

ISSN 2071-5943

Том 20

№ **01**
2021

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ

URAL MEDICAL JOURNAL



Учредитель журнала

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

- 3.1. Клиническая медицина
- 3.2. Профилактическая медицина
- 3.3. Медико-биологические науки
- 3.4. Фармацевтические науки

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций РИНЦ.

Электронная версия журнала размещена на сайте
Научной Электронной Библиотеки <http://elibrary.ru>

Адрес: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, РФ, 620028.
Email: uralmedjournal@gmail.com

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.

Территория распространения: Российская Федерация

Язык: русский

Издается шесть раз в год

Цена свободная

Индекс для подписки по каталогу Е18014.

Оригинал-макет изготовлен ООО "Информационно-издательский центр "Знак качества":
г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13; тел.: +7 (980) 908-01-51; e-mail: pressa-znakk@mail.ru.

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 20

№ 1

2021

URAL MEDICAL JOURNAL

Главный редактор

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

Editor-in-chief

Kovtun Olga P., Ekaterinburg, RF

Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

Deputy Editor-in-chief

Vakhlova Irina V., Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия
Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Bazarnyi, Ekaterinburg, RF
Dmitry Yu. Borzunov, Ekaterinburg, RF
Irina V. Vakhlova, Ekaterinburg, RF
Larisa I. Volk, Ekaterinburg, RF
Nadezhda V. Izmoz, Ekaterinburg, RF
Igor V. Leshchenko, Ekaterinburg, RF
Dmitry M. Maksimov, Ekaterinburg, RF
Tatiana A. Oboskalova, Ekaterinburg, RF
Vladimir A. Rudnov, Ekaterinburg, RF
Olga G. Smolens, Ekaterinburg, RF
Marina A. Ufimtseva, Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Важенин А.В., Челябинск, Россия
Голухова Е.З., Москва, Россия
Стародубов В.И., Москва, Россия
Баранов А.А., Москва, Россия
Драпкина О.М., Москва, Россия
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия
Москалёв А.А., Сыктывкар, Россия
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия
Усачёв Д.Ю., Москва, Россия
Jes Olesen, Копенгаген, Дания
Juriy Wybe Wladimiroff, Кембридж, Великобритания

EDITORIAL COUNCIL

Andrey V. Vazhenin, Chelyabinsk, RF
Elena Z. Golukhova, Moscow, RF
Vladimir I. Starodubov, Moscow, RF
Alexander A. Baranov, Moscow, RF
Oxana M. Drapkina, Moscow, RF
Sergey M. Kutepov, Ekaterinburg, RF
Alexey A. Moskaev, Syktyvkar, RF
Leyla S. Namazova-Baranova, Moscow, RF
Dmitrij Yu. Usachev, Moscow, RF
Jes Olesen, Copenhagen, Denmark
Juriy Wybe Wladimiroff, Cambridge, United Kingdom



Уважаемые коллеги!

Перед вами — первый выпуск обновленного «Уральского медицинского журнала», учредителем которого теперь является Уральский государственный медицинский университет, в 2020 году отметивший 90-летие со дня своего основания. Для коллектива нашего вуза этот статус — не только предмет гордости, но и большая ответственность, так как перед редколлегией стоит задача формирования авторитетного мультидисциплинарного издания, включенного в список ведущих научных журналов.

Каждый номер «Уральского медицинского журнала» будет содержать результаты передовых научных исследований в различных областях медицины и станет ценным источником информации, доступным для самой широкой аудитории исследователей, практикующих врачей, преподавателей, студентов и всех заинтересованных читателей. Периодичность выхода журнала в свет — шесть раз в год.

Редакционная коллегия Уральского медицинского журнала нацелена на постоянное улучшение рейтинговых показателей издания за счет повышения качества публикуемых на его страницах статей.

Благодарю членов редколлегии за работу над выпуском, авторов — за интерес и участие в его создании. Пусть каждый читатель «Уральского медицинского журнала» найдет в нем необходимую, полезную информацию, вдохновляющую на успешную научную деятельность!

**О.П. Ковтун, ректор УГМУ, доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН**

СЛОВО ОБ УРАЛЬСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ В СВЯЗИ С 90-ЛЕТИЕМ ЕГО ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

О.П. Ковтун, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Заслуженный врач РФ, ректор УГМУ, выпускница 1979 года

Ю.П. Чугаев, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник высшей
школы РФ, председатель Совета ученых старшего поколения, выпускник СГМИ 1961 года

Единственная возможность остановить время — это юбилейная дата, позволяющая на миг замереть, вспомнить и понять прошлое, оценить настоящее и предвосхитить будущее учреждения, сформировавшего характеры, определившего судьбы многих людей, отдавших медицине годы своей физической и интеллектуальной жизни и определивших целую эпоху развития и становления здравоохранения на Урале.

Специальным постановлением Совета народных комиссаров РСФСР от 30 июля 1930 года принимается решение о создании в городе Свердловске, ныне Екатеринбурге, медицинского института, официальное открытие которого состоялось 1 марта 1931 года. Через две недели учебные помещения заполнились 52 студентами вечернего отделения, а в сентябре того же года еще 130 персон, пожелавших стать врачами, приступили к учебе на дневном отделении Свердловского государственного медицинского института.

Необходимость иметь в регионе, получившем в последующем звание Опорного края державы, медицинское образовательное учреждение, была наиважнейшей: малограмотная страна вставала на рельсы индустриализации, и разоренная тремя революциями и двумя войнами крестьянская масса двинулась в существовавшие и проектируемые города, где ее, в общем-то, не ждали. Произошло страшное — был сломан веками формировавшийся стереотип российского человека. Возникли новые взаимоотношения, вынужденная коллегиальность, скученность, антисанитария, тяжелый физический труд, профессиональные вредности при отсутствии должного медико-санитарного обеспечения, что здоровья переселенцам не добавляло.

