489/cuaj.7077
23. Niu Y., Wang D., Chen Y., Pokhrel G., Xu H., Wang T., Wang S., Liu J. Comparison of clinical outcome of bilateral and unilateral varicocelectomy in infertile males with left clinical and right subclinical varicocele: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Andrologia*. 2018; 50(9): e13078. DOI: 10.1111/and.13078

## ВКЛАД АВТОРОВ:

### Чепурненко С.А.

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 интеллектуального содержания.

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

### Шавкута Г.В.

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 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.

### Насытко А.Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

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

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Chepurnenko S.A.

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.

### Shavkuta G.V.

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.

Resource support of research — provision of laboratory samples.

### Nasytko A.D.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Чепурненко Светлана Анатольевна\*** — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>

Контактная информация: e-mail: [ch.svet2013@yandex.ru](mailto:ch.svet2013@yandex.ru); тел.: 8 (918) 507-28-93;

пер. Нахичеванский, д. 19, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

**Шавкута Галина Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4441-1832>

**Насытко Алина Дмитриевна** — лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6341-6749>

**Svetlana A. Chepurnenko\*** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>

Contact information: e-mail: [ch.svet2013@yandex.ru](mailto:ch.svet2013@yandex.ru); tel.: 8 (918) 507-28-93;

Nakhichevanskiy per., 19, Rostov-on-Don, 344022, Russia

**Galina V. Shavkuta** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4441-1832>

**Alina D. Nasytko** — Laboratory Assistant, Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6341-6749>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЗПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

И.И. Куценко, И.О. Боровиков\*, О.В. Томина, Х.И. Горринг, В.П. Булгакова,  
О.И. Боровикова

*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 связана с отсутствием действенных методов вторичной профилактики ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и рака шейки матки. В настоящее время единственным доказанным методом лечения неопластических процессов нижнего отдела гениталий является деструктивная терапия, при этом даже после такого лечения частота рецидивов вирусной инфекции достаточно высока. В мире сейчас активно дискутируется вопрос о профилактической роли вакцины против ВПЧ на фоне уже имеющегося поражения шейки матки, но эти данные разрознены и противоречивы. В настоящем исследовании проведен анализ имеющиеся научных публикаций, посвященных оценке эффективности вакцинации против вируса папилломы человека в качестве вторичной профилактики связанной с ним патологии шейки матки.

**Цель исследования** — оценить фактические данные об эффективности адъювантной вакцинации против вируса папилломы человека у пациентов, получавших деструктивную терапию цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

**Методы.** Проведен анализ данных научной литературы за 10 лет, посвященных эффективности адъювантной вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) для снижения риска рецидива предраковой патологии шейки матки в виде цервикальных неоплазий. Результаты были представлены в виде разницы средних или объединенных соотношений шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ). Статистическая обработка проводилась с использованием программы Review Manager (Computer program, Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020).

**Результаты.** Тринадцать русско- и англоязычных исследований были определены для окончательного анализа. В целом были включены 21 702 пациентки с дисплазией шейки матки: 5941 (27,4 %) получила периоперационную вакцину против ВПЧ, в то время как 15 761 (72,6 %) прошла только хирургическое лечение. Рецидивы CIN I (легкая степень цервикальной интраэпителиальной неоплазии) (ОШ 0,45, 95 % ДИ от 0,27 до 0,73;  $p = 0,001$ ), CIN II (средняя степень цервикальной интраэпителиальной неоплазии) (ОШ 0,33, 95 % ДИ от 0,20 до 0,52;  $p < 0,0001$ ) были ниже у вакцинированных, чем в невакцинированной группе.

**Заключение.** Адъювантная вакцинация против ВПЧ связана со снижением риска рецидива цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы пролить больше света на роль вакцинации против вируса папилломы человека в качестве вторичной профилактики ассоциированных с ним поражений.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вакцинация против ВПЧ, адъювантная терапия

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Куценко И.И., Боровиков И.О., Томина О.В., Горринг Х.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И. Вакцинация против вируса папилломы человека после адъювантной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 103–120. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-103-120>

Поступила 02.01.2022

Принята после доработки 06.04.2022

Опубликована 28.06.2022

## HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION FOLLOWING ADJUVANT THERAPY FOR CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov\*, Oksana V. Tomina, Hava I. Gorrington, Vera P. Bulgakova, Olga I. Borovikova

Kuban State Medical University

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

### ABSTRACT

**Background.** The relevance of the problem is supported by the lack of effective secondary prevention measures against human papillomavirus (HPV)-associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer. The only currently verified treatment for lower genital neoplasia is destructive therapy, with the recurrence rate of viral infection remaining quite high even after such interventions. The preventive role of HPV vaccine at pre-existing cervical lesions is actively debated worldwide, but the evidence remains scattered and contradictory. The present study surveys the scientific publications available that evaluate the efficacy of human papillomavirus vaccination as a secondary prevention measure against related cervical pathology.

**Objectives.** An evidence survey on the efficacy of adjuvant vaccination against human papillomavirus in patients undergoing destructive therapy for cervical intraepithelial neoplasia.

**Methods.** We have conducted a 10 year-depth review of scientific literature on the adjuvant human papillomavirus (HPV) vaccination efficacy for reducing the recurrence risk of precancerous cervical neoplasia. The results are presented in form of the difference of mean or pooled 95% confidence-interval odds ratios (OR; 95% CI). Statistical analyses were conducted with Review Manager v. 5.4 (The Cochrane Collaboration, 2020).

**Results.** Thirteen Russian- and English-language studies were selected for final analysis. A total of 21,702 cervical dysplasia patients were included: 5,941 (27.4%) received a perioperative HPV vaccine, while 15,761 (72.6%) only had surgical treatment. Recurrences of CIN I (mild cervical intraepithelial neoplasia; OR 0.45, 95% CI 0.27–0.73;  $p = 0.001$ ) and CIN II (moderate cervical intraepithelial neoplasia; OR 0.33, 95% CI 0.20–0.52;  $p < 0.0001$ ) were lower in the vaccinated vs. unvaccinated cohort.

**Conclusion.** Adjuvant HPV vaccination associates with a lower risk of recurrence in cervical intraepithelial neoplasia. Further research is necessary to shed more light on the role of human papillomavirus vaccination as a secondary prevention measure against its associated lesions.

**Keywords:** human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, HPV vaccination, adjuvant therapy

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

**For citation:** Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Tomina O.V., Gorrington Kh.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. Vaccination against human papillomavirus after adjuvant therapy of cervical in-

traepithelial neoplasia. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(3): 103–120. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-103-120>

Received 01.02.2022

Adopted after revision 06.04.2022

Published 28.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, — около 80 % женщин подвергаются его воздействию на протяжении своей жизни [1]. Несмотря на активную циркуляцию генотипов ВПЧ, у большинства женщин развивается бессимптомная инфекция, без каких-либо клинических или гистологических признаков [2]. Однако персистирующая инфекция ВПЧ может вызвать неинвазивный и инвазивный рак [3].

Профилактические вакцины против вируса папилломы человека считаются наиболее успешной и экономически эффективной мерой первичной профилактики такого общественно значимого заболевания, как рак шейки матки [4, 5]. В 2006 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило первую вакцину против ВПЧ, предназначенную для предотвращения рака, связанного с ВПЧ. Вакцины состоят из неинфекционных, ВПЧ-подобных частиц, которые вызывают выработку нейтрализующих L1-специфических антител, блокирующих проникновение вируса в клетки-хозяева. В настоящее время существует три типа вакцин против ВПЧ: 2-, 4- и 9-валентная, все они нацелены на два наиболее онкогенных серотипа: ВПЧ 16 и ВПЧ 18 [6, 7]. Согласно последним (2019) рекомендациям Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP), вакцинация против ВПЧ предназначена как для женщин, так и для мужчин в возрасте от 9 до 26 лет [8]. Все вакцины против ВПЧ являются высокоиммуногенными, причем более 98 % реципиентов вырабатывают антитела в течение одного месяца после завершения вакцинации, и, по-видимому, вакцины обеспечивают защиту в течение не менее 10 лет [9].

Вакцинация против ВПЧ в настоящее время не рекомендуется для пожилых людей или лиц с предыдущим воздействием ВПЧ, в результате чего большая часть населения подвергается риску заболеваний, связанных с этим вирусом [10]. При этом довольно большой пласт населения мог бы получить положительный эффект от вакцинации против ВПЧ сверх текущих рекомендаций: 1) пациенты, которые не соответствовали критериям включения в возраст при введении первой вакцины против ВПЧ; 2) лица, которые не получили или не завершили вакцинацию (например, при отсутствии финансов либо по их личному выбору);

3) редкие случаи неспособности достичь иммунизации после вакцинации; 4) вакцинированные, которые постепенно теряют долгосрочную иммунизацию (вероятно, начиная с 10 лет после вакцинации); 5) лица, уже подвергшиеся воздействию предшествующей ВПЧ-инфекции.

Инфекция, вызванная ВПЧ, может привести к субклиническим и преходящим, латентным или клинически значимым заболеваниям, которые, как правило, часто повторяются, что связано как с активацией старых типов ВПЧ, так и с инфицированием новыми типами, аутоинокуляцией либо с эпизодической реактивацией ранее существовавших латентных инфекций [11].

Последнее время в мире одной из дискуссионных тем в гинекологии и онкологии является терапевтическая роль вакцин против ВПЧ. Поскольку ни одна вакцина еще не была лицензирована для терапевтического использования, особый интерес вызывает предполагаемая роль профилактической вакцинации против ВПЧ в качестве адъювантного лечения пациентов с рецидивирующими заболеваниями, связанными с ВПЧ. Обоснование эффективности вакцин против ВПЧ для вторичной профилактики остается неясным, так как вирусные антигены не подвергаются воздействию на поверхности инфицированных клеток и становятся нецелевыми антителами после проникновения в клетку, такие вакцины не должны быть эффективными в искоренении ранее существовавших инфекций [12, 13]. Выдвигались предположения, что связанная с вакциной индукция иммунологического ответа против ВПЧ может способствовать клиренсу вируса; однако данные по этому конкретному вопросу остаются спорными. До настоящего времени было предложено несколько гипотез для объяснения точных защитных механизмов вакцинации против ВПЧ у инфицированных: 1) перекрестная защита по отношению к другим типам ВПЧ [14, 15]; 2) хирургическое лечение поражений ВПЧ может уменьшить местную воспалительную реакцию и восстановить измененный на фоне ВПЧ цервико-вагинальный гомеостаз, где вакцина может быть эффективной [16, 17]; 3) вакцины против ВПЧ стимулируют клеточно-опосредованный иммунитет, который также может играть роль в предотвращении рецидивирующей инфекции [18]; 4) предотвращение аутоинокуляции на новых открытых анатомических участках. В частности, в отношении последней

гипотезы следует упомянуть, что новая формирующаяся концепция ВПЧ является комменсальным компонентом виroma человека. Действительно, повсеместное распространение и широкое разнообразие генотипов ВПЧ высокого риска, доказанных в образцах вагинальной микробиоты здоровых субъектов, обосновывает возможный механизм вторичной профилактики аутоинокуляции ВПЧ [19, 20]. Несмотря на то что ни в одном крупном клиническом испытании не изучалась эффективность вакцины против ВПЧ для вторичной профилактики у пациентов с активными заболеваниями, связанными с этим вирусом, новые данные предполагают постэкспозиционную роль вакцин против ВПЧ, что требует дополнительного исследования. В настоящем обзоре обобщены имеющиеся данные об эффективности адъювантной вакцинации против ВПЧ для вторичной профилактики у пациентов с активными заболеваниями, связанными с ВПЧ.

## МЕТОДЫ

В исследовании анализируются данные об эффективности адъювантной вакцинации против вируса папилломы человека у пациенток, получавших лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Проведен анализ литературы за 10 лет для всех русско- и англоязычных публикаций, сообщающих об эффективности вакцинации против ВПЧ в качестве дополнения к стандартному лечению для вторичной профилактики цервикальных интраэпителиальных неоплазий. PubMed, Scopus, Кокрейновская библиотека и clinicaltrials.gov были найдены с использованием алгоритма логического поиска для исследований, опубликованных до января 2022 года. Использовались следующие поисковые термины и их термины MESH: «HPV», «cervical cancer», «human papillomavirus», «vaccination», «cervical intraepithelial neoplasia», «CIN», «цервикальная интраэпителиальная неоплазия», «вирус папилломы человека», «ВПЧ», «вакцина». Была проведена дополнительная проверка списков соответствующей литературы. Рефераты статей и, при необходимости, полные тексты статей и перекрестные ссылки на исследования, выявленные из них, были отобраны для получения соответствующей информации. Все дубликаты записей были удалены. Общая стратегия поиска была выполнена с использованием принятых в настоящее время методов отбора и статистического исследования [21, 22] (рис. 1). Контакт с авторами исследований не осуществлялся. Публикации оценивались в зависимости от predetermined критериев включения и исключения.

Критерии включения: 1) рандомизированные контролируемые, проспективные или ретроспек-

тивные наблюдательные исследования; 2) пациенты, проходящие стандартное лечение заболеваний, связанных с ВПЧ; 3) профилактическая вакцинация против ВПЧ (независимо до или после операции) по сравнению с невакцинированными; 4) гистологически подтвержденное заболевание, связанное с ВПЧ.

Критерии исключения: 1) доклады о случаях, редакционные статьи, обзоры и краткие сообщения; 2) исследования с использованием новых вакцин против ВПЧ без одобрения FDA; 3) отсутствие непривитой контрольной группы; 4) исследования, включающие лиц с инвазивными заболеваниями или беременных.

Среди них 39 были исключены, так как они не предоставляли информацию об адъювантной вакцинации против ВПЧ или не было непривитой контрольной группы. Тринадцать исследований соответствовали predetermined критериям включения. Из каждого исследования были извлечены следующие переменные: год публикации, дизайн и настройка исследования, результаты, лечение (CO<sub>2</sub>, лазерная или диатермокоагуляция, криотерапия, радиочастотная абляция, противовирусная терапия), вакцина против ВПЧ (2-, 4- или 9-валентная), сроки вакцинации (до или после операции), последующее наблюдение, рецидив заболевания, время до рецидива. Основные сведения о включенных статьях приведены в таблице 1.