Невероятные трудности выпали на долю первых ректоров вновь организованного вуза: отсутствие учебных площадей, надлежащей клинической и научной базы, профессорско-преподавательского корпуса и многого другого, необходимого для обучения медицине. Первый ректор Катаев Петр Спиридонович и его преемник Дехтярь Марк Абрамович проявили недюжинные организационные способности по развитию ресурсного обеспечения педагогического и лечебного процессов и привлечению ученых на работу в заштатный тогда Свердловск. Так, из благополучной Москвы приехал профессор Аркадий Тимофеевич Лидский, из культурного Ленинграда — профессор Константин Павлович Ягодовский, из теплой Одессы — профессор Василий Васильевич Парин и ряд других патриархов-специалистов, в пору которых низко поклониться. В юбилейном «слове» невозможно, да и не нужно перечислять всех отцов-основателей, университет их чтит и помнит: статьи в журналах, биографические монографии, книги памяти, тематические и студенческие конференции и другие мероприятия, позволяющие в очередной раз отдать должное первопроходцам. А трудности были неимоверные: проблемы бытоустройства преподавателей и студентов, а чего стоила только библиотека, владеющая 3800 единицами хранения, составленная из частных библиотек врачей города?

И тем не менее, вопреки сложностям жизни тридцатых годов, университет, тогда институт, бурно развивается: работает Ученый совет, издаются первые сборники научных трудов, функционирует студенческое научное общество, готовящее наиболее талантливую молодежь к научно-педагогической деятельности. В целом решены проблемы с кадрами, сформирован полноценный работоспособный коллектив преподавателей и исследователей.

Что все было именно так, подтвердил жестокий экзамен, имя которому — Война. На третий день Великой Отечественной войны ректор Владимир Иванович Величкин ставит перед коллективом института и студенчеством новые задачи: «все для фронта, все для победы». Значительная часть преподавателей — 75 человек — уходят на фронт. Город Свердловск и область становятся крупнейшей госпитальной базой страны. В сентябре состоялся ускоренный выпуск врачей: 92 человека сразу ушли на фронт, в декабре второй досрочный выпуск — 360 врачей. Всего за годы войны институт подготовил и выпустил 1950 специалистов. К началу 1942 года в городе и области разворачивается 78 эвакуогоспиталей на 33210 коек, и во всех этих учреждениях ключевыми фигурами назначаются профессора и преподаватели медицинского института. Сотрудники кафедр, ведя огромную лечебную и консультативную нагрузку, осуществляя учебный процесс, занимались научными исследованиями, подготовив и защитив в военные годы 8 докторских и 29 кандидатских диссертаций и издав 8 сборников научных трудов.

Послевоенный энтузиазм народа, выигравшего страшную войну, не обошел и Свердловский медицинский институт. Под руководством плеяды талантливых ректоров, Минздрава РСФСР, при поддержке местных властных структур институт развивает клинические базы, вводит инновационные образовательные технологии, открывает новые факультеты, кафедры, специальности. Строит учебные корпуса,

общежития, резко увеличивая число студентов. Формируется новая миссия Университета: «Учить, лечить, изучать». Параллельно развитию идет смена статуса учреждения: институт в 1995 году становится академией, с 2013 года — университетом, а трудовые достижения коллектива стал венчать орден Трудового Красного Знамени. УГМУ стал ведущим медицинским вузом Урала.

Сегодня к своему 90-летию Уральский государственный медицинский университет является федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, входящим в топ-10 медицинских университетов страны и топ-100 среди всех вузов России. Учреждение располагает мощным корпусом научно-педагогических и медицинских кадров, на 99% состоящего из своих выпускников. Коллектив профессорско-преподавательского корпуса на 8 факультетах и 58 кафедрах обучает более 6000 студентов, ординаторов, аспирантов, а также специалистов по программам последипломного образования. Университет давно освоил технологии дистанционного консультирования врачей и пациентов, а также проведение образовательных циклов в режиме online, что чрезвычайно пригодились в условиях эпидемии коронавирусной инфекции.

Сегодняшнему здравоохранению требуются специалисты с принципиально новыми знаниями и менталитетом. Это сетевой врач, способный, используя инновационные средства связи в режиме online, обращаться в базу данных каждого пациента, IT-медик, IT-генетик или оператор клеточных технологий и т.п. Коллектив университета ведет разработку программ по обучению названных специалистов на платформе «Медицина будущего». Параллельно созданы и функционируют Аккредитационно-симуляционный центр, библиотека с полумиллионным фондом единиц хранения, в том числе на электронных носителях. Эффективно функционирует Научное общество молодых ученых (НОМУС), насчитывающее около 2000 участников. Управление по внеучебной работе объединяет Союз студентов и аспирантов, Штаб волонтеров-медиков, совет общежитий, центр досуга и эстетического воспитания, а также спортивный клуб.

Руководство университета, отчетливо понимая, что крупные образовательные и медицинские проекты можно решать лишь объединив интеллектуальные и материальные возможности, создает Консорциум, в который вошли ряд медицинских вузов Урала и НИИ. Университет имеет многолетний опыт работы с отраслевыми институтами, являющимися и клиническими базами вуза. Особенно плодотворна совместная работа ученых университета с институтами Уральского отделения РАН, в президиум которого входит ректор УГМУ, член-корреспондент РАН, профессор Ольга Петровна Ковтун.

В подобном контексте рассматривается международное сотрудничество во всех его ипостасях. С открытием для иностранцев прежде закрытого города Свердловска-Екатеринбурга у иностранных студентов и аспирантов появилась уникальная возможность получить знания в УГМУ. Сейчас их более 500 человек из более чем 38 стран ближнего и дальнего зарубежья. Студенты и ученые университета, соответственно, имеют возможности, и широко ими пользуются, получать знания и знакомятся с подготовкой медицинских кадров во многих странах мира.

Высокое качество образования, в том числе по программам врача-исследователя, подтверждено решением Гильдии экспертов в сфере профессионального образования. За последние пять лет университет значительно улучшил свои показатели по всем направлениям деятельности, что нашло свое отражение в профильных международных и отечественных рейтингах. Так, университет вошел в московский международный рейтинг «Три миссии университета», в два раза улучшил свои позиции в международном рейтинге Webometrics, а также был включен рейтинговым агентством RAEX в сотню лучших университетов России и в топ-20 вузов страны, имеющих медицинские факультеты. В 2021 году УГМУ впервые вошел в престижный международный рейтинг вузов Times Higher Education Impact Rankings 2021, который оценивает высшие учебные заведения мира по уровню их влияния на решение глобальных проблем с точки зрения вклада в достижение целей в области устойчивого развития ООН.

Проводя и координируя совместные научные исследования с отечественными и зарубежными партнерами, а это, помимо Уральского отделения РАН, федеральные НИИ Минздрава РФ, вузы Уральского федерального округа, предприятия, некоммерческое партнерство «Уральский биомедицинский кластер», зарубежные учреждения и организации (в том числе, национальные институты здоровья США), университет оказывает существенное влияние на социально-экономическое развитие региона. В 2020 году был создан Уральский межрегиональный научно-образовательный центр (УМНОЦ) мирового уровня «Передовые производственные технологии и материалы», участником которого стал УГМУ: ученые университета участвуют в реализации направления «Новые материалы» вместе с НМИЦ травматологии и ортопедии имени Г.А. Илизарова.

Высокий статус университета, обретенный за 90 лет напряженного труда, привлекает в Екатеринбург на базу Уральского государственного медицинского университета специалистов различного медицинского профиля для проведения профессиональных съездов, конференций и прочих крупных встреч, так как медицинская общественность России знает: мероприятие будет проведено на высшем организационном и душевном уровнях! Так, на базе УГМУ в 2018 году было проведено рабочее совещание ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, определившее пути дальнейшего развития медицинского образования и воспитания молодых специалистов в стране. Кстати, на совещание приехали 50 приглашенных ректоров из Китая.

Соискатели ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук из многих регионов России с большим желанием представляют свои диссертации в пяти диссертационных советах по 11 специальностям. Соискатели степеней знают — обсуждение работ будет тщательное, глубокое, а голосование справедливое, и ВАК к защищенным в УГМУ диссертациям претензий иметь не будет.

Университет гордится своими традициями, профессорами и преподавателями, среди которых 4 члена-корреспондента РАН, 22 члена отраслевых российских академий, 24 Заслуженных врача России, 12 Заслуженных Работников высшей школы РФ, 5 заслуженных деятелей науки и плеяда ученых, отмеченных премиями правительства РФ, именными премиями и обремененных прочими почетными регалиями.

Среди выпускников СГМИ–УГМА–УГМУ есть известные всей стране люди. Это министр здравоохранения СССР Мария Дмитриевна Ковригина, министры здравоохранения РФ Владимир Иванович Стародубов, Михаил Альбертович Мурашко, заместитель министра здравоохранения РФ Руслан Альбертович Хальфин, глава республики Коми Владимир Викторович Уйба, космонавт Василий Григорьевич Лазарев, депутаты Государственной думы, крупные организаторы здравоохранения, ученые, общественные деятели. Сколько бы времени не существовало учреждение и как бы оно ни было успешно, беспроblemной жизни не бывает. Необходимо решать задачи по обновлению материально-технической базы университета, расширению учебных площадей, общежитий — в этих целях сегодня прикладываются значительные усилия. Так, не прекращается работа по продвижению проекта строительства медицинского кластера в микрорайоне «Академический», разработана программа развития университета на десять лет вперед.

УГМУ — современное, хорошо укомплектованное специалистами и оснащенное образовательное учреждение — как и 90 лет назад выполняет социальную задачу, решение которой, в конечном итоге, ориентировано на повышение качества здоровья населения Великой России. И мы, выпускники этого учреждения, гордимся, что нам выпала честь служить в замечательном Уральском государственном медицинском университете.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ВИТАМИНОМ D ₃	8
<i>М.В. Осиков, М.С. Бойко, [Е.В. Симонян] В.А. Ушакова</i>	

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ЗВЕЗЧАТЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ НА ЕЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ	16
<i>И.Ю. Маклакова, Д.Ю. Гребнев, А.В. Осипенко</i>	

ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ	23
<i>В.Ф. Долгушина, Е.С. Алиханова, И.В. Курносенко, Т.В. Надвикова</i>	

ФЕТАЛЬНАЯ ФРАКЦИЯ FREE-DNA: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ	30
<i>Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, А.А. Дектярев</i>	

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ	36
<i>А.В. Степин</i>	

ПЛАНИРОВАНИЕ КАДРОВОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «БОРЬБА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»	44
<i>А.Е. Чернобровкина</i>	

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ СЕЛЬСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ	50
<i>М.Г. Москвичева, М.М. Полинов</i>	

АНАЛИЗ ВЫСОКОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ И ПОИСК ПУТЕЙ ЕЕ РЕШЕНИЯ	58
<i>В.П. Косолапов, М.В. Ярмонова</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО И ВИЧ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ПРИ КОМОРБИДНОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ	65
<i>Т.В. Лисовская, С.С. Смирнова, А.М. Гзгзян, Д.Е. Киреев, Д.Ф. Салимов, Р.Э. Попов</i>	

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСПИРИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ	70
<i>Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Н.Н. Баязитова, Н.М. Миляева, А.В. Каюмова</i>	

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ 3D-PRINTING В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ	76
<i>Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Е.С. Закуринова, Г.В. Камский, В.В. Попов</i>	

КЛИНИЧЕСКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕТЕНДЕНТЫ НА УЧАСТИЕ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН	82
<i>Н.М. Миляева, В.В. Ковалев, Е.А. Бортник, Е.В. Сивов, Е.В. Кудрявцева, Н.Н. Баязитова, А.В. Коровина</i>	

ПЕПТИДНЫЙ ГОРМОН РЕЛАКСИН: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ЭФФЕКТОВ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕЗУЛЬТАТАМ	89
<i>О.В. Прохорова, А.А. Олина, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль</i>	

МИКРОАСПИРАЦИЯ НА ФОНЕ ГЭР КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ВОЗНИКНОВЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ. ИСТОРИЯ ПРОБЛЕМЫ И ДИАГНОСТИКИ	97
<i>И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова, Е.А. Горева</i>	

ОБРАЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ОБРАЗ ЖИЗНИ И КАЧЕСТВО ОБРАЗОВАНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА. ОПЫТ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ	103
<i>Т.А. Обоскалова, Е.В. Кудрявцева, М.В. Коваль</i>	

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS IN THE CONDITIONS OF USING ORIGINAL RECTAL SUPPOSITORIES WITH VITAMIN D ₃	8
<i>M.V. Osikov, M.S. Boyko, E.V. Simonyan, V.A. Ushakova</i>	
INFLUENCE OF COMBINED TRANSPLANTATION OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND STELLATE LIVER CELLS ON ITS MORPHOFUNCTIONAL STATE AFTER PARTIAL HEPATECTOMY	16
<i>I.Yu. Maklakova, D.Yu. Grebnev, A.V. Osipenko</i>	
ISTHMO-CERVICAL INSUFFICIENCY ASSOCIATED WITH CERVICOVAGINAL INFECTIONS: FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOMES	23
<i>V.F. Dolgushina, E.S. Alikhanova, I.V. Kurnosenko, T.V. Nadvikova</i>	
FETAL FRACTION OF FREE-DNA: CLINICAL-DIAGNOSTIC PARALLELS	30
<i>E.V. Kudryavtseva, V.V. Kovalev, A.A. Dektyarev</i>	
IMPACT OF SOME INTRAOPERATIVE FACTORS ON WOUND INFECTION IN CARDIAC SURGERY	36
<i>A.V. Stepin</i>	
PLANNING STAFFING IN THE IMPLEMENTATION OF THE NATIONAL PROJECT "FIGHT AGAINST CANCER"	44
<i>A.E. Chernobrovkina</i>	
ANALYSIS OF THE PRIMARY HEALTH CARE STATE FOR THE RURAL POPULATION AT THE REGIONAL LEVEL	50
<i>M.G. Moskvicheva, M.M. Polinov</i>	
THE ANALYSIS OF HIGH CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY IN THE ADULT POPULATION AS A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM AND THE SEARCH FOR WAYS TO SOLVE IT	58
<i>V.P. Kosolapov, M.V. Yarmonova</i>	

CASE REPORTS

SURROGACY AND HIV: FEATURES OF A CLINICAL CASE IN COMORBID CANCER	65
<i>T.V. Lisovskaya, S.S. Smirnova, A.M. Gzgyan, D.E. Kireev, D.F. Salimov, R.E. Popov</i>	

LITERATURE REVIEWS

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ASPIRIN FOR THE PREVENTION OF PREECLAMPSIA AND ALTERNATIVE METHODS OF PREVENTION	70
<i>E.V. Kudryavtseva, V.V. Kovalev, N.N. Bayazitova, N.M. Milyaeva, A.V. Kaumova</i>	
CLOSEST AND LONG-TERM PROSPECTS OF 3D PRINTING FOR OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	76
<i>E.V. Kudryavtseva, V.V. Kovalev, E.S. Zakurinova, G. Muller-Kamskii, V.V. Popov</i>	
CLINICAL AND ANAMNESTIC AND BIOLOGICAL CANDIDATES FOR PARTICIPATION IN THE MECHANISMS OF GENITAL PROLAPSE FORMATION IN WOMEN	82
<i>N.M. Milyaeva, V.V. Kovalev, E.A. Bortnik, E.V. Sivov, E.V. Kudryavtseva, N.N. Bayazitova, A.V. Korovina</i>	
PEPTIDE HORMONE RELAXIN: FROM MOLECULAR EFFECTS TO CLINICAL RESULTS	89
<i>O.V. Prokhorova, A.A. Olina, G.Kh. Tolibova, T.G. Tral</i>	
MICROASPIRATION IN GER AS ONE OF THE CAUSES OF BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION AND THE OCCURRENCE OF CHRONIC COUGH IN CHILDREN. HISTORY OF THE PROBLEM AND DIAGNOSTICS	97
<i>I.A. Fedorov, O.G. Rybakova, E.A. Goreva</i>	

EDUCATION AT A MEDICAL UNIVERSITY

RESEARCH ON THE IMPACT OF DISTANCE LEARNING DURING THE COVID-19 PANDEMIC ON THE LIFESTYLE AND QUALITY OF EDUCATION OF MEDICAL STUDENTS. EXPERIENCE OF THE OBSTETRICS AND GYNECOLOGY DEPARTMENT	103
<i>T.A. Oboskalova, E.V. Kudryavtseva, M.V. Koval</i>	

Оригинальная статья

@ Осиков М.В., Бойко М.С., Симонян Е.В., Ушакова В.А., 2021

УДК: 616.348-002.44:615.356

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-8-15

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ВИТАМИНОМ D₃

М.В. Осиков, М.С. Бойко, Е.В. Симонян, В.А. УшаковаФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

Введение. Витамин D₃ обладает антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и др. свойствами, продемонстрировал эффективность при некоторых аутоиммунных заболеваниях, что является предпосылкой для изучения его влияния при локальном применении на клинический статус и морфологию участка повреждения при язвенном колите (ЯК). **Цель исследования** — изучить влияние витамина D₃ в составе оригинальных ректальных суппозиториев на клинический статус и морфологию участка повреждения толстой кишки при экспериментальном ЯК. **Материалы и методы.** ЯК моделировали двухэтапным введением оксазолон. Ректальные суппозитории готовили на основе 10% водного раствора витамина D₃. Клинический статус оценивали по шкале Disease activity index (DAI). В участке повреждения толстой кишки исследовали на 1 мм² количество нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, гистиоцитов, плазмочитов и фибробластов, подсчитывали индекс повреждения тканей (tissue damage index, TDI). **Результаты и обсуждение.** При экспериментальном ЯК увеличивается DAI, в толстой кишке фиксируется язвенный дефект, увеличивается количество нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, плазмочитов, гистиоцитов, фибробластов, TDI. Применение оригинальных ректальных суппозиториев с витамином D₃ при экспериментальном ЯК приводит к уменьшению DAI, размера язвенного дефекта и TDI, снижению инфильтрации стенки кишки нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами и плазмочитами, увеличению инфильтрации гистиоцитами, фибробластами. **Заключение.** При экспериментальном оксазолон-индуцированном колите фиксируется характерная для ЯК клиническая картина и морфология участка повреждения. Применение оригинальных ректальных суппозиториев с витамином D₃ в суммарной дозе 18000 МЕ приводит к снижению выраженности клинических признаков и снижению представительства в стенке толстой кишки клеток, участвующих в деструкции тканей, увеличению представительства клеток, опосредующих репарацию, что отразилось в уменьшении площади язвенного дефекта и индекса повреждения тканей, выраженность клинических признаков по DAI ослабевает по мере снижения в участке повреждения толстой кишки лимфоцитов и плазмочитов, уменьшения размера язвенного дефекта и снижения TDI, увеличения гистиоцитов и фибробластов.