Методологическая оценка качества проводилась в соответствии с Кокрейновским справочником по систематическим обзорам вмешательств v.5.1.0 [18, 19]. Анализ агрегированных данных был выполнен для получения объединенной оценки с использованием оценок воздействия отдельных исследований из опубликованной литературы с использованием программного обеспечения RevMan (Review Manager версии 5.4, Кокрейновское сотрудничество). Дихотомические исходы каждого исследования были выражены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Степень неоднородности оценивалась с помощью статистического индекса  $i^2$  (значение  $i^2$  меньше 25% — низкий уровень неоднородности,  $i^2$  от 25 до 50% — умеренная неоднородность,  $i^2$  больше 50% — высокая неоднородность).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными исходами были частота рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии как независимо от типа ВПЧ, так и связанных с ВПЧ16/18. Тринадцать исследований были опубликованы в период с 2012 по 2021 год

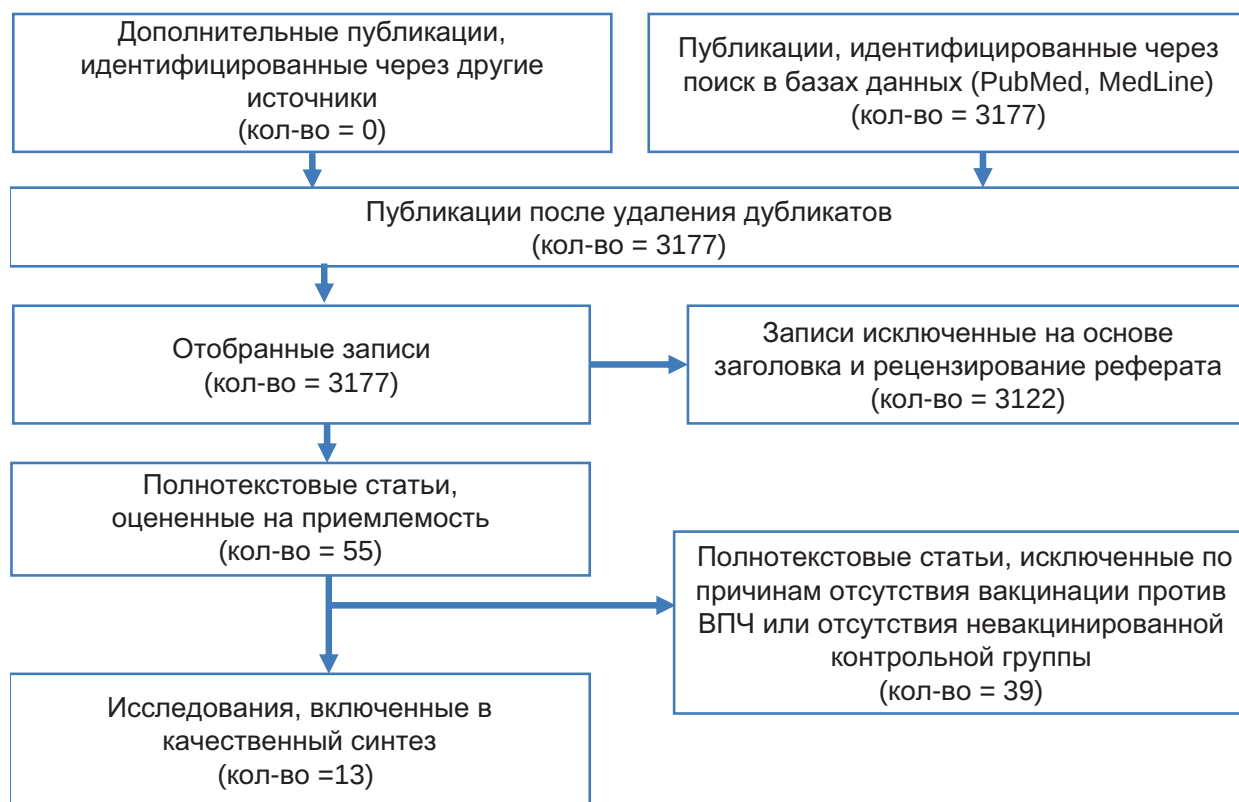


Рис. 1. Отбор литературных источников.  
Fig. 1. Literature selection workflow.

(12 англоязычных и 1 русскоязычное) [23–35]. Четыре были проспективными нерандомизированными [27, 30, 32, 35], два — рандомизированными контролируемые [28, 34], четыре были ретроспективными исследованиями [24, 29, 31, 33] и три были постспециальными объединенными анализами рандомизированных клинических испытаний [23, 25, 26]. Женщины, включенные в исследования, были в возрасте от 15 до 89 лет. Среднее время наблюдения в исследованиях варьировал от 2 до 5 лет. Вакцинация против ВПЧ проводилась после хирургического лечения в 11 исследованиях, незадолго до, либо после в 2 исследованиях. Вакцина была 4-валентной (против генотипов ВПЧ 6/11/16/18) в пяти исследованиях [23, 24, 27, 28, 34] и бивалентной (против 16/18) в двух [25, 26], в шести исследованиях вводили обе вакцины [29–33, 35].

Во всех исследованиях оценивали рецидив CIN II в течение 6–60 месяцев после лечения. Из 21702 женщин, включенных в обзор, рецидив CIN II диагностирован у 1127 (5,2%). Неоднородность для этого сравнения была  $i^2 65\%$  (95% ДИ 35,5–81,1%). Объединенное оценочное отношение шансов (ОШ) составило 0,33 (95% ДИ от 0,20 до 0,52;  $p < 0,0001$ ) (табл. 2; рис. 2).

Анализ подгрупп в соответствии с дизайном исследования, проспективный и ретроспектив-

ный, подтвердил более низкий уровень рецидива CIN II у вакцинированных по сравнению с невакцинированной группой. Гетерогенность для этого сравнения в проспективных испытаниях была  $i^2 77\%$  (95% ДИ 44,2–90,5%). Объединенный расчетный ОШ в проспективных испытаниях составил 0,31 (95% ДИ от 0,14 до 0,72;  $p = 0,006$ ) (табл. 3).

В девяти исследованиях [20–25, 28, 31, 32], имевших в общей сложности 3639 пациенток (1754 в вакцинированной и 1885 в невакцинированной когорте), сообщалось о рецидиве CIN I в течение 6–48 месяцев после операции. Рецидив CIN I произошел у 385 женщин (10,6%): 136 (7,7%) у вакцинированных и 249 (13,2%) в невакцинированной когорте. Неоднородность для этого сравнения была  $i^2 73\%$  (95% ДИ 44,9–86,8%). Объединенный расчетный ОШ составил 0,45 (95% ДИ от 0,7 до 0,73;  $p = 0,001$ ) (табл. 4, рис. 3).

Также анализ чувствительности был выполнен для проспективных и ретроспективных исследований, и он подтвердил более низкую частоту рецидива CIN I у вакцинированных. Гетерогенность для этого сравнения в проспективных испытаниях была  $i^2 0\%$  (95% ДИ 0–89,6%). Объединенный расчетный ОШ в проспективных испытаниях составил 0,23 (95% ДИ от 0,14 до 0,37;  $p < 0,0001$ ) (табл. 5).

Таблица 1. Отобранные исследования

Table 1. Selected research

| Автор, год                         | Дизайн                                                                    | Количество и возраст (лет) пациентов | Степень CIN     | Тип вакцины против ВПЧ и время вакцинации                                                            | Стандартное лечение                                                |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Joura et al., 2012 [23]            | Объединенный анализ 2 *РКИ (FUTURE I и II). Наблюдение 2,5 года (медиана) | 1066<br>15–26                        | CIN I<br>CIN II | 4-валентная на 1-й день, 2 и 6 месяцев после операции                                                | LEEP (84,7%), Конизация (12,5%), Криотерапия (0,7%), другое (2,1%) |
| Kang et al., 2013 [24]             | Ретроспективный случай-контроль. Наблюдение 3,5 года (медиана)            | 737<br>20–45                         | CIN I<br>CIN II | 4-валентная на 1-й день, 2 и 6 месяцев после операции                                                | LEEP                                                               |
| Garland et al., 2016 [25]          | Объединенный анализ — РКИ (PATRICIA). Наблюдение 4 года                   | 454<br>15–25                         | CIN I<br>CIN II | 2-валентная на 0, 1 и 6 месяцев после операции                                                       | LEEP                                                               |
| Hildesheim et al., 2016 [26]       | Анализ подгрупп РКИ после 27,3 месяца (медиана)                           | 311<br>18–25                         | CIN I<br>CIN II | 2-валентная, 3 дозы в течение 6 месяцев после операции                                               | LEEP                                                               |
| Ghelardi et al., 2018 [27]         | Перспективный случай-контроль (проект SPERANZA). Наблюдение 4 года        | 344<br>18–45                         | CIN I<br>CIN II | 4-валентная на 30-й день, 2 и 6 месяцев после операции                                               | LEEP                                                               |
| Pieralli et al., 2018 [28]         | РКИ. Последующее наблюдение 3 года                                        | 178<br><45                           | CIN I<br>CIN II | 4-валентная на 0, 2 и 6 месяцев после операции                                                       | Конизация (83%), другое (17%)                                      |
| Ortega-Quinonero et al., 2019 [29] | Ретроспективное исследование. Наблюдение 2 года                           | 242<br>18–65                         | CIN II          | 2–4-валентная за 0–1 месяц до или после операции, остальные 2 дозы в течение 6 месяцев               | LEEP                                                               |
| Sand et al., 2020 [30]             | Проспективное когортное исследование                                      | 17 128<br>17–51                      | CIN II          | 2–4-валентная за 0–3 месяца до или через 0–12 месяцев после операции                                 | Конизация                                                          |
| Petrillo et al., 2020 [31]         | Ретроспективное исследование. Наблюдение 2 года                           | 285<br>32–47                         | CIN I<br>CIN II | 2–4-валентная, первая доза через 0–1 месяц после операции                                            | LEEP                                                               |
| Del Pino et al., 2020 [32]         | Проспективное исследование. Наблюдение 22,4 месяца (медиана)              | 265<br>26–64                         | CIN II          | 2-валентная через 0, 1 и 6 месяцев после операции. 4-валентная через 0, 2 и 6 месяцев после операции | Конизация                                                          |
| Bogani et al., 2020 [33]           | Ретроспективное мультицентровое исследование. Наблюдение 5 лет            | 300<br>18–89                         | CIN II          | 2–4-валентная                                                                                        | LEEP                                                               |
| Karimi et al., 2020 [34]           | РКИ. Наблюдение 2 года                                                    | 242<br>28–36                         | CIN I<br>CIN II | 4-валентная на 0, 2 и 6 месяцев после консервативного лечения                                        | LEEP/<br>Конизация                                                 |
| Зароченцева и соавт., 2020 [35]    | Проспективное исследование. Наблюдение 6–202 месяца                       | 150<br>19–51                         | CIN I<br>CIN II | 2–4-валентная через 1 нед., 2 и 6 месяцев после операции                                             | LEEP/<br>Конизация                                                 |
| Всего                              |                                                                           | 21 702                               |                 |                                                                                                      |                                                                    |

Примечание: \* РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Note: \*RCT — randomised controlled trial.

Таблица 2. Сравнения: рецидив CIN II.

Table 2. CIN II recurrence: studies comparison.

|                       | Вакцинированные |      | Невакцинированные |       | Вес исследования | Отношение шансов   |
|-----------------------|-----------------|------|-------------------|-------|------------------|--------------------|
|                       | случай          | все  | случай            | все   | %                | 95% ДИ             |
| Bogani 2020           | 0               | 100  | 9                 | 200   | 2,4              | 0,10 (0,01; 1,17)  |
| Del Pino 2020         | 5               | 153  | 12                | 112   | 9,0              | 0,28 (0,10; 0,82)  |
| Garland 2016          | 1               | 190  | 9                 | 264   | 4,0              | 0,15 (0,02; 1,19)  |
| Ghelardi 2018         | 2               | 172  | 11                | 172   | 6,2              | 0,17 (0,04; 0,79)  |
| Hildesheim 2016       | 3               | 142  | 2                 | 169   | 4,8              | 1,80 (0,30; 10,94) |
| Joura 2012            | 8               | 474  | 26                | 592   | 11,3             | 0,37 (0,17; 0,83)  |
| Kang 2013             | 9               | 360  | 27                | 377   | 11,6             | 0,33 (0,15; 0,72)  |
| Karimi 2020           | 23              | 93   | 41                | 69    | 12,5             | 0,22 (0,11; 0,44)  |
| Ortega 2019           | 5               | 103  | 22                | 139   | 9,5              | 0,27 (0,10; 0,74)  |
| Petrillo 2020         | 6               | 182  | 14                | 103   | 9,6              | 0,22 (0,08; 0,58)  |
| Pieralli 2018         | 0               | 89   | 4                 | 89    | 2,3              | 0,11 (0,01; 2,00)  |
| Sand 2020             | 82              | 2074 | 777               | 15054 | 16,2             | 0,76 (0,60; 0,95)  |
| Зароченцева 2020      | 2               | 55   | 27                | 72    | 0,8              | 0,40 (0,18; 0,62)  |
| <b>Всего (95% ДИ)</b> |                 | 4187 |                   | 17412 | 100,0            | 0,33 (0,20; 0,52)  |
| Всего случаев         | 146             |      | 981               |       |                  |                    |

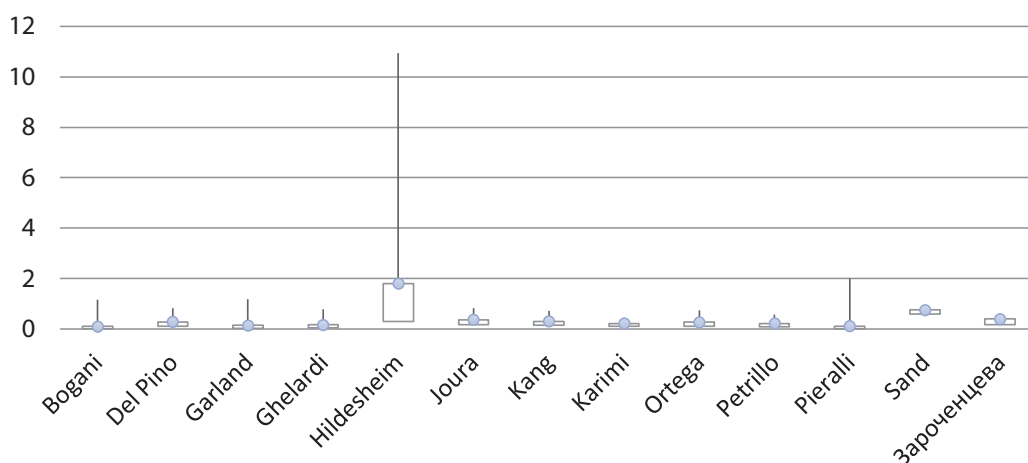


Рис. 2. Отношение шансов (95% ДИ) (CIN II).

Fig. 2. Odds ratio (95% CI), CIN II.

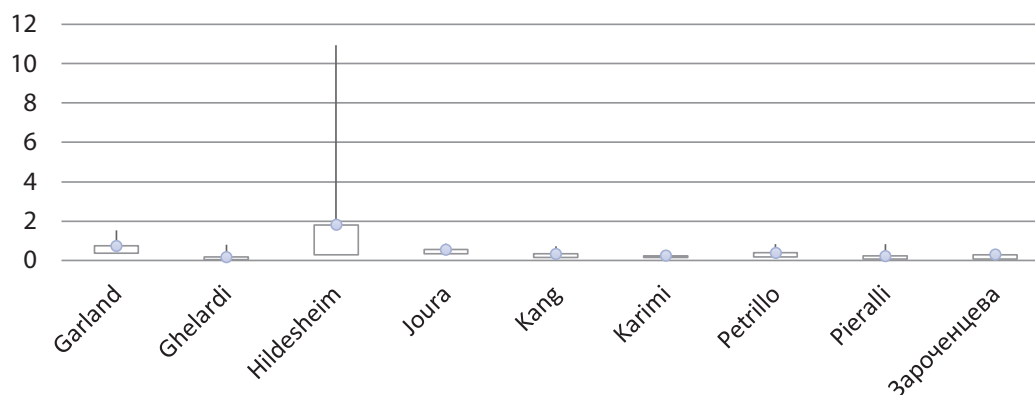


Рис. 3. Отношение шансов (95% ДИ) (CIN I).

Fig. 3. Odds ratio (95% CI), CIN I.

Таблица 3. Анализ подгрупп, связанный с дизайном исследования для рецидива CIN II  
Table 3. Subgroups analysis related to study design in CIN II recurrence

| Подгруппы                               | Вакцинированные |       | Невакцинированные |       | Вес исследования | Отношение шансов   |
|-----------------------------------------|-----------------|-------|-------------------|-------|------------------|--------------------|
|                                         | случай          | всего | случай            | всего | %                | 95% ДИ             |
| <b>Проспективное исследование</b>       |                 |       |                   |       |                  |                    |
| Del Pino 2020                           | 5               | 153   | 12                | 112   | 9,0              | 0,28 (0,10; 0,82)  |
| Ghelardi 2018                           | 2               | 172   | 11                | 172   | 6,2              | 0,17 (0,04; 0,79)  |
| Karimi 2020                             | 23              | 93    | 41                | 69    | 12,6             | 0,22 (0,11; 0,44)  |
| Pieralli 2018                           | 0               | 89    | 4                 | 89    | 2,3              | 0,11 (0,01; 2,00)  |
| Sand 2020                               | 82              | 2074  | 777               | 15054 | 16,3             | 0,76 (0,60; 0,95)  |
| Зароченцева 2020                        | 2               | 55    | 27                | 72    | 0,8              | 0,40 (0,18; 0,62)  |
| <b>Всего (95% ДИ)</b>                   |                 | 2581  |                   | 15496 | 46,3             | 0,31 (0,14; 0,72)  |
| Всего случаев                           | 112             |       | 875               |       |                  |                    |
| <b>Ретроспективное исследование</b>     |                 |       |                   |       |                  |                    |
| Bogani 2020                             | 0               | 100   | 9                 | 200   | 2,4              | 0,10 (0,01; 1,17)  |
| Garland 2016                            | 1               | 190   | 9                 | 264   | 4,0              | 0,15 (0,02; 1,19)  |
| Hildesheim 2016                         | 3               | 142   | 2                 | 169   | 4,9              | 1,80 (0,30; 10,94) |
| Joura 2012                              | 8               | 474   | 26                | 592   | 11,4             | 0,37 (0,17; 0,83)  |
| Kang 2013                               | 9               | 360   | 27                | 377   | 11,7             | 0,33 (0,15; 0,72)  |
| Ortega 2019                             | 5               | 103   | 22                | 139   | 9,6              | 0,27 (0,10; 0,74)  |
| Petrillo 2020                           | 6               | 182   | 14                | 103   | 9,7              | 0,22 (0,08; 0,58)  |
| <b>Всего (95% ДИ)</b>                   |                 | 1551  |                   | 1844  | 53,7             | 0,32 (0,21; 0,48)  |
| Всего случаев                           | 32              |       | 109               |       |                  |                    |
| <b>Ретро/проспективное исследование</b> |                 |       |                   |       |                  |                    |
| <b>Всего (95% ДИ)</b>                   |                 | 4187  |                   | 17412 | 100,0            | 0,33 (0,20; 0,52)  |
| Всего случаев                           | 146             |       | 981               |       |                  |                    |

Таблица 4. Сравнения: рецидив CIN I  
Table 4. CIN I recurrence: studies comparison

|                       | Вакцинированные |       | Невакцинированные |       | Вес исследования | Отношение шансов   |
|-----------------------|-----------------|-------|-------------------|-------|------------------|--------------------|
|                       | случай          | всего | случай            | всего | %                | 95% ДИ             |
| Garland 2016          | 12              | 190   | 22                | 264   | 13,1             | 0,74 (0,36; 1,54)  |
| Ghelardi 2018         | 2               | 172   | 11                | 172   | 6,5              | 0,17 (0,04; 0,79)  |
| Hildesheim 2016       | 33              | 142   | 31                | 169   | 15,1             | 1,80 (0,30; 10,94) |
| Joura 2012            | 30              | 474   | 65                | 592   | 16,1             | 0,55 (0,35; 0,86)  |
| Kang 2013             | 9               | 360   | 27                | 377   | 12,7             | 0,33 (0,15; 0,72)  |
| Karimi 2020           | 34              | 138   | 60                | 104   | 15,1             | 0,24 (0,14; 0,42)  |
| Petrillo 2020         | 13              | 182   | 17                | 103   | 12,7             | 0,39 (0,18; 0,84)  |
| Pieralli 2018         | 3               | 89    | 12                | 89    | 7,9              | 0,22 (0,06; 0,82)  |
| Зароченцева 2020      | 0               | 7     | 4                 | 15    | 1,0              | 0,30 (0,06; 0,54)  |
| <b>Всего (95% ДИ)</b> |                 | 1754  |                   | 1885  | 100,0            | 0,45 (0,27; 0,73)  |
| Всего случаев         | 136             |       | 249               |       |                  |                    |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Доказанным фактом является то, что вакцины против ВПЧ, вводимые до начала половой жизни, снижают риск заражения и развития заболеваний, связанных с генотипами ВПЧ, включенными в них [36, 37]. Тем не менее до сих пор остается спорным вопрос о терапевтическом эффекте вакцинации для пациентов с предшествующим воздействием ВПЧ [10–14, 35, 38–40].

Новые данные показали, что вакцинация против ВПЧ может играть полезную роль в адъювантных условиях, особенно для профилактики рецидивирующих цервикальных неоплазий после хирургического лечения [39–41]. Настоящий обзор подтвердил, что вакцинация против ВПЧ в качестве дополнения к конизации снижает риск рецидива CIN.

Профилактический эффект при новых ВПЧ-инфекциях, вероятно, объясняется введением

Таблица 5. Анализ подгрупп, связанный с дизайном исследования для рецидива CIN I  
Table 5. Subgroups analysis related to study design in CIN I recurrence

| Подгруппы                               | Вакцинированные |       | Невакцинированные |       | Вес исследования | Отношение шансов   |
|-----------------------------------------|-----------------|-------|-------------------|-------|------------------|--------------------|
|                                         | случай          | всего | случай            | всего | %                | 95% ДИ             |
| <b>Проспективное исследование</b>       |                 |       |                   |       |                  |                    |
| Ghelardi 2018                           | 2               | 172   | 11                | 172   | 6,5              | 0,17 (0,04; 0,79)  |
| Karimi 2020                             | 34              | 138   | 60                | 104   | 15,1             | 0,24 (0,14; 0,42)  |
| Pieralli 2018                           | 3               | 89    | 12                | 89    | 7,9              | 0,22 (0,06; 0,82)  |
| Зароченцева 2020                        | 0               | 7     | 4                 | 15    | 1,0              | 0,30 (0,06; 0,54)  |
| <b>Всего (95% ДИ)</b>                   |                 | 406   |                   | 380   | 30,8             | 0,23 (0,14; 0,37)  |
| Всего случаев                           | 39              |       | 87                |       |                  |                    |
| <b>Ретроспективное исследование</b>     |                 |       |                   |       |                  |                    |
| Garland 2016                            | 12              | 190   | 22                | 264   | 13,1             | 0,74 (0,36; 1,54)  |
| Hildesheim 2016                         | 33              | 142   | 31                | 169   | 15,1             | 1,80 (0,30; 10,94) |
| Joura 2012                              | 30              | 474   | 65                | 592   | 16,1             | 0,55 (0,35; 0,86)  |
| Kang 2013                               | 9               | 360   | 27                | 377   | 12,7             | 0,33 (0,15; 0,72)  |
| Petrillo 2020                           | 13              | 182   | 17                | 103   | 12,7             | 0,39 (0,18; 0,84)  |
| <b>Всего (95% ДИ)</b>                   |                 | 1348  |                   | 1505  | 69,2             | 0,61 (0,37; 1,00)  |
| Всего случаев                           | 97              |       | 162               |       |                  |                    |
| <b>Ретро/проспективное исследование</b> |                 |       |                   |       |                  |                    |
| <b>Всего (95% ДИ)</b>                   |                 | 1754  |                   | 1885  | 100,0            | 0,45 (0,27; 0,73)  |
| Всего случаев                           | 136             |       | 249               |       |                  |                    |

нейтрализующих антител, которые защищают от инфекции путем связывания с вирионами и тем самым предотвращают заражение клеток человека [42, 43]. Вышеперечисленные данные исследований указывают на то, что вакцинация против ВПЧ может играть вспомогательную роль к хирургическому лечению неопластических поражений шейки матки и, соответственно, в снижении риска их рецидивов и последующего утяжеления процесса. Однако механизм защиты от последующей неоплазии шейки матки у женщин до конца неизвестен. Возможно, это связано с перекрестной блокадой инфицирования новыми генотипами ВПЧ, что должно способствовать скорейшему внедрению девятивалентной вакцины [44, 45]. Также повышение естественного иммунного ответа путем вакцинации женщин, ранее инфицированных ВПЧ, может сдерживать репликацию вируса и тем самым предотвращать его реактивацию и превращение в активную продуктивную инфекцию и, следовательно, вызывать неоплазию шейки матки [46–48]. ВПЧ является персистирующей инфекцией — деструктивные методы терапии удаляют очаги предракового поражения, но не влияют на оставшиеся инфицированные эпителиальные клетки. Возможно, что реакция заживления ран после конизации может стимулировать ВПЧ-инфицированные базальные клетки, включая их в цикл репликации в непосредственной близости от очага поражения, при этом антитела, стимулированные вакцинацией, нейтрализуют этот вирус и предотвращают инфекцию

и аутоинокуляцию [49, 50]. Однако потенциальный механизм, лежащий в основе вышеперечисленных результатов, остается дискуссионным и должен потенцировать новые исследования.

Подтверждение эффективности вакцины против ВПЧ также во вторичной профилактике проложит путь к новой эре в лечении предраковых заболеваний шейки матки. Заболевания, связанные с ВПЧ, представляют существенную опасность для здоровья женского населения: персистирующая инфекция ВПЧ вызывает до 4,5% всех новых случаев рака во всем мире [51, 52]. Кроме того, они, как правило, часто повторяются либо из-за инфицирования новыми генотипами ВПЧ, либо из-за реактивации латентных форм или аутоинокуляции в различных чувствительных участках шейки матки [53, 54]. Лечение рецидивирующих заболеваний, связанных с ВПЧ, является дорогостоящим: подсчитали, что лечение заболеваний, связанных с ВПЧ, в совокупности составляет почти 8 млрд долл. прямых расходов на здравоохранение в год [55]. Поэтому, хотя профилактическая вакцинация против ВПЧ снизила заболеваемость связанной с ВПЧ патологией, по-прежнему существует потребность в снижении риска рецидива ранее существовавших состояний у невакцинированных пациентов. Введение вакцины против ВПЧ незадолго до или после стандартного лечения является простым и безопасным вмешательством с потенциально положительными результатами.