Ключевые слова: язвенный колит, витамин D₃, кишка, морфология, суппозитории.

Цитирование: Клинико-морфологическая характеристика экспериментального язвенного колита в условиях применения оригинальных ректальных суппозиториев с витамином D₃ / М. В. Осиков, М. С. Бойко, Е. В. Симонян, В. А. Ушакова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, №1. – С. 8-15. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-8-15.

Cite as: Clinical and morphological characteristics of experimental ulcerative colitis in the conditions of using original rectal suppositories with vitamin D₃ / M. V. Osikov, M. S. Boyko, E. V. Simonyan, V. A. Ushakova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 8-15. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-8-15.

Рукопись поступила: 17.02.2021. Принята в печать: 24.02.2021

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS IN THE CONDITIONS OF USING ORIGINAL RECTAL SUPPOSITORIES WITH VITAMIN D₃

M.V. Osikov, M.S. Boyko, E.V. Simonyan, V.A. Ushakova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. Vitamin D₃ possesses antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, and other properties, has been shown to be effective in some autoimmune diseases, which is a prerequisite for studying its effect, when applied locally, on the clinical status and morphology of the site of injury in ulcerative colitis (UC). **The aims** was to study the effect of vitamin D₃ in the composition of original rectal suppositories on the clinical status and morphology of the lesion of colon in experimental UC. **Materials and methods.** UC was modeled by two-stage administration of oxazolone. Rectal suppositories were prepared on the basis of a 10% aqueous solution of vitamin D₃. The clinical status was assessed using the Disease activity index (DAI) scale. In the area of colon damage, the number of neutrophils, lymphocytes, eosinophils, histiocytes, plasmocytes and fibroblasts was examined per mm², and the tissue damage index (TDI) was calculated. **Results and Discussion.** In experimental UC, DAI increases, an ulcerative defect is recorded in the colon, the number of neutrophils, lymphocytes, eosinophils, plasma cells, histiocytes, fibroblasts, TDI increases. The use of original rectal suppositories with vitamin D₃ in experimental UC leads to a decrease in DAI, the size of the ulcer and TDI, a decrease in the infiltration of the intestinal wall by neutrophils, lymphocytes, eosinophils and plasma cells, an increase in the infiltration of histiocytes, fibroblasts. **Conclusions.** In experimental oxazolone-induced colitis, the clinical picture and morphology of the injury site characteristic of UC are recorded. The use of original rectal suppositories with vitamin D₃ in a total dose of 18,000 IU leads to a decrease in the severity of clinical signs and a decrease in the representation in the colon wall of cells involved in tissue destruction, an increase in the representation of cells mediating repair, which was reflected in a decrease in the area of the ulcer and tissue damage index, the severity of clinical signs according to DAI weakens as lymphocytes and plasma cells decrease in the area of damage to the colon, decrease in the size of the ulcer and decrease in TDI, increase in histiocytes and fibroblasts.

Keywords: ulcerative colitis, vitamin D₃, intestine, morphology, suppositories.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) в Европе по распространенности достигает 505 случаев на 100 тысяч населения, ежегодный прирост составляет 5-20 случаев. В Российской Федерации ЯК по распространенности составляет 17 случаев на 100 тысяч, а её пик приходится на возрастной период от 20 до 40 лет [1, 2, 3]. По данным литературы, в патогенезе ЯК преимущественную значимость имеют Th2-зависимые реакции в деструкции стенки кишки с участием IgM, IgG, а также активация клеток, участвующих в фагоцитозе, и увеличение продукции IL-08, TNF-α и др. цитокинов со свойствами хемоаттрактантов, стимулирующих поглотительную, киллинговую активности нейтрофилов, моноцитов/макрофагов. Указанные изменения на морфологическом уровне приводят к повреждению дистальных отделов толстой кишки, деструкции кишечных крипт, гиперплазии бокаловидных клеток, язвообразованию в слизистой оболочке, фиброзу, что клинически проявляется тенезмами, изменением консистенции стула, примесью крови в каловых массах, дефицитом массы тела и др. симптомами, включая кишечные и внекишечные осложнения [4-7]. Для базисной терапии ЯК применяются топические и системные ингибиторы воспаления (5-аминосалицилаты, кортикостероиды), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин и др.), средства биологической терапии (инфликсимаб), обладающие широким спектром побочных эффектов. У 30% больных с ЯК развивается резистентность к терапии и непереносимость препаратов при длительном применении, что говорит о необходимости поиска новых терапевтических подходов [8, 9]. В качестве альтернативного подхода интерес представляет витамин D₃, обладающий

плейотропными свойствами, положительные эффекты которого продемонстрированы при сахарном диабете I типа, ревматоидном артрите и др. аутоиммунных заболеваниях, что является предпосылкой для его применения при ЯК [10-12]. На сегодняшний день в РФ отсутствуют лекарственные формы с витамином D₃, позволяющие эффективно доставлять и локально воздействовать на участок воспаления и поврежденный участок толстой кишки при ЯК. Среди таких лекарственных форм наибольший интерес представляют ректальные суппозитории. Ранее нами показано, что суппозитории оригинального состава с витамином D₃ per rectum при экспериментальном ЯК демонстрирует антиоксидантные свойства за счет снижения содержания в стенке толстой кишки продуктов свободнорадикального окисления, обладает системным иммуотропным эффектом за счет снижения концентрации в сыворотке крови IgG, IgM, IL-6, IL-8 [13, 14]. Данные факты предполагают влияние витамина D₃ при локальном применении в составе ректальных суппозиториев на морфологию участка повреждения в толстой кишке и клинические проявления при ЯК.