Таким образом, вакцинация против ВПЧ в качестве вторичной профилактики может представлять собой экономически эффективный подход как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, который способствует улучшению результатов в отношении здоровья.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий обзор показывает, что адъювантная вакцинация против ВПЧ связана со снижением риска рецидива цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Необходимы дальнейшие рандомизированные испытания, чтобы уточнить особенности патогенетического воздействия вакцинации у ВПЧ-компромети-

рованных пациентов и потенциально включить постэкспозиционную вакцинацию против ВПЧ в повседневную практику. Повторное открытие роли профилактических вакцин против ВПЧ во вторичной профилактике может проложить путь к новой эре в лечении заболеваний, связанных с ВПЧ.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской помощи при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Harper D.M., DeMars L.R. HPV vaccines — A review of the first decade. *Gynecol. Oncol.* 2017; 146(1): 196–204. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004
- Bogani G., Leone Roberti Maggiore U., Signorelli M., Martinelli F., Ditto A., Sabatucci I., Mosca L., Lorusso D., Raspagliesi F. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: Prevention and treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018; 122: 92–97. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.017
- Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015; 131, Suppl 1: S33–35. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.02.014
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- Pils S., Joura E.A. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21(9): 827–833. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.001
- Radley D., Saah A., Stanley M. Persistent infection with human papillomavirus 16 or 18 is strongly linked with high-grade cervical disease. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12(3): 768–772. DOI: 10.1080/21645515.2015.1088616
- Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W., Unger E.R., Romero J.R., Markowitz L.E. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019; 68(32): 698–702. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a3
- Roden R.B.S., Stern P.L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2018; 18(4): 240–254. DOI: 10.1038/nrc.2018.13
- Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M., Lawson H.W., Chesson H., Unger E.R.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007; 56(RR-2): 1–24.
- Ranjewa S.L., Baskerville E.B., Dukic V., Villa L.L., Lazcano-Ponce E., Giuliano A.R., Dwyer G., Cobey S. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114(51): 13573–13578. DOI: 10.1073/pnas.1714712114
- Mariz F.C., Bender N., Anantharaman D., Basu P., Bhatla N., Pillai M.R., Prabhu P.R., Sankaranarayanan R., Eriksson T., Pawlita M., Prager K., Sehr P., Waterboer T., Müller M., Lehtinen M. Peak neutralizing and cross-neutralizing antibody levels to human papillomavirus types 6/16/18/31/33/45/52/58 induced by bivalent and quadrivalent HPV vaccines. *NPJ Vaccines.* 2020; 5(1): 14. DOI: 10.1038/s41541-020-0165-x
- Athanasidou A., Bowden S., Paraskevaidi M., Fotopoulou C., Martin-Hirsch P., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. HPV vaccination and cancer prevention. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020; 65: 109–124. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.009
- Ault K.A. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107(2 Suppl 1): S31–33. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.08.059
- De Vincenzo R., Ricci C., Conte C., Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(3): 642–651. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.033
- Saftlas A.F., Spracklen C.N., Ryckman K.K., Stockdale C.K., Penrose K., Ault K., Rubenstein L.M., Pinto L.A. Influence of a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on levels of cytokines in cervical secretions. *J. Reprod. Immunol.* 2015; 109: 74–83. DOI: 10.1016/j.jri.2015.01.002
- Frazer I.H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology.* 2009; 384(2): 410–414. DOI: 10.1016/j.virol.2008.10.004

17. Zurek Munk-Madsen M., Toft L., Kube T., Richter R., Ostergaard L., Søgaard O.S., Tolstrup M., Kaufmann A.M. Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14(4): 909–916. DOI: 10.1080/21645515.2017.1407896
18. Ma Y., Madupu R., Karaoz U., Nossa C.W., Yang L., Yooseph S., Yachinski P.S., Brodie E.L., Nelson K.E., Pei Z. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J. Virol.* 2014; 88(9): 4786–4797. DOI: 10.1128/JVI.00093-14
19. Antonsson A., Forslund O., Ekberg H., Sterner G., Hansson B.G. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensal nature of these viruses. *J. Virol.* 2000; 74(24): 11636–11641. DOI: 10.1128/jvi.74.24.11636-11641.2000
20. Knobloch K., Yoon U., Vogt P.M. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2011; 39(2): 91–92. DOI: 10.1016/j.jcms.2010.11.001
21. Cumpston M.S., McKenzie J.E., Welch V.A., Brennan S.E. Strengthening systematic reviews in public health: guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd edition. *J. Public. Health. (Oxf).* 2022: fdac036. DOI: 10.1093/pubmed/fdac036
22. Kontopantelis E., Springate D.A., Reeves D. A re-analysis of the Cochrane Library data: the dangers of unobserved heterogeneity in meta-analyses. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69930. DOI: 10.1371/journal.pone.0069930
23. Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J., Ferris D.G., Perez G., Ault K.A., Huh W.K., Singhs H.L., James M.K., Haupt R.M.; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344: e1401. DOI: 10.1136/bmj.e1401
24. Kang W.D., Choi H.S., Kim S.M. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(2): 264–268. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050
25. Garland S.M., Paavonen J., Jaisamrarn U., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D., Castellsagué X., Teixeira J.C., Skinner S.R., Hedrick J., Limson G., Schwarz T.F., Poppe W.A., Bosch F.X., de Carvalho N.S., Gerner M.J., Peters K., Del Rosario-Raymundo M.R., Cateau G., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G.; HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int. J. Cancer.* 2016; 139(12): 2812–2826. DOI: 10.1002/ijc.30391
26. Hildesheim A., Gonzalez P., Kreimer A.R., Wacholder S., Schussler J., Rodriguez A.C., Porras C., Schiffman M., Sidawy M., Schiller J.T., Lowy D.R., Herrero R.; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(2): 212.e1–212.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.021
27. Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., Pieralli A., Bay P., Tonetti A., Svelato A., Bertacca G., Lombardi S., Joura E.A. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol. Oncol.* 2018; 151(2): 229–234. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033
28. Pieralli A., Bianchi C., Auzzi N., Fallani M.G., Bussani C., Fambrini M., Cariti G., Scarselli G., Petraglia F., Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298(6): 1205–1210. DOI: 10.1007/s00404-018-4926-y
29. Ortega-Quifonero P., Remezal-Solano M., Carazo-Díaz M.C., Prieto-Merino D., Urbano-Reyes M., de Guadiana-Romualdo L.G., Martínez-Cendán J.P. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2019; 40: 402–407. DOI: 10.12892/ejgo4628.2019
30. Sand F.L., Kjaer S.K., Frederiksen K., Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int. J. Cancer.* 2020; 147(3): 641–647. DOI: 10.1002/ijc.32752
31. Petrillo M., Dessole M., Tinacci E., Saderi L., Muresu N., Capobianco G., Cossu A., Dessole S., Sotgiu G., Piana A. Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(1): 45. DOI: 10.3390/vaccines8010045
32. Del Pino M., Martí C., Torras I., Henere C., Munmany M., Marimon L., Saco A., Torné A., Ordi J. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(2): 245. DOI: 10.3390/vaccines8020245
33. Bogani G., Raspagliesi F., Sopracordevole F., Ciavattini A., Ghelardi A., Simoncini T., Petrillo M., Plotti F., Lopez S., Casarin J., Serati M., Pinelli C., Valenti G., Bergamini A., Gardella B., Dell'Acqua A., Monti E., Vercellini P., D'ippolito G., Aguzzoli L., Mandato V.D., Carunchio P., Carlifante G., Gianella L., Scaffa C., Falcone F., Ferla S., Borghi C., Ditto A., Malzoni M., Giannini A., Salerno M.G., Liberale V., Contino B., Donfrancesco C., Desiato M., Perrone A.M., Dondi G., De Iaco P., Leone Roberti Maggiore U., Signorelli M., Chiappa V., Ferrero S., Sarpietro G., Matarazzo M.G., Cianci A., Bocio S., Ruisi S., Guerrisi

- R., Brusadelli C., Mosca L., Tinelli R., De Vincenzo R., Zannoni G.F., Ferrandina G., Dessole S., Angioli R., Greggi S., Spinillo A., Ghezzi F., Colacurci N., Fischetti M., Carlea A., Zullo F., Muzii L., Scambia G., Benedetti Panici P., Di Donato V. Assessing the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Propensity-Score Matched Comparison. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(4): 717. DOI: 10.3390/vaccines8040717
34. Karimi-Zarchi M., Allahqoli L., Nehmati A., Kashi A.M., Taghipour-Zahir S., Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 274. DOI: 10.1186/s12889-020-8371-z
  35. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Эффективность вакцинации против ВПЧ в профилактике рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий после эксцизионных методов лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20(4): 38–44. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-38-44
  36. Bogani G., Raspagliesi F., di Donato V., Brusadelli C., Guerrisi R., Pinelli C., Casarin J., Ghezzi F., Del Fabro A., Ditto A., Simoncini T., Ciavattini A., Sopracordevole F. Spotlight on the role of human papillomavirus vaccines. *Gynecol. Oncol.* 2021; 160(1): 346–350. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.034
  37. Bogani G., Sopracordevole F., Di Donato V., Ciavattini A., Ghelardi A., Lopez S., Simoncini T., Plotti F., Casarin J., Serati M., Pinelli C., Valenti G., Bergamini A., Gardella B., Dell'acqua A., Monti E., Vercellini P., Fischetti M., D'ippolito G., Aguzzoli L., Mandato V.D., Carunchio P., Carlinfante G., Giannella L., Scaffa C., Falcone F., Borghi C., Ditto A., Malzoni M., Giannini A., Salerno M.G., Liberale V., Contino B., Donfrancesco C., Desiato M., Perrone A.M., Dondi G., De Iaco P., Chiappa V., Ferrero S., Sarpietro G., Matarazzo M.G., Cianci A., Bosio S., Ruisi S., Guerrisi R., Brusadelli C., Mosca L., Lagana' A.S., Tinelli R., Signorelli M., De Vincenzo R., Zannoni G.F., Ferrandina G., Lovati S., Petrillo M., Dessole S., Carlea A., Zullo F., Angioli R., Greggi S., Spinillo A., Ghezzi F., Colacurci N., Muzii L., Benedetti Panici P., Scambia G., Raspagliesi F. High-risk HPV-positive and -negative high-grade cervical dysplasia: Analysis of 5-year outcomes. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161(1): 173–178. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.020
  38. Di Donato V., Caruso G., Petrillo M., Kontopantelis E., Palaia I., Perniola G., Plotti F., Angioli R., Muzii L., Benedetti Panici P., Bogani G. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(5): 410. DOI: 10.3390/vaccines9050410
  39. Di Donato V., Caruso G., Bogani G., Cavallari E.N., Palaia G., Perniola G., Ralli M., Sorrenti S., Romeo U., Pernazza A., Pierangeli A., Clementi I., Mingoli A., Cassoni A., Tanzi F., Cuccu I., Recine N., Mancino P., de Vincentiis M., Valentini V., d'Ettorre G., Della Rocca C., Mastroianni C.M., Antonelli G., Polimeni A., Muzii L., Palaia I. HPV Vaccination after Primary Treatment of HPV-Related Disease across Different Organ Sites: A Multidisciplinary Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022; 10(2): 239. DOI: 10.3390/vaccines10020239
  40. Зароченцева Н.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Баранов И.И., Лопухов П.Д., Ровинская О.В. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18(6): 98–108. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108
  41. Tumban E.A. Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019; 11(10): 922. DOI: 10.3390/v11100922
  42. Marur S., D'Souza G., Westra W.H., Forastiere A.A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(8): 781–789. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6
  43. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Риски рецидивов папилломавирусной инфекции и методы их профилактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19(3): 101–106. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-101-106
  44. Schiller J.T., Lowy D.R.. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10(10): 681–692. DOI: 10.1038/nrmicro2872
  45. Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Варичева М.В., Гимбурт В.С. Возможности эффективной профилактики рака шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2019; 4: 102–106. DOI: 10.18565/aig.2019.4.102-106
  46. Olsson S.E., Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez G., Brown D.R., Koutsky L.A., Tay E.H., Garcia P., Ault K.A., Garland S.M., Leodolter S., Tang G.W., Ferris D.G., Paavonen J., Lehtinen M., Steben M., Bosch F.X., Dillner J., Joura E.A., Majewski S., Muñoz N., Myers E.R., Villa L.L., Taddeo F.J., Roberts C., Tadesse A., Bryan J., Maansson R., Vuocolo S., Hesley T.M., Saah A., Barr E., Haupt R.M. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum. Vaccin.* 2009; 5(10): 696–704. DOI: 10.4161/hv.5.10.9515
  47. Szarewski A., Poppe W.A., Skinner S.R., Wheeler C.M., Paavonen J., Naud P., Salmeron J., Chow S.N., Apter D., Kitchener H., Castellsagué X., Teixeira J.C., Hedrick J., Jaisamrarn U., Limson G., Garland S., Romanowski B., Aoki F.Y., Schwarz T.F., Bosch F.X., Harper D.M., Hardt K., Zahaf T., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G.; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int. J. Cancer*. 2012; 131(1): 106–116. DOI: 10.1002/ijc.26362

48. Cohen P.A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019; 29(4): 821–828. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135
49. Velentzis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019; 22(6): 596–602. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600500
50. Zhao S., Hu S., Xu X., Zhang X., Pan Q., Chen F., Zhao F. Impact of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine on preventing subsequent infection and disease after excision treatment: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 846. DOI: 10.1186/s12879-020-05560-z
51. Dion G.R., Teng S., Boyd L.R., Northam A., Mason-Apps C., Vieira D., Amin M.R., Branski R.C. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary Prevention: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2017; 143(6): 614–622. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.4736
52. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017; 141(4): 664–670. DOI: 10.1002/ijc.30716
53. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet. Glob. Health*. 2020; 8(2): e180–e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
54. Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoodt F., Kyrgiou M., Tzafetas M., Ghaem-Maghami S., Petry K.U., Leeson S., Bergeron C., Nieminen P., Gondry J., Reich O., Moss E.L. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Oncol.* 2017; 18(12): 1665–1679. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3
55. Chesson H.W., Ekwueme D.U., Saraiya M., Watson M., Lowy D.R., Markowitz L.E. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine*. 2012; 30(42): 6016–6019. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056

## REFERENCES

1. Harper D.M., DeMars L.R. HPV vaccines — A review of the first decade. *Gynecol. Oncol.* 2017; 146(1): 196–204. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004
2. Bogani G., Leone Roberti Maggiore U., Signorelli M., Martinelli F., Ditto A., Sabatucci I., Mosca L., Lorusso D., Raspagliesi F. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: Prevention and treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018; 122: 92–97. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.017
3. Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015; 131, Suppl 1: S33–35. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.02.014
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
5. Pils S., Joura E.A. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21(9): 827–833. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.001
6. Radley D., Saah A., Stanley M. Persistent infection with human papillomavirus 16 or 18 is strongly linked with high-grade cervical disease. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12(3): 768–772. DOI: 10.1080/21645515.2015.1088616
7. Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W., Unger E.R., Romero J.R., Markowitz L.E. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019; 68(32): 698–702. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a3
8. Roden R.B.S., Stern P.L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 18(4): 240–254. DOI: 10.1038/nrc.2018.13
9. Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M., Lawson H.W., Chesson H., Unger E.R.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007; 56(RR-2): 1–24.
10. Ranjeva S.L., Baskerville E.B., Dukic V., Villa L.L., Lazcano-Ponce E., Giuliano A.R., Dwyer G., Cobey S. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114(51): 13573–13578. DOI: 10.1073/pnas.1714712114
11. Mariz F.C., Bender N., Anantharaman D., Basu P., Bhatla N., Pillai M.R., Prabhu P.R., Sankaranarayanan R., Eriksson T., Pawlita M., Prager K., Sehr P., Waterboer T., Müller M., Lehtinen M. Peak neutralizing and cross-neutralizing antibody levels to human papillomavirus types 6/16/18/31/33/45/52/58 induced by bivalent and quadrivalent HPV vaccines. *NPJ Vaccines*. 2020; 5(1): 14. DOI: 10.1038/s41541-020-0165-x
12. Athanasiou A., Bowden S., Paraskevaidei M., Fotopoulou C., Martin-Hirsch P., Paraskevaideis E., Kyrgiou M. HPV vaccination and cancer prevention. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020; 65: 109–124. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.009
13. Ault K.A. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107(2 Suppl 1): S31–33. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.08.059
14. De Vincenzo R., Ricci C., Conte C., Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(3): 642–651. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.033

15. Saftlas A.F., Spracklen C.N., Ryckman K.K., Stockdale C.K., Penrose K., Ault K., Rubenstein L.M., Pinto L.A. Influence of a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on levels of cytokines in cervical secretions. *J. Reprod. Immunol.* 2015; 109: 74–83. DOI: 10.1016/j.jri.2015.01.002
16. Frazer I.H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology.* 2009; 384(2): 410–414. DOI: 10.1016/j.virol.2008.10.004
17. Zurek Munk-Madsen M., Toft L., Kube T., Richter R., Ostergaard L., Søgaard O.S., Tolstrup M., Kaufmann A.M. Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14(4): 909–916. DOI: 10.1080/21645515.2017.1407896
18. Ma Y., Madupu R., Karaoz U., Nossa C.W., Yang L., Yooseph S., Yachinski P.S., Brodie E.L., Nelson K.E., Pei Z. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J. Virol.* 2014; 88(9): 4786–4797. DOI: 10.1128/JVI.00093-14
19. Antonsson A., Forslund O., Ekberg H., Sterner G., Hansson B.G. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *J. Virol.* 2000; 74(24): 11636–11641. DOI: 10.1128/jvi.74.24.11636-11641.2000
20. Knobloch K., Yoon U., Vogt P.M. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *J. Cranio-maxillofac. Surg.* 2011; 39(2): 91–92. DOI: 10.1016/j.jcms.2010.11.001
21. Cumpston M.S., McKenzie J.E., Welch V.A., Brennan S.E. Strengthening systematic reviews in public health: guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd edition. *J. Public. Health. (Oxf).* 2022; fdac036. DOI: 10.1093/pubmed/fdac036
22. Kontopantelis E., Springate D.A., Reeves D. A re-analysis of the Cochrane Library data: the dangers of unobserved heterogeneity in meta-analyses. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69930. DOI: 10.1371/journal.pone.0069930
23. Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J., Ferris D.G., Perez G., Ault K.A., Huh W.K., Sings H.L., James M.K., Haupt R.M.; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344: e1401. DOI: 10.1136/bmj.e1401
24. Kang W.D., Choi H.S., Kim S.M. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(2): 264–268. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050
25. Garland S.M., Paavonen J., Jaisamrarn U., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D., Castellsagué X., Teixeira J.C., Skinner S.R., Hedrick J., Limson G., Schwarz T.F., Poppe W.A., Bosch F.X., de Carvalho N.S., Gernar M.J., Peters K., Del Rosario-Raymundo M.R., Catteau G., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G.; HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int. J. Cancer.* 2016; 139(12): 2812–2826. DOI: 10.1002/ijc.30391
26. Hildesheim A., Gonzalez P., Kreimer A.R., Wacholder S., Schussler J., Rodriguez A.C., Porras C., Schiffman M., Sidawy M., Schiller J.T., Lowy D.R., Herrero R.; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(2): 212.e1–212.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.021
27. Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., Pieralli A., Bay P., Tonetti A., Svelato A., Bertacca G., Lombardi S., Joura E.A. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol. Oncol.* 2018; 151(2): 229–234. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033
28. Pieralli A., Bianchi C., Auzzi N., Fallani M.G., Bussani C., Fambrini M., Cariti G., Scarselli G., Petraglia F., Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298(6): 1205–1210. DOI: 10.1007/s00404-018-4926-y
29. Ortega-Quifonero P., Remezal-Solano M., Carazo-Díaz M.C., Prieto-Merino D., Urbano-Reyes M., de Guadiana-Romualdo L.G., Martínez-Cendán J.P. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2019; 40: 402–407. DOI: 10.12892/ejgo4628.2019
30. Sand F.L., Kjaer S.K., Frederiksen K., Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int. J. Cancer.* 2020; 147(3): 641–647. DOI: 10.1002/ijc.32752
31. Petrillo M., Dessole M., Tinacci E., Saderi L., Muresu N., Capobianco G., Cossu A., Dessole S., Sotgiu G., Piana A. Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(1): 45. DOI: 10.3390/vaccines8010045
32. Del Pino M., Martí C., Torras I., Henere C., Munmany M., Marimon L., Saco A., Torné A., Ordi J. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(2): 245. DOI: 10.3390/vaccines8020245
33. Bogani G., Raspagliesi F., Sopracordevole F., Ciavattini A., Ghelardi A., Simoncini T., Petrillo M., Plotti

- F., Lopez S., Casarin J., Serati M., Pinelli C., Valenti G., Bergamini A., Gardella B., Dell'Acqua A., Monti E., Vercellini P., D'ippolito G., Aguzzoli L., Mandato V.D., Carunchio P., Carlifante G., Gianella L., Scaffa C., Falcone F., Ferla S., Borghi C., Ditto A., Malzoni M., Giannini A., Salerno M.G., Liberale V., Contino B., Donfrancesco C., Desiato M., Perrone A.M., Dondi G., De Iaco P., Leone Roberti Maggiore U., Signorelli M., Chiappa V., Ferrero S., Sarpietro G., Matarazzo M.G., Cianci A., Bocio S., Ruisi S., Guerrisi R., Brusadelli C., Mosca L., Tinelli R., De Vincenzo R., Zannoni G.F., Ferrandina G., Dessole S., Angioli R., Gregg S., Spinillo A., Ghezzi F., Colacurci N., Fischetti M., Carlea A., Zullo F., Muzii L., Scambia G., Benedetti Panici P., Di Donato V. Assessing the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Propensity-Score Matched Comparison. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(4): 717. DOI: 10.3390/vaccines8040717
34. Karimi-Zarchi M., Allahqoli L., Nehmati A., Kashi A.M., Taghipour-Zahir S., Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 274. DOI: 10.1186/s12889-020-8371-z
35. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Nabieva V.N. Effectiveness of HPV vaccination in preventing recurrent cervical intraepithelial neoplasia after excisional treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021; 20(4): 38–44 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-38-44
36. Bogani G., Raspagliesi F., di Donato V., Brusadelli C., Guerrisi R., Pinelli C., Casarin J., Ghezzi F., Del Fabro A., Ditto A., Simoncini T., Ciavattini A., Sopracordevole F. Spotlight on the role of human papillomavirus vaccines. *Gynecol. Oncol.* 2021; 160(1): 346–350. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.034
37. Bogani G., Sopracordevole F., Di Donato V., Ciavattini A., Ghelardi A., Lopez S., Simoncini T., Plotti F., Casarin J., Serati M., Pinelli C., Valenti G., Bergamini A., Gardella B., Dell'acqua A., Monti E., Vercellini P., Fischetti M., D'ippolito G., Aguzzoli L., Mandato V.D., Carunchio P., Carlifante G., Giannella L., Scaffa C., Falcone F., Borghi C., Ditto A., Malzoni M., Giannini A., Salerno M.G., Liberale V., Contino B., Donfrancesco C., Desiato M., Perrone A.M., Dondi G., De Iaco P., Chiappa V., Ferrero S., Sarpietro G., Matarazzo M.G., Cianci A., Bosio S., Ruisi S., Guerrisi R., Brusadelli C., Mosca L., Lagana' A.S., Tinelli R., Signorelli M., De Vincenzo R., Zannoni G.F., Ferrandina G., Lovati S., Petrillo M., Dessole S., Carlea A., Zullo F., Angioli R., Gregg S., Spinillo A., Ghezzi F., Colacurci N., Muzii L., Benedetti Panici P., Scambia G., Raspagliesi F. High-risk HPV-positive and -negative high-grade cervical dysplasia: Analysis of 5-year outcomes. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161(1): 173–178. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.020
38. Di Donato V., Caruso G., Petrillo M., Kontopantelis E., Palaia I., Perniola G., Plotti F., Angioli R., Muzii L., Benedetti Panici P., Bogani G. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(5): 410. DOI: 10.3390/vaccines9050410
39. Di Donato V., Caruso G., Bogani G., Cavallari E.N., Palaia G., Perniola G., Ralli M., Sorrenti S., Romeo U., Pernazza A., Pierangeli A., Clementi I., Mingoli A., Cassoni A., Tanzi F., Cuccu I., Recine N., Mancino P., de Vincentis M., Valentini V., d'Ettorre G., Della Rocca C., Mastroianni C.M., Antonelli G., Polimeni A., Muzii L., Palaia I. HPV Vaccination after Primary Treatment of HPV-Related Disease across Different Organ Sites: A Multidisciplinary Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022; 10(2): 239. DOI: 10.3390/vaccines10020239
40. Zarochentseva N.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Baranov I.I., Lopukhov P.D., Rovinskaya O.V. Vaccination against HPV: Theoretical Aspects and Practical Results of Cervical Cancer Prevention. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18(6): 98–108 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108
41. Tumban E.A. Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019; 11(10): 922. DOI: 10.3390/v11100922
42. Marur S., D'Souza G., Westra W.H., Forastiere A.A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(8): 781–789. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6
43. Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Lebedev V.A. Risks for recurrences of papillomavirus infection and methods of their prevention. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19(3): 101–106 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-101-106
44. Schiller J.T., Lowy D.R.. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10(10): 681–692. DOI: 10.1038/nrmicro2872
45. Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Varicheva M.V., Gimbut V.S. Opportunities for effective cervical cancer prevention. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 4: 102–106 (In Russian, English abstract). DOI: 10.18565/aig.2019.4.102-106
46. Olsson S.E., Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez G., Brown D.R., Koutsky L.A., Tay E.H., García P., Ault K.A., Garland S.M., Leodolter S., Tang G.W., Ferris D.G., Paavonen J., Lehtinen M., Steben M., Bosch F.X., Dillner J., Joura E.A., Majewski S., Muñoz N., Myers E.R., Villa L.L., Taddeo F.J., Roberts C., Tadesse A., Bryan J., Maansson R., Vuocolo S., Hesley T.M., Saah A., Barr E., Haupt R.M. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum. Vaccin.* 2009; 5(10): 696–704. DOI: 10.4161/hv.5.10.9515
47. Szarewski A., Poppe W.A., Skinner S.R., Wheeler C.M., Paavonen J., Naud P., Salmeron J., Chow S.N., Apter D., Kitchener H., Castellsagué X., Teixeira J.C., Hedrick J., Jaisamram U., Limson G., Garland

- S., Romanowski B., Aoki F.Y., Schwarz T.F., Bosch F.X., Harper D.M., Hardt K., Zahaf T., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G.; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int. J. Cancer*. 2012; 131(1): 106–116. DOI: 10.1002/ijc.26362
48. Cohen P.A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019; 29(4): 821–828. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135
49. Velentzis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019; 22(6): 596–602. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600500
50. Zhao S., Hu S., Xu X., Zhang X., Pan Q., Chen F., Zhao F. Impact of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine on preventing subsequent infection and disease after excision treatment: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 846. DOI: 10.1186/s12879-020-05560-z
51. Dion G.R., Teng S., Boyd L.R., Northam A., Mason-Apps C., Vieira D., Amin M.R., Branski R.C. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary Prevention: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2017; 143(6): 614–622. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.4736
52. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017; 141(4): 664–670. DOI: 10.1002/ijc.30716
53. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet. Glob. Health*. 2020; 8(2): e180–e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
54. Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoodt F., Kyrgiou M., Tzafetas M., Ghaem-Maghamsi S., Petry K.U., Lees S., Bergeron C., Nieminen P., Gondry J., Reich O., Moss E.L. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Oncol.* 2017; 18(12): 1665–1679. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3
55. Chesson H.W., Ekwueme D.U., Saraiya M., Watson M., Lowy D.R., Markowitz L.E. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine*. 2012; 30(42): 6016–6019. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Куценко И.И.

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 ценных замечаний интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

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

### Боровиков И.О.

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 ценных замечаний интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

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

### Горринг Х.И.

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 ценных замечаний интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

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

### Томина О.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

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

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

### Булгакова В.П.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

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

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

**Боровикова О.И.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

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

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

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Kutsenko I.I.**

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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Borovikov I.O.**

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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Gorring H.I.**

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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Tomina O.V.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data 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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Bulgakova V.P.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data 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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Borovikova O.I.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data 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 types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**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.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

**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>

**Боровиков Игорь Олегович** — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Контактная информация: e-mail: [bio2302@mail.ru](mailto:bio2302@mail.ru); тел.: +7 (909) 443-77-66;

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

**Томина Оксана Владимировна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

**Горринг Хава Израилевна** — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4039-5700>

**Булгакова Вера Павловна** — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

**Боровикова Ольга Игоревна** — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

**Igor O. Borovikov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Contact information: e-mail: [bio2302@mail.ru](mailto:bio2302@mail.ru); tel.: +7 (909) 443-77-66;

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

**Oksana V. Tomina** — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

**Hava I. Gorring** — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4039-5700>

**Vera P. Bulgakova** — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

**Olga I. Borovikova** — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ОБРАЩЕНИЕ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ — ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

О.В. Киёк<sup>1,\*</sup>, Н.В. Полупанова<sup>2</sup>, Н.О. Черняева<sup>2</sup>, Л.В. Напримерова<sup>3</sup>, Э.Ю. Енина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае»  
ул. Гоголя, д. 56/1; ул. Рашпилевская, д. 61/1, г. Краснодар, 350000, Россия

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края  
ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** При обращении с медицинскими отходами в каждом регионе Российской Федерации имеют значение не только безопасность, но и экономическая эффективность обезвреживания.

**Цель исследования** — осветить гигиенические проблемы обращения с медицинскими отходами в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации и Краснодарского края и доказать экономическую эффективность физического децентрализованного метода обеззараживания/обезвреживания медицинских отходов на примере многопрофильного лечебно-профилактического учреждения.

**Методы.** Использован ретроспективный анализ обращения с медицинскими отходами в Краснодарском крае и многопрофильной больнице за период 2016–2018 гг., расчетным методом по себестоимости установлена экономическая эффективность децентрализованного способа (физическим методом) обезвреживания медицинских отходов. Полученные данные обрабатывали в среде пакета Statistica 10.

**Результаты.** Установлена высокая доля медицинских отходов как в Российской Федерации, так и в Краснодарском крае. Доказана экономическая эффективность физического децентрализованного метода обезвреживания медицинских отходов. На примере государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края расчет показал, что стоимость обезвреживания одного килограмма отходов класса Б (эпидемиологически опасные отходы) децентрализованно (физическим методом) экономически более выгодна и составила в среднем  $38,42 \pm 4,48$  против  $191,20 \pm 20,46$  рубля ( $p < 0,01$ ) за предлагаемые услуги по сбору, транспортированию, обезвреживанию медицинских отходов, оказываемые специализированными коммерческими организациями, а применение надежного валидного физического метода обеспечивает эпидемиологическую безопасность для персонала.