Цель работы: исследовать влияние витамина D₃ в составе оригинальных ректальных суппозиториев на клинический статус и морфологию участка повреждения толстой кишки при экспериментальном язвенном колите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для эксперимента были отобраны 49 крыс-самцов с массой 215-235 г чистой линии Wistar, которые содержались согласно требованиям по

содержанию, уходу и выводу из эксперимента лабораторных животных в экспериментально-биологической клинике (виварий) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России [15]. Животных случайным образом разделили на 3 группы: I (n=7) — интактный контроль; II (n=21) — животные с ЯК; III (n=21) — животные с ЯК в условиях применения витамина D₃ каждые 12 ч per rectum до выведения из эксперимента на 6 сутки.

Описание медицинского вмешательства

ЯК моделировали путем двухэтапного введения оксазолана (Sigma-aldrich, USA): на первом этапе была проведена сенсibilизация животных путем нанесения на кожу области между лопаток 150 мкл 3% спиртового раствора оксазолана, на втором этапе производилось введение на глубину 7-8 см per rectum 150 мкл 3% спиртового раствора оксазолана [12, 16]. С целью проведения анестезии использовали препарат «Золетил-100» (Virbac Sante Animal, Франция) в дозе 20 мг/кг.

Методы регистрации исходов

Верификацию ЯК проводили по клинической картине и морфологии участка повреждения в толстой кишке. Суппозитории для использования per rectum готовили на основе 10% водного раствора витамина D₃, в качестве вспомогательных веществ использовали смесь полиэтиленгликолей с различной молекулярной массой, эмульгатор Т-2, кремофор RH-40 и колифор. Размер и форма суппозитория соответствовали особенностям строения дистального отдела толстой кишки крыс, конечная масса каждого суппозитория составила 300 мг, содержание витамина D₃ в каждом суппозитории — 1500 МЕ [17]. Анализы проводили на 2, 4 и 6 сутки от моделирования ЯК. Клинический статус оценивали адаптированной для крыс модифицированной шкалой активности болезни (Disease activity index, DAI). Шкала включает в себя такие показатели, как масса тела, консистенция стула и примесь крови в кале [18]. Подсчет показателей по 4-балльной шкале от 0 до 4 проводили ежедневно, максимально возможное значение индекса — 12. Полученные образцы дистальной части ободочной кишки в процессе вскрытия фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Подсчет на 1 мм² количества нейтрофилов (НФ), лимфоцитов (ЛЦ), эозинофилов (ЭФ), гистиоцитов (ГЦ), плазматических клеток (ПЦ), фибробластов (ФБ) при увеличении x400, диаметр язвенного дефекта (в мкм) при увеличении x100 в 10-ти случайно отобранных полях зрения на микроскопе Leica DMRXA (Германия). Морфометрию выполняли с использованием программы ImageScore M (Россия). Повреждение тканей толстой кишки оценивали с помощью индекса повреждения тканей (tissue damage index, TDI), по шкале от 0 до 6 оценивалась относительная площадь повреждения, утолщение стенки кишки, ангиогенез, потеря бокаловидных клеток и наличие и уровень лейкоцитарной инфильтрации [19].

Этическая экспертиза

Содержание животных и выполнение манипуляций осуществляли согласно требованиям нормативных документов и Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Этическая экспертиза — заключение этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на проведение исследования (№ 11 от 27.12.2017 г.).

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу IBM SPSS Statistics v.23 (США). Характеристики выборки представлены форматом Me (Q1;Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (Краскелла-Уоллиса, Манна-Уитни, Вальда-Вольфовитца, Колмогорова-Смирнова). Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Статистически значимые отличия считали при p<0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При экспериментальном ЯК у животных на 2-е сутки наблюдается дефицит массы тела, учащается дефекация, консистенция кала меняется на жидкую, примесь крови определяется как зрительная, так и с проведением бензидиновой пробы, на 4 и 6 сутки клинические признаки усугубляются. Индекс DAI на 2, 4 и 6 сутки статистически значительно увеличивался по мере нарастания клинических признаков. DAI прогрессивно увеличивается от 2 к 6 суткам наблюдения, его значение на 6-е сутки достоверно выше (p>0,01) по сравнению со 2-ми сутками (табл. 1).

Таблица 1

Индекс активности болезни в условиях применения витамина D₃ per rectum при экспериментальном ЯК (Me (Q1; Q3))

Группы животных	Сроки эксперимента	Кол-во животных	DAI, у.е.
Группа I		7	0
Группа II	2 сутки	7	7,00 (3,00;7,00)*
Группа II	4 сутки	7	8,00 (6,00;10,00) *
Группа II	6 сутки	7	11,00 (11,00;11,00)*
Группа III	2 сутки	7	5,00 (5,00;5,00)*
Группа III	4 сутки	7	4,00 (4,00;5,00)*#
Группа III	6 сутки	7	4,00 (4,00;4,00)*#

Примечание: * — статистически значимые различия (p<0,05) с группой 1; # — с группой 2.