**Заключение.** На примере многопрофильной больницы доказана экономическая эффективность физического децентрализованного метода обеззараживания/

обезвреживания медицинских отходов. Совершенствование правового регулирования и межведомственного взаимодействия в системе обращения с медицинскими отходами позволит вывести на новый уровень проблему их утилизации, что обеспечит соблюдение эпидемиологической и экологической безопасности.

**Ключевые слова:** медицинские отходы, обеззараживание/обезвреживание, физический метод, экономическая эффективность

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Киёк О.В., Полупанова Н.В., Черняева Н.О., Напримерова Л.В., Енина Э.Ю. Обращение с медицинскими отходами в условиях современного здравоохранения — проблемы и пути решения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 121–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-121-134>

Поступила 28.12.2021

Принята после доработки 14.03.2022

Опубликована 28.06.2022

## MEDICAL WASTE MANAGEMENT IN TODAY'S HEALTHCARE: ISSUES AND PROGRESS

Olga V. Kiyok<sup>1,\*</sup>, Nadezhda V. Polupanova<sup>2</sup>, Natalia O. Chernyaeva<sup>2</sup>, Lyubov' V. Naprimerova<sup>3</sup>, Ella Yu. Enina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University*

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

<sup>2</sup> *Krasnodar Krai Centre for Hygiene and Epidemiology*

*Gogolya str., 56/1; Rashpilevskaya str., 61/1, Krasnodar, 350000, Russia*

<sup>3</sup> *Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute*

*Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** In every region of the Russian Federation, medical waste management importantly relies on both safe and cost-effective decontamination.

**Objectives.** The study aims to highlight the hygienic aspects of medical waste management in healthcare facilities of Krasnodar Krai and county-wide, as well as to prove the cost effectiveness of the physical decentralised decontamination/neutralisation method in a multi-specialty healthcare facility.

**Methods.** A retrospective analysis of medical waste management over Krasnodar Krai and at a multi-specialty hospital has been conducted for period 2016–2018; cost effectiveness was calculated for the decentralised (physical) method of medical waste decontamination. Statistical analyses were performed with Statistica 10.

**Results.** A high proportion of medical waste has been established for both Krasnodar Krai and country-wide. The cost effectiveness of the physical decentralised waste decontamination method has been demonstrated. The estimates with Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute showed that a per-kilo deactivation cost for class B (epidemiological hazard) waste by a decentralised (physical) method is more effective amounting to average  $38.42 \pm 4.48$  vs.  $191.20 \pm 20.46$  ( $p < 0.01$ ) for specialised commercial services of medical waste collection, transportation and neutralisation; the use of a reliable validated physical method warrants the staff epidemiological safety.

**Conclusion.** The cost effectiveness of the physical decentralised method of medical waste decontamination/neutralisation has been demonstrated with a multi-specialty hospital. Better

legal regulation and inter-department coordination of medical waste management will upgrade the disposal solutions to ensure compliance with epidemiological and environmental safety.

**Keywords:** medical waste, decontamination/neutralisation, physical method, cost effectiveness

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

**For citation:** Kiyok O.V., Polupanova N.V., Chernyaeva N.O., Naprimerova L.V., Enina E.Yu. Medical waste management in today's healthcare: issues and progress. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(3): 121–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-121-134>

Submitted 28.12.2021

Revised 14.03.2022

Published 28.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

В лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) в ходе осуществления лечебно-диагностической деятельности образуются различные по фракционному составу и степени опасности медицинские отходы (МО), поэтому управление системой обращения медицинскими отходами на всех этапах становится не только санитарно-эпидемиологической, но и экологической, социальной проблемой, оптимальное решение которой напрямую связано с правовыми вопросами [1–3].

В соответствии со статьей 49 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»<sup>1</sup> к медицинским отходам относятся «все виды отходов, в том числе анатомические, патолого-анатомические, биохимические, микробиологические и физиологические, образующиеся в процессе осуществления медицинской деятельности и фармацевтической деятельности, деятельности по производству лекарственных средств и медицинских изделий, деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний и генно-инженерно-модифицированных организмов в медицинских целях, а также при производстве, хранении биомедицинских клеточных продуктов».

Изменение методов диагностики и лечения больных, а также резкое увеличение использования медицинского инструментария одноразового назначения существенно влияет на морфологический состав больничных отходов, скорость их накопления. Известно, что медицинские отходы по своему составу сложны и разнообразны, многие компоненты медицинских отходов являются опасными по токсикологическому, радиологическому и микробиологическому составу и требуют пристального

внимания в санитарно-эпидемиологическом отношении, их нельзя смешивать с твердыми коммунальными отходами (ТКО) [4–6]. Важным является не только санитарно-эпидемиологическая безопасность при обращении с медицинскими отходами, но и экономическая эффективность их обеззараживания/обезвреживания. Обеспечение эпидемиологической и экологической безопасности обращения с медицинскими отходами требует четкого межведомственного взаимодействия и правового регулирования [7–9]. В доступной нам литературе вопрос обращения медицинских отходов на территории Краснодарского края освещен неполно.

**Цель исследования** — определить гигиенические проблемы обращения с медицинскими отходами в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации и Краснодарского края и сравнить экономическую эффективность физического децентрализованного метода обеззараживания/обезвреживания медицинских отходов на примере многопрофильного лечебно-профилактического учреждения.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование объема и структуры медицинских отходов лечебно-профилактических организаций по Российской Федерации и Краснодарскому краю на основе анализа ежегодных статистических отчетов «Сведения об обращении с отходами» за период с 2016 по 2018 г.

Дано обоснование экономической выгоды применения современного децентрализованного, безопасного в санитарно-эпидемиологическом отношении физического метода утилизации медицинских отходов на примере многопрофильного лечебно-профилактического учреждения.

<sup>1</sup> Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». М., 2011.

**Условия проведения исследования**

Отбор материалов для исследования осуществлялся в федеральном бюджетном учреждении здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае» (ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае») и государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»). Статистическая обработка данных осуществлялась на кафедре профильных гигиенических дисциплин и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

**Критерии соответствия****Критерии включения**

Отчеты Роспотребнадзора РФ «Сведения об обращении с отходами», ежегодные внутренние отчеты Управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю «Сведения об обращении с отходами», а также ежегодные отчеты «Сведения об обращении с медицинскими отходами» ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1».

*Критерии не включения* — не применялись.

**Целевые показатели исследования****Основной показатель исследования**

Основными показателями настоящего исследования явились: объем и структура медицинских отходов по Российской Федерации и Краснодарскому краю; объем и структура медицинских отходов ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»; сведения о расходах, связанных с использованием стерилизатора для обработки и утилизации отходов «ECODAS T300» (Франция): коммунальные ресурсы (вода, водоотведение, электроэнергия) и ежемесячные платежи для обеспечения их потребностей (электрическая мощность, светильники, сплит-система, тепловая завеса, вентиляция), плата за негативное воздействие, заработная плата сотрудников, количество и стоимость тары (мешков) для упаковки отходов после цикла обеззараживания/обезвреживания и стоимость услуг транспортной организации на вывоз медицинских отходов с последующим размещением и утилизацией, количество расходных материалов, запасных частей и стоимость обслуживания оборудования, используемого на участке по обращению с медицинскими отходами; сведения

о стоимости услуг специализированных учреждений, осуществляющих утилизацию медицинских отходов; расчет экономической эффективности физического децентрализованного метода обеззараживания/обезвреживания медицинских отходов.

**Дополнительные показатели исследования**

Дополнительные показатели в рамках настоящего исследования не предполагались.

**Методы измерения целевых показателей**

Проанализирована законодательная база и способы обращения с медицинскими отходами в Российской Федерации (с использованием справочных правовых систем «Консультант», «Техэксперт», «Гарант»).

Полученные в результате работы данные были внесены в таблицы, графическое изображение результатов исследования оформлено в виде графика (круговая диаграмма).

**Статистические процедуры****Принципы расчета размера выборки**

Расчет размера выборки не проводился.

**Статистические методы**

Анализируемые данные вводились в базу Excel (MS Office 2010). Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Russia). Сравнение средних значений производили с определением критерия Стьюдента, предварительно по критерию Колмогорова — Смирнова проводили проверку нормальности распределения. Сравнение долей проводили по критерию хи-квадрат. Проводили описательную статистику, находили среднее значение параметров и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), а также доли в структуре явления (%). Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Формирование и характеристика выборки исследования**

В исследовании проанализирована законодательная база и способы обращения с медицинскими отходами в Российской Федерации; ежегодные данные по отходам производства и потребления по Российской Федерации и Краснодарскому краю (2016–2018 годы), а также в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» за период 2016–2018 гг.; сведения о расходах, связанных



Рис. 1. Схема-дизайн проведенного исследования.  
Fig. 1. Study design flowchart.

с использованием стерилизатора для обработки и утилизации отходов в ЛПУ «ECODAS T300» (Франция) ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского». Изучены предложения о стоимости услуг специализированных учреждений, осуществляющих утилизацию медицинских отходов (рис. 1).

### Основные результаты исследования

Средняя за год стоимость утилизации одного килограмма медицинских отходов специализированными организациями составляет  $191,20 \pm 20,46$  руб.

Анализ накопленных отходов за 2016–2018 годы в Российской Федерации и на территории Краснодарского края (табл. 1) показал, что эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к ТКО (класс А), в Российской Федерации и в Краснодарском крае составили соответственно 57,14 и 86,89% (различие статистически значимо,  $p < 0,001$ ); эпидемиологически опасные отходы (класс Б) — 34,29 и 3,64% соответственно (различие статистически значимо,  $p < 0,001$ ); эпидемиологически опасные отходы (класс В) — 1,14 и 2,77% (различие статистически не значимо,  $p = 0,174$ ); токсикологически опасные отходы 1–4-го классов опасности (класс Г) — 1,86 и 6,56% (различие статистически значимо,  $p = 0,017$ ) и радиоактивные отходы (класс Д) — 0,04 и 0,13% (различие статистически значимо,  $p < 0,001$ ).

Вывоз отходов ЛПУ Краснодарского края осуществляется по договорам организациями, специализирующимися на вывозе ТКО. Основным способом уничтожения отходов классов А, Б (после химической дезинфекции) по-прежнему остается складирование их на полигонах ТКО.

Отходы класса В подлежат захоронению (инфицированный материал после обработки фи-

зическим методом), отходы класса Г передаются специализированным организациям по обезвреживанию данного типа отходов.

В результате проведенных плановых и внеплановых надзорных мероприятий в лечебно-профилактических учреждениях Краснодарского края Управлением Роспотребнадзора отмечены наиболее часто встречаемые проблемы: отсутствие участка по обращению с медицинскими отходами; нарушение правил сбора медицинских отходов; нарушение маркировки емкостей для сбора отходов; смешивание отходов различных классов эпидемической опасности.

Анализ образования медицинских отходов на базе крупного медицинского краевого центра ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» показал, что ежегодное их количество (в среднем, по данным годовых отчетов по работе эпидемиологического отделения в ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» за 3 года) составляет  $2113571,0 \pm 105678,6$  кг в том числе: отходы класса А —  $1665426,4 \pm 83271,3$  кг (среднее значение класса А статистически значимо отличалось от средних значений остальных классов, по критерию Стьюдента  $p < 0,001$ ); отходы класса Б —  $224665,5 \pm 11233,3$  кг (среднее значение класса Б статистически значимо отличалось от средних значений класса А и класса Г,  $p < 0,05$ , но не отличалось от среднего значения для класса В,  $p > 0,05$ ); отходы класса В —  $202437,0 \pm 10121,9$  кг (среднее значение класса В статистически значимо отличалось от средних значений для класса А и класса Г,  $p < 0,05$ , но не отличалось от среднего значения для класса Б,  $p > 0,05$ ), отходы класса Г —  $21042,1 \pm 1052,1$  кг (среднее значение класса Г статистически значимо отличалось от средних значений для остальных классов,  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Таким образом, в структуре медицинских отходов данного учреждения преобладают отходы

Таблица 1. Структура медицинских отходов в 2016–2018 годах в Российской Федерации и Краснодарском крае

Table 1. Structure of medical waste in Russian Federation and Krasnodar Krai in 2016–2018

| Класс отходов                                                                | Российская Федерация        |          | Краснодарский край          |          | Критерий хи-квадрат |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|---------------------|
|                                                                              | абс. (10 <sup>3</sup> тонн) | отн. (%) | абс. (10 <sup>3</sup> тонн) | отн. (%) |                     |
| Класс А (эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к ТКО) | 2000,0 ± 100,0              | 60,49    | 0,5960 ± 0,0300             | 86,89    | <0,001              |
| Класс Б (эпидемиологически опасные отходы)                                   | 1200,0 ± 60,0               | 36,29    | 0,0250 ± 0,0008             | 3,65     | <0,001              |
| Класс В (эпидемиологически опасные отходы)                                   | 40,0 ± 1,2                  | 1,21     | 0,0190 ± 0,0006             | 2,77     | 0,174               |
| Класс Г (токсикологически опасные отходы 1–4-го классов опасности)           | 65,0 ± 2,6                  | 1,97     | 0,0450 ± 0,0020             | 6,56     | 0,017               |
| Класс Д (радиоактивные отходы)                                               | 1,5 ± 0,2                   | 0,04     | 0,0009 ± 0,00003            | 0,13     | <0,001              |
| Всего                                                                        | 3306,5                      | 100,00   | 0,6859                      | 100,00   |                     |

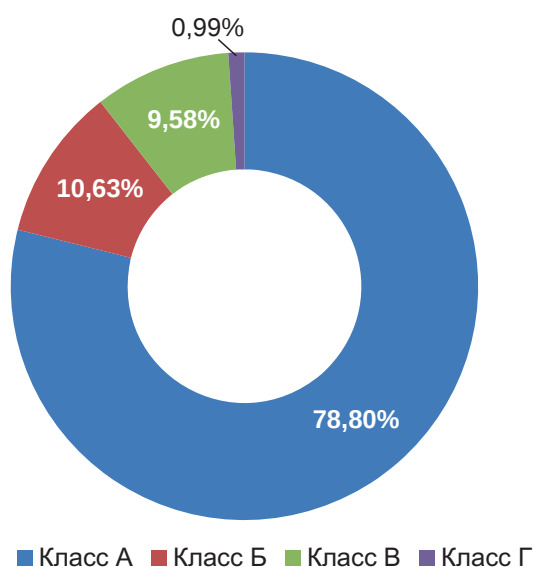


Рис. 2. Доли различных классов отходов в структуре отходов, образующихся на базе ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» (в %, в среднем за 3 года).