При морфометрии на вторые сутки ЯК в отделах толстой кишки определялись язвы, дно которых расположено в собственной пластинке слизистой и в некоторых случаях в поверхностных отделах подслизистого слоя (рис. 1). В собственной пластинке слизистой и подслизистом слое клеточная инфильтрация, спровоцировавшая разрыхление и утолщение данных структур, отек межучной ткани, венозное и капиллярное полнокровие с набуханием сосудистых стенок. Эпителий крипт в состоянии тяжелой белковой дистрофии. На четвертые сутки ЯК сохранялись язвенные дефекты в слизистой оболочке (рис. 2). В подслизистом слое венозное и капиллярное полнокровие с лейкостазом и лейкодиapedезом, плазматическое пропитывание и набухание сосудистых стенок, отек межучной ткани, инфильтрация стромы. В глубине стенок язвенных дефектов пролиферация сохранившихся камбиальных клеток кишечных желез и крипт, эпителий которых в состоянии тяжелой белковой дистрофии, на поверхности — пролифе-

рация эпителия. Просветы кишечных желез расширены. На шестые сутки ЖК язвенные дефекты, с наложением клеточного детрита в виде бесструктурных мелкозернистых масс (рис. 3), выраженный отек и разрыхление межучасточной ткани; венозное и капиллярное полнокровие с плазматическим пропитыванием сосудистых стенок. Между участками инфильтрации видны поля пролиферации юных веретеновидных фибробластов и начальные явления неангиогенеза. По краям язвенных дефектов выраженная эпителизация. В перифокальных зонах сохранялись дистрофические изменения слизистой оболочки, отек, укорочение крипт с инфильтрацией соединительнотканых прослоек и расширение их просвета.

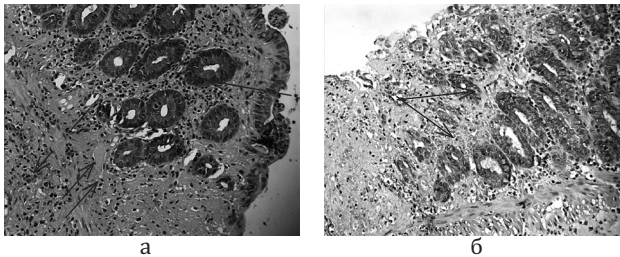


Рис. 1. Морфологические изменения в участке повреждения толстой кишки на вторые сутки ЖК: а) без лечения — дисконфракция и укорочение крипт вследствие нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации (стрелки) межучасточной ткани; утолщение собственной пластинки слизистой (двойная стрелка), распространение инфильтрата в подслизистый слой (пунктирная стрелка); ув. х 200; окр. гематоксилин-эозин; б) при применении витамина D₃ — в стенке язвенного дефекта нарушение архитектоники слизистой оболочки: укороченные крипты (стрелки) с расширенными просветами и белковой дистрофией эпителиальной выстилки; ув. х 200; окр. гематоксилин-эозин

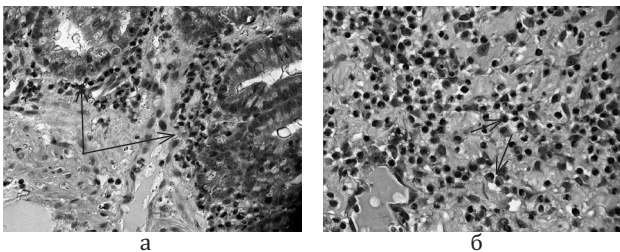


Рис. 2. Морфологические изменения в участке повреждения толстой кишки на 4 сутки ЖК: а) без лечения — нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация стромы (стрелки) вокруг крипт с примесью большого количества эозинофилов; ув. х 400; окр. гематоксилин-эозин; б) при применении витамина D₃ — пролиферирующие фибробласты (стрелки) на фоне нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации в подслизистом слое; ув. х 400; окр. гематоксилин-эозин

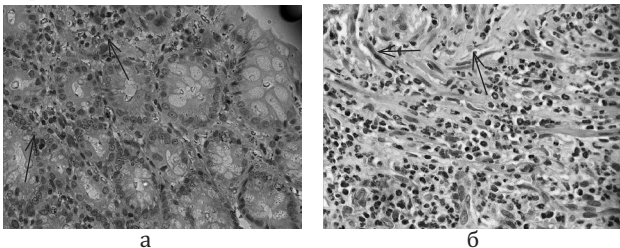


Рис. 3. Морфология участка повреждения на 6 сутки ЖК: а) без лечения — нейтрофильная инфильтрация соединительно-тканых прослоек (стрелки) между укороченными кишечными криптами в слизистой оболочке по краю язвенного дефекта; ув.х 400; окр. гематоксилин-эозин; б) при применении витамина D₃ — поля пролиферации фибробластов (стрелки) и фибриллогенез в грануляционной ткани в подслизистом слое; ув. х 400; окр. гематоксилин-эозин

Морфометрический анализ позволил установить, что на 2, 4 и 6 сутки экспериментального ЖК в участке повреждения толстой кишки на единицу площади увеличивается содержание НФ, ЛЦ, ЭФ, ПЦ, ГЦ и ФБ (табл. 2).

Площадь язвенного поражения и индекс повреждения тканей (TDI) увеличиваются на 2, 4 и 6 сутки наблюдения. В динамике ЖК в участке повреждения количество НФ на 4 сутки меньше ($p>0,01$), чем на 2 сутки, а на 6 сутки без значимых изменений ($p>0,01$) по сравнению с 4 сутками, но меньше ($p>0,01$), чем на 2 сутки; количество ЛЦ на 4 сутки без значимых изменений ($p>0,01$) по сравнению со 2 сутками, а на 6 сутки больше ($p>0,01$), чем на 4 и 2 сутки; количество ЭФ на 4 сутки больше ($p<0,01$), чем на 2 сутки, на 6 сутки без значимых изменений ($p>0,01$) по сравнению с 4 сутками, но больше ($p>0,01$), чем на 2 сутки; количество ГЦ на 4 сутки больше ($p>0,01$), чем на 2 сутки, на 6 сутки без значимых изменений ($p>0,01$) по сравнению с 4 сутками, но больше ($p>0,01$), чем на 2 сутки; количество ПЦ на 4 сутки больше ($p>0,01$), чем на 2 сутки, на 6 сутки без значимых изменений ($p>0,01$) по сравнению с 4 сутками, но больше ($p>0,01$), чем на 2 сутки; количество ФБ на 4 сутки больше ($p>0,01$), чем на 2 сутки, на 6 сутки больше ($p>0,01$), чем на 4 и 2 сутки. В процессе наблюдения экспериментального ЖК площадь язвенного поражения на 4 сутки не имеет значимых изменений ($p>0,05$) по сравнению со 2 сутками, на 6 сутки не имеет значимых изменений ($p>0,05$) по сравнению с 4 и 2 сутками. Показатели TDI колебались от 3 до 4, значимо не отличались ($p>0,05$) на 4 сутки по сравнению со 2 сутками, на 6 сутки по сравнению с 4 и 2 сутками.