Fig. 2. Shares of waste classes in total structure at Ocharovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute (% , 3-year average).

класса А — эпидемиологически безопасные (доля 78,8%), а эпидемиологически опасные отходы класса Б составляют всего 10,63% — более 200 т в год. Обеззараживание/обезвреживание отходов класса Б в учреждении организовано по децентрализованному типу, что обеспечивает эпидемиологическую безопасность отходов «на выходе» (т.е. необеззараженные эпидемиологически

опасные отходы не покидают территорию учреждения). Основные способы обеззараживания/обезвреживания медицинских отходов класса Б, применяемые в ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1», представлены в таблице 2.

Изучена деятельность участка по обращению с отходами класса Б, организованного с целью совершенствования системы обеззараживания/обезвреживания медицинских отходов в ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1».

Обеззараживание отходов класса Б осуществляется физическим методом, включающим воздействие водяным насыщенным паром под избыточным давлением и температурой на установку для обеззараживания медицинских отходов (стерилизатор для обработки и утилизации отходов в ЛПУ «ECODAS T300» (Франция)). Изменение внешнего вида отходов осуществляется методом измельчения с помощью шредера в процессе обработки отходов в установке. Упаковка обеззараженных медицинских отходов класса Б содержит маркировку, свидетельствующую о проведенном обеззараживании отходов.

Учитывая п. 159 СанПиН 2.1.3684–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий»<sup>2</sup>, после аппа-

<sup>2</sup> СанПиН 2.1.3684–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

Таблица 2. Медицинские отходы (класс Б) ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» и способы их обеззараживания/обезвреживания

Table 2. Class B medical waste at Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute and methods for its decontamination/neutralisation

| Состав отходов                                                                                                                                                                                                     | Место образования медицинских отходов                    | Количество образующихся отходов (кг/г)/доля (%) | Место обеззараживания                                | Способ обеззараживания/обезвреживания                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Инфицированные и потенциально инфицированные отходы; материалы и инструменты, предметы, загрязненные кровью и/или другими биологическими жидкостями; иглы, шприцы, системы, перчатки, перевязочный материал и т.д. | Структурные подразделения больницы                       | (199676,8 ± 9983,8)/88,90                       | Участок по обращению с отходами ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» | Насыщенный пар под давлением, измельчение                                   |
| Оксигенаторы и дренажные банки                                                                                                                                                                                     | Структурные подразделения больницы                       | (2760,2 ± 138,0)/1,26                           | Вывоз специализированной организацией по договору    | Уничтожение по непрерывному циклу на участке специализированной организации |
| Отходы из микробиологических, клинико-диагностических лабораторий, работающих с микроорганизмами 3–4-й групп патогенности; пробирки с кровью, среды с культурами                                                   | Клинико-диагностическая лаборатория                      | (8395,1 ± 419,8)/3,70                           | Участок по обращению с отходами ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» | Автоклавирование, насыщенный пар под давлением, СВЧ-излучение, прессование  |
| Пробирки с кровью, пакеты с кровью (абсолютный брак)                                                                                                                                                               | Отделение переливания крови                              | (92,1 ± 4,6)/0,04                               | Участок по обращению с отходами ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» | Автоклавирование, насыщенный пар под давлением                              |
| Патологоанатомические, органические отходы, органы, ткани и т.д.                                                                                                                                                   | Патолого-анатомическое отделение, операционное отделение | (13 741,3 ± 687,1)/6,10                         | Вывоз специализированной организацией по договору    | Кремация                                                                    |

ратного способа обеззараживания с применением физических методов и изменения внешнего вида отходы класса Б могут накапливаться, временно храниться, транспортироваться, уничтожаться и захораниваться совместно с отходами класса А — это значительно облегчает дальнейшее размещение отходов.

Нами был произведен расчет стоимости обеззараживания/обезвреживания одного килограмма отходов класса Б в ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» с целью обоснования экономической выгоды использования децентрализованного способа обработки медицинских отходов с применением стерилизатора для обработки и утилизации отходов в ЛПУ «ECODAS T300» (Франция). При расчете учитывались следующие сведения за год: какие ресурсы (вода, водоотведение, электроэнергия) и какое их количество фактически затрачивалось на непосредственное обеспечение работы установки с учетом действующих тарифов (857 487,88 руб. за 7580 циклов в год), ежемесячные платежи для обеспечения коммуналь-

ных потребностей (электрическая мощность, светильники, сплит-система, тепловая завеса, вентиляция — 381 282,18 ± 19 064,11 руб./г.), плата за негативное воздействие (3529,20 ± 176,46 руб./г.), заработная плата сотрудников (операторы 4 человека — 2 542 043,85 ± 127 102,19 руб./г.), количество и стоимость тары (мешков) для упаковки отходов после цикла обеззараживания/обезвреживания (163 776,00 ± 8188,80 руб./г.) и стоимость услуг транспортной организации на вывоз медицинских отходов с последующим размещением и утилизацией (642 400,00 ± 32 120,00 руб./г.), количество расходных материалов, запасных частей и стоимость обслуживания оборудования, используемого на участке по обращению с медицинскими отходами (3 081 824,48 ± 154 091,22 руб./г.). За год на обеззараживание/обезвреживание 199 676,80 ± 9983,84 кг отходов класса Б с использованием установки «ECODAS T300» было затрачено 7 672 343,59 ± 383 617,18 руб. (38,42 ± 4,48 руб. за 1 кг). Из-

учение предложений услуг специализированных учреждений, осуществляющих утилизацию медицинских отходов, показало, что в среднем за год стоимость утилизации одного килограмма медицинских отходов составляет  $191,20 \pm 20,46$  руб. Стоимость утилизации килограмма медицинских отходов с использованием установки «ECODAS T300» статистически значимо ( $p < 0,01$ ) была меньше стоимости утилизации специализированных учреждений.

**Дополнительные результаты исследования** — дополнительные результаты исследования отсутствуют.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Дана характеристика медицинских отходов в Российской Федерации и в Краснодарском крае и методов их обеззараживания/обезвреживания. На примере ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» расчет показал, что стоимость обеззараживания/обезвреживания одного килограмма отходов класса Б (эпидемиологически опасные отходы) децентрализованно (физическим методом) экономически более выгодна и составила в среднем  $38,42 \pm 4,48$  против  $191,20 \pm 20,46$  рубля за предлагаемые услуги ( $p < 0,01$ ) по сбору, транспортированию, обезвреживанию медицинских отходов, оказываемые специализированными коммерческими организациями, а применение надежного валидного физического метода обеспечивает эпидемиологическую безопасность для персонала. В Краснодарском крае самым распространенным методом обеззараживания медицинских отходов является химический, производимый медицинским персоналом ручным способом. Вывоз отходов осуществляется по договорам организациями, специализирующимися на вывозе твердых коммунальных отходов (ТКО). Основным способом уничтожения отходов классов А и Б по-прежнему остается складирование их на полигонах ТКО после физической дезинфекции; отходы класса В подлежат захоронению (инфицированный материал после обработки физическим методом), отходы класса Г передаются специализированным организациям по обезвреживанию данного типа отходов.

### Ограничение исследования

Пунктов, свидетельствующих об ограничении проведения данного ретроспективного исследования, не наблюдается.

## Интерпретация результатов исследования

Проблема сбора, хранения и утилизации медицинских отходов в настоящее время является острой как в нашей стране, так и во всем мире [10–12].

Медицинские отходы подлежат сбору, использованию, обезвреживанию, размещению, хранению, транспортировке, учету и утилизации в порядке, установленном законодательством в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Обязательные санитарно-эпидемиологические требования к обращению с отходами, образующимися в учреждениях, осуществляющих медицинскую и (или) фармацевтическую деятельность, выполняющих лечебно-диагностические и оздоровительные процедуры, а также требования к размещению, оборудованию и эксплуатации участка по обращению с медицинскими отходами, санитарно-противоэпидемическому режиму работы при обращении с медицинскими отходами регламентированы санитарными правилами и нормами СанПиН 2.1.3684–21. Согласно этому нормативному документу медицинские отходы разделяются по степени их эпидемиологической, токсикологической, радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания на классы: А — эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к твердым коммунальным отходам; Б — эпидемиологически опасные отходы; В — эпидемиологически опасные отходы; Г — токсикологически опасные отходы 1–4-го классов опасности; класс Д — радиоактивные отходы.

Несмотря на то, что медицинские отходы являются опасным материалом с точки зрения охраны окружающей среды и безопасности человека, действие норм Федерального закона № 89-ФЗ (Федеральный закон от 24.06.1998 № 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления»<sup>3</sup>), а также нормативных правовых актов Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации в области обращения с отходами не распространяется на медицинские отходы.

В качестве примера в соответствии с СанПиН 2.1.3684–21 отходы классов Б и В могут захораниваться совместно с отходами класса А (эпидемиологически безопасные отходы, по составу приближенные к ТКО) только после аппаратных способов обеззараживания с применением физических методов и изменения внешнего вида отходов, исключающего возможность их повторного применения. Вместе с тем, учитывая,

<sup>3</sup> Федеральный закон от 24 июня 1998 г. № 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления» (с изменениями и дополнениями). М., 1998.

что СанПиН 2.1.3684–21 допускает химические способы обезвреживания отходов класса Б, вероятность попадания необеззараженных медицинских отходов на полигоны в общем потоке твердых коммунальных отходов весьма велика.

Проблема утилизации медицинских отходов на сегодняшний день усугубляется тем, что количество медицинских учреждений, особенно частных клиник и кабинетов, постоянно растет, увеличиваются трудности обезвреживания отходов и затраты на их утилизацию [13, 14]. Ситуация усугубляется тем, что законодательством Российской Федерации требования к получению лицензий на деятельность по обезвреживанию и размещению медицинских отходов, оформлению паспортов медицинских отходов, разработки проектов нормативов образования медицинских отходов и лимитов на их размещение, расчет и внесение платы за негативное воздействие на окружающую природную среду при размещении медицинских отходов не установлены.

До сих пор не создана база данных по количеству образующихся медицинских отходов в Российской Федерации, в связи с чем возрастает вероятность того, что значительная часть медицинских отходов неконтролируемо попадает на свалки вместе с бытовыми отходами или захоранивается неупорядоченным образом, создавая тем самым значительную угрозу распространению различных заболеваний, в том числе инфекционных [15]. Отсутствие нормативной базы с определением места медицинских отходов в системе обращения отходов в целом и взаимодействия между государственными надзорными структурами в части требований к размещению и утилизации медицинских отходов затрудняет обеспечение контроля за соблюдением эпидемиологической и экологической безопасности при обращении с медицинскими отходами.

Аналогичная ситуация по обращению с медицинскими отходами складывается во многих зарубежных странах [16–18].

Учитывая вышеизложенное, большое значение имеет своевременная утилизация медицинских отходов. В Краснодарском крае в настоящее время количество отходов имеет тенденцию к интенсивному росту и находится на стадии внедрения проектов технологических схем и новых технологий. Так, количество уничтоженных медицинских отходов по данным отчетных форм за 2018 год на территории Краснодарского края составило 189,19 т при наличии на территории края 13 установок по обеззараживанию медицинских отходов и 2 установок по термическому уничтожению отходов. В Краснодарском крае по-

прежнему самым распространенным методом обеззараживания медицинских отходов является химический, производимый медицинским персоналом ручным способом. Учитывая, что количество ручных манипуляций при обеззараживании отходов составляет более 80 %, возрастает риск для медицинского персонала в плане травматизации и инфицирования (по данным литературных источников, несоблюдение правил утилизации острых предметов обуславливает более 11 % причин нарушения целостности кожных покровов у медицинских работников) [19, 20].

В то же время эффективными методами обеззараживания медицинских отходов являются высокотемпературное воздействие (сжигание 800 °С), пиролиз (1200–1300 °С), плазменные технологии (электрическая дуга 6000 °С) и низкотемпературное (аппаратное обеззараживание на специальных установках водяным насыщенным паром под избыточным давлением, сухим жаром, влажным жаром и сверхчастотным излучением).

Преимуществом физических способов обеззараживания является то, что они исключают риск неблагоприятного воздействия на персонал, участвующий в сборе и обеззараживании МО, не оказывают негативного воздействия на окружающую среду, обеспечивают видоизменение медицинских отходов и потерю товарных свойств отдельных составляющих, делая невозможным их повторное использование, уменьшают объем обрабатываемых отходов, обеспечивают безопасное транспортирование МО до мест конечного обезвреживания в составе коммунальных бытовых отходов (КБО); валидны, надежны, экономичны и исключают действие «человеческого фактора» [21].

Децентрализованный способ обеззараживания/обезвреживания отходов физическими методами с применением аппаратных технологий имеет ряд неоспоримых преимуществ: система является полностью автоматизированной, что позволяет постоянно контролировать и выдерживать параметры процесса обеззараживания отходов; не используются химические средства, а следовательно, нет негативного воздействия на персонал и окружающую среду. Благодаря встроенной системе измельчения уменьшается объем обрабатываемых отходов, что, в свою очередь, снижает расходы на упаковку и транспортировку, позволяет сократить затраты, связанные с транспортировкой отходов в специальные центры по переработке больничных отходов. Система устраняет необходимость сортировки больничных отходов и таким образом снижает риски для работников здравоохранения, транспортных организаций.

В Краснодарском крае одним из учреждений, внедривших эффективные методы обеззараживания,

является ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1». Расчет показал, что стоимость децентрализованного способа обработки и утилизации одного килограмма отходов класса Б с применением стерилизатора «ECODAS T300» составила в среднем за год  $38,42 \pm 4,48$  рубля за 1 кг, в то время как стоимость предлагаемых услуг по сбору, транспортированию, обезвреживанию медицинских отходов, оказываемых специализированными коммерческими организациями, составляет в среднем за год  $191,20 \pm 20,46$  рубля за 1 кг, что указывает на целесообразность организации участка по обращению с медицинскими отходами с применением физических методов обеззараживания в крупных медицинских учреждениях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существующие прогрессивные методы обеззараживания медицинских отходов<sup>4,5,6</sup> [22, 23], преимущественно применяемым методом остается химический, чаще всего связанный со слабостью материально-технической базы.

На примере многопрофильной больницы доказана экономическая эффективность физического децентрализованного метода обеззараживания/обезвреживания медицинских отходов.

Совершенствование правового регулирования и межведомственного взаимодействия в системе обращения с медицинскими отходами позволит вывести на новый уровень проблему их утилизации, что обеспечит соблюдение эпидемиологической и экологической безопасности.

## Выражение признательности

Авторы выражают признательность за консультации заведующему кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медици-

ны, д. м. н. Редько Андрею Николаевичу, доценту кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, к. т. н. Зобенко Владимиру Яковлевичу.

## Acknowledgments

The authors are deeply grateful to Andrey Nikolaevich Redko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Public Health, and to Vladimir Yakovlevich Zobenko, Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor of the Department of Public Health and the History of Medicine.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Содержание и дизайн исследований одобрены 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 № 73 от 25.01.2019.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study subject and design were approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 73 of 25.01.2019.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Русаков Н.В., Щербо А.П., Мироненко О.В. Обращение с медицинскими отходами: идеология, гигиена и экология. *Экология человека*. 2018; 7: 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-7-4-10
2. Cesaro, A., Belgiorno, V. Sustainability of Medical Waste Management in Different Sized Health Care Facilities. *Waste and Biomass Valorization*. 2017; 8(5): 1819–1827. DOI: 10.1007/s12649-016-9730-y
3. Eren E., Tuzkaya U.R. Occupational health and safety-oriented medical waste management: A case study of Istanbul. *Waste Manag. Res.* 2019; 37(9): 876–884. DOI: 10.1177/0734242X19857802
4. Breathnach A.S., Cubbon M.D., Karunaharan R.N., Pope C.F., Planche T.D. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in two hospitals: association with contaminated hospital waste-water systems. *J. Hosp. Infect.* 2012; 82(1): 19–24. DOI: 10.1016/j.jhin.2012.06.007
5. Abdulla F., Abu Qdais H., Rabi A. Site investigation on medical waste management practices in northern Jordan. *Waste manag.* 2008; 28(2): 450–458. DOI: 10.1016/j.wasman.2007.02.035
6. Fadipe O.O., Oladejo K.T., Jeje J.O., Ogedengbe M.O. Characterization and analysis of medical solid

<sup>4</sup> Технические руководящие принципы экологически обоснованного регулирования биомедицинских и медицинских отходов. Конференция сторон Базельской конвенции о контроле за трансграничной перевозкой опасных отходов и их удалением. Шестое совещание. Женева, 9–13 декабря 2002 года. URL: <http://archive.basel.int/meetings/cop/cop6/russian/20r.pdf>

<sup>5</sup> Двоскин Г.И., Дудкина Л.М., Зройчиков Н.А., Корнильева В.Ф., Фадеев С.А., Хасхачих ВВ. Способ утилизации твердых медицинских отходов. Патент на изобретение RU 2684263 C1, 04.04.2019. Заявка № 2018138334 от 31.10.2018.

<sup>6</sup> Котченко Р.Г. Аппарат для термической дезинфекции и деструкции медицинских отходов. Патент на изобретение RU 2664365 C1, 16.08.2018. Заявка № 2017123464 от 03.07.2017.

- waste in Osun State, Nigeria. *African Journal of Environmental Science and Technology*. 2011; 5(12): 1027–1038. DOI: 10.5897/AJEST11.130
7. Марченко А.Н., Бойко Д.А. Управление медицинскими отходами в регионе — основа для снижения эпидемиологических и экологических рисков для населения. *Медицинский альманах*. 2018; 4(55): 20–22. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-4-20-22
8. Шамшурина Н.Г., Присяжная Н. В., Павлова Ю.В., Шулятьев С.В. Правовые и экономические проблемы совершенствования системы управления медицинскими отходами. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(7): 656–662. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-7-656-662
9. Мозжухина Н.А., Еремин Г.Б., Ломтев А.Ю. Противоречия законодательства по регулированию обращения с медицинскими отходами при производстве лекарственных средств. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(1): 38–44. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-38-44
10. Nie L., Qiao Z., Wu H. Medical waste management in China: A case study of Xinxiang. *Journal of Environmental Protection*. 2014; 5(10): 803–810. DOI: 10.4236/jep.2014.510082
11. Alam M.Z., Islam M.S., Islam M.R. Medical waste management: a case study on Rajshahi city corporation in Bangladesh. *Journal of Environmental Science and Natural Resources*. 2015; 6(1): 173–178. DOI: 10.3329/jesnr.v6i1.22062
12. Windfeld E.S., Brooks M.S. Medical waste management — a review. *J. Environ. Manage.* 2015; 163: 98–108. DOI: 10.1016/j.jenman.2015.08.013
13. Korkut E. N. Estimations and analysis of medical waste amounts in the city of Istanbul and proposing a new approach for the estimation of future medical waste amounts. *Waste Manag.* 2018; 81: 168–176. DOI: 10.1016/j.wasman.2018.10.004
14. Mensoor M.K. Medical waste management in Iraq: a case study of Baghdad. *Waste Disposal & Sustainable Energy*. 2020; 2(4): 329–335. DOI: 10.1007/s42768-020-00055-8
15. Elya T.B., Babiker A.B. Assessment of Medical Waste Management in Port Sudan Teaching Hospital, Sudan. *International Journal of Science and Research*. 2016; 5(8): 586–589. DOI: 10.21275/v5i8.art2016890
16. Udofia E.A., Fobil J., Gulis G. Stakeholders' practices and perspectives on solid medical waste management: a community based study in Accra, Ghana. *Journal of Environmental Protection*. 2018; 9(13): 1295–1313. DOI: 10.4236/jep.2018.913081
17. Sasu S., Kümmerer K., Kranert M. Assessment of pharmaceutical waste management at selected hospitals and homes in Ghana. *Waste Manag. Res.* 2011; 30(6): 625–630. DOI: 10.1177/0734242X11423286
18. Matee V.E., Manyele S.V. Performance of a large-scale medical waste incinerator in a referral hospital. *Engineering*. 2015; 7(10): 676–690. DOI: 10.4236/eng.2015.710059
19. Rao P.H. Report: Hospital waste management-awareness and practices: a study of three states in India. *Waste Manag. Res.* 2008; 26(3): 297–303. DOI: 10.1177/0734242X08088693
20. Kagonji I.S., Manyele S.V. Analysis of health workers' perceptions on medical waste management in Tanzanian hospitals. *Engineering*. 2016; 8(7): 445–459. DOI: 10.4236/eng.2016.87042
21. Балакаева А.В., Русаков Н.В. Сравнительная оценка эффективности установок обеззараживания медицинских отходов. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(7): 614–617. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-7-614-617
22. Isik T., Demir M.M. Medical Waste Treatment via Waste Electrospinning of PS. *Fibers and Polymers*. 2018; 19(4): 767–774. DOI: 10.1007/s12221-018-1037-0
23. Шаповал И.В., Мулдашева Н.А., Каримова Л.К., Степанов Е.Г. Санитарно-эпидемиологический режим при организации процесса утилизации медицинских отходов на примере многопрофильного лечебно-профилактического учреждения. *Медицина труда и экология человека*. 2021; 3(27): 33–43. DOI: 10.24412/2411-3794-2021-10303

## REFERENCES

1. Rusakov N.V., Shcherbo A.P., Mironenko O.V. Medical Waste Management: Ideology, Hygiene and the Environment. *Human Ecology*. 2018; 7: 4–10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33396/1728-0869-2018-7-4-10
2. Cesaro A., Belgiorio V. Sustainability of Medical Waste Management in Different Sized Health Care Facilities. *Waste and Biomass Valorization*. 2017; 8(5): 1819–1827. DOI: 10.1007/s12649-016-9730-y
3. Eren E., Tuzkaya U.R. Occupational health and safety-oriented medical waste management: A case study of Istanbul. *Waste Manag. Res.* 2019; 37(9): 876–884. DOI: 10.1177/0734242X19857802
4. Breathnach A.S., Cubbon M.D., Karunaharan R.N., Pope C.F., Planche T.D. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in two hospitals: association with contaminated hospital waste-water systems. *J. Hosp. Infect.* 2012; 82(1): 19–24. DOI: 10.1016/j.jhin.2012.06.007
5. Abdulla F., Abu Qdais H., Rabi A. Site investigation on medical waste management practices in northern Jordan. *Waste manag.* 2008; 28(2): 450–458. DOI: 10.1016/j.wasman.2007.02.035
6. Fadipe O.O., Oladepo K.T., Jeje J.O., Ogedengbe M.O. Characterization and analysis of medical solid waste in Osun State, Nigeria. *African Journal of Environmental Science and Technology*. 2011; 5(12): 1027–1038. DOI: 10.5897/AJEST11.130
7. Marchenko A.N., Boiko D.A. Medical waste control in the region is the basis for decreasing epidemiological and environmental risks for the population. *Medical*

- almanac*. 2018; 4 (55): 20–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21145/2499-9954-2018-4-20-22
8. Shamshurina N.G., Prisyazhnaya N. V., Pavlova Yu.V., Shulyat'ev S.V. Legal and economic problems of improvement of the control system of the medical waste. *Gigiena i sanitariya*. 2020; 99(7): 656–662 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-7-656-662
  9. Mozhukhina N.A., Eremin G.B., Lomtev A.Yu. Contradictions in legislation on medical waste management in the manufacturing of medicinal products. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(1): 38–44 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-38-44
  10. Nie L., Qiao Z., Wu H. Medical waste management in China: A case study of Xinxiang. *Journal of Environmental Protection*. 2014; 5(10): 803–810. DOI: 10.4236/jep.2014.510082
  11. Alam M.Z., Islam M.S., Islam M.R. Medical waste management: a case study on Rajshahi city corporation in Bangladesh. *Journal of Environmental Science and Natural Resources*. 2015; 6(1): 173–178. DOI: 10.3329/jesnr.v6i1.22062
  12. Windfeld E.S., Brooks M.S. Medical waste management — a review. *J. Environ. Manage.* 2015; 163: 98–108. DOI: 10.1016/j.jenvman.2015.08.013
  13. Korkut E. N. Estimations and analysis of medical waste amounts in the city of Istanbul and proposing a new approach for the estimation of future medical waste amounts. *Waste Manag.* 2018; 81: 168–176. DOI: 10.1016/j.wasman.2018.10.004
  14. Mensoor M.K. Medical waste management in Iraq: a case study of Baghdad. *Waste Disposal & Sustainable Energy*. 2020; 2(4): 329–335. DOI: 10.1007/s42768-020-00055-8
  15. Elya T.B., Babiker A.B. Assessment of Medical Waste Management in Port Sudan Teaching Hospital, Sudan. *International Journal of Science and Research*. 2016; 5(8): 586–589. DOI: 10.21275/v5i8.art2016890
  16. Udofia E.A., Fobil J., Gulis G. Stakeholders' practices and perspectives on solid medical waste management: a community based study in Accra, Ghana. *Journal of Environmental Protection*. 2018; 9(13): 1295–1313. DOI: 10.4236/jep.2018.913081
  17. Sasu S., Kümmerer K., Kranert M. Assessment of pharmaceutical waste management at selected hospitals and homes in Ghana. *Waste Manag. Res.* 2011; 30(6): 625–630. DOI: 10.1177/0734242X11423286
  18. Matee V.E., Manyele S.V. Performance of a large-scale medical waste incinerator in a referral hospital. *Engineering*. 2015; 7(10): 676–690. DOI: 10.4236/eng.2015.710059
  19. Rao P.H. Report: Hospital waste management-awareness and practices: a study of three states in India. *Waste Manag. Res.* 2008; 26(3): 297–303. DOI: 10.1177/0734242X08088693
  20. Kagonji I.S., Manyele S.V. Analysis of health workers' perceptions on medical waste management in Tanzanian hospitals. *Engineering*. 2016; 8(7): 445–459. DOI: 10.4236/eng.2016.87042
  21. Balakaeva A.V., Rusakov N.V. Comparative evaluation of the efficacy of plants for disinfection of medical waste. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95(7): 614–617 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-7-614-617
  22. Isik T., Demir M.M. Medical Waste Treatment via Waste Electrospinning of PS. *Fibers and Polymers*. 2018; 19(4): 767–774. DOI: 10.1007/s12221-018-1037-0
  23. Shapoval I.V., Muldasheva N.A., Karimova L.K., Stepanov E.G. Sanitary and epidemiological regime when organizing hospital waste management based on a multidiscipline healthcare institution. *Occupational Health and Human Ecology*. 2021; 3(27): 33–43. DOI: 10.24412/2411-3794-2021-10303

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Киёк О.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.

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

### Полупанова Н.В.

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

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр текста 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.

### Черняева Н.О.

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

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр текста 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.

**Напримерова Л.В.**

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

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр текста 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.

**Енина Э.Ю.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр текста 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 методов для анализа и синтеза данных исследования.

---

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Kiyok O.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.

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

**Polupanova N.V.**

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

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

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.

**Chernyaeva N.O.**

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

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

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.

**Naprimerova L.V.**

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

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

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.

**Enina E.Yu.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

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.

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

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Киёк Ольга Васильевна\*** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профильных гигиенических дисциплин и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0900-6313>

Контактная информация: e-mail: [olga.kiek@mail.ru](mailto:olga.kiek@mail.ru); тел.: +7 (861) 262-40-49, +7 (918) 141-43-21;

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

**Полупанова Надежда Васильевна** — врач по общей гигиене федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае».

<https://orcid.org/0000-0003-0825-856X>

**Черняева Наталья Олеговна** — врач по общей гигиене федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае».

<https://orcid.org/0000-0002-8683-2187>

**Напримерова Любовь Вячеславовна** — врач-эпидемиолог эпидемиологического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского».

<https://orcid.org/0000-0002-8891-4047>

**Енина Элла Юрьевна** — ассистент кафедры профильных гигиенических дисциплин и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4466-7427>

**Olga V. Kiyok\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Specialty Hygiene and Epidemiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0900-6313>

Contact information: e-mail: [olga.kiek@mail.ru](mailto:olga.kiek@mail.ru); tel.: +7 (861) 262-40-49, +7 (918) 141-43-21;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia

**Nadezhda V. Polupanova** — Physician (common hygiene), Krasnodar Krai Centre for Hygiene and Epidemiology.

<https://orcid.org/0000-0003-0825-856X>

**Natalia O. Chernyaeva** — Physician (common hygiene), Krasnodar Krai Centre for Hygiene and Epidemiology.

<https://orcid.org/0000-0002-8683-2187>

**Lyubov' V. Naprimerova** — Physician (epidemiology), Department of Epidemiology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-8891-4047>

**Ella Yu. Enina** — Research Assistant, Chair of Specialty Hygiene and Epidemiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4466-7427>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