Как видно из таблицы 2, максимальная выраженность большей части морфометрических показателей зафиксирована на 4 и 6 сутки наблюдения, количество ЛЦ, ПЦ и ФБ увеличивается и достигает максимума на 6 сутки, максимальное количество ЭФ и ГЦ зафиксировано на 4 сутки наблюдения. Исключение составили нейтрофилы, максимальное количество которых зафиксировано на 2 сутки и постепенно снижается к 6 суткам.

В условиях локального применения витамина D₃ при экспериментальном ЖК наблюдалось изменение клинической картины у животных. Масса тела на фоне применения витамина D₃ не снижалась, каловые массы были более плотными, кровь в каловых массах определялась только в бензидиновой пробе, индекс DAI статистически значимо уменьшился на 4 и 6 сутки, а на 2 сутки уменьшился на правах тенденции (табл. 1). Независимо от снижения показатель DAI на 4 и 6 сутки значимо отличается от показателей в группе интактных животных, это значит, что произошедшее восстановление на фоне применения суппозитория с витамином D₃ per rectum при ЖК на данных сроках является частичным. Результаты динамического наблюдения говорят о том, что показатель DAI на 4 сутки не имеет значимых отличий ($p>0,05$) по сравнению со 2 сутками, а на 6 сутки не имеет значимых отличий ($p>0,05$) по сравнению с 4 и 2 сутками.

Морфометрические показатели очага повреждения толстой кишки в условиях применения витамина D₃ per rectum при экспериментальном ЯК (Me (Q1; Q3))

Показатели	Группа I	Группа II 2 сутки	Группа II 4 сутки	Группа II 6 сутки	Группа III 2 сутки	Группа III 4 сутки	Группа III 6 сутки
n	7	7	7	7	7	7	7
НФ, ед./мм ²	204,56 (189,71; 223,57)	2651,41 (2558,85; 2813,85)*	1518,48 (1121,49; 2100,00)*	1333,33 (1213,34; 1608,04)*	873,78 (666,67; 925,92)*#	550,45 (370,37; 1006,03)*#	654,21 (582,53; 804,83)*#
ЛЦ, ед./мм ²	338,99 (305,14; 368,35)	1104,48 (947,67; 1333,34)*	1004,55 (880,09; 1238,11)*	1667,02 (1302,62; 2038,84)*	680,07 (511,78; 849,32)*#	710,67 (495,06; 733,95)*#	642,19 (582,61; 891,11)*#
ЭФ, ед./мм ²	146,91 (120,83; 176,18)	852,34 (839,46; 857,45)*	2671,29 (2352,95; 3553,31)*	2380,11 (2110,11; 2613,05)*	467,29 (304,57; 611,13)*#	852,89 (635,86; 1094,25)*#	805,12 (685,42; 867,49)*#
ГЦ, ед./мм ²	13,47 (13,42; 13,65)	571,94 (198,02; 750,26)*	1197,11 (1049,31; 1614,91)*	1006,03 (970,87; 1009,17)*	913,31 (759,37; 1102,82)*#	1395,36 (1313,13; 1600,00)*	1617,79 (1512,09; 1809,04)*#
ПЦ, ед./мм ²	13,42 (12,87; 13,56)	673,13 (549,12; 704,52)*	804,02 (713,06; 910,01)*	810,13 (804,82; 1210,12)*	480,81 (370,37; 560,74)*#	401,06 (372,67; 411,77)*#	373,83 (297,03; 545,56)*#
ФБ, ед./мм ²	22,66 (13,56; 26,82)	512,77 (281,37; 711,65)*	1146,77 (866,81; 1358,22)*	1685,27 (1523,84; 2057,07)*	1821,02 (1817,34; 1845,66)*#	2353,94 (2311,23; 2401,00)*#	2467,89 (2413,88; 3047,61)*#
Язвенный дефект, мкм	0	575,00 (305,00; 780,60)*	735,00 (635,52; 976,50)*	753,00 (372,00; 882,50)*	294,00 (197,00; 357,00)*#	242,00 (151,00; 539,00)*#	238,50 (169,00; 299,00)*#
TDI, у.е.	0	3,71 (3,00; 4,00)*	3,57 (3,00; 4,00)*	3,42 (3,00; 4,00)*	3,00 (3,00; 4,00)*	2,17 (1,00; 3,00)*#	2,12 (1,00; 3,00)*#

Примечание. * — значимые ($p < 0,01$) различия с группой 1; # — с группой 2; ЛЦ — лимфоциты, НФ — нейтрофилы, ЭФ — эозинофилы; ГЦ — гистиоциты; ФБ — фибробласты, ПЦ — плазматические клетки.

Во время оценки изменений морфологии в стенке толстой кишки при ЯК в условиях применения ректальных суппозиторий с витамином D₃ на 2 сутки в исследованных образцах фиксировались язвенные дефекты в собственной пластинке слизистой оболочки (рис. 1). Собственная пластинка слизистой утолщена за счет разрыхления и набухания волокон, в подслизистом слое венозное и капиллярное полнокровие, умеренный отек межуточной ткани. На соседних участках слизистая оболочка умеренно отечна, крипты укорочены, расширены. Эпителий кишечных желез в состоянии зернистой дистрофии. На 4 сутки выявлялись полностью эпителизированные участки замещения язвенных дефектов слизистой оболочкой примитивного строения с начальными этапами формирования кишечных желез и крипт, сохранялось утолщение собственной пластинки слизистой с очаговой инфильтрацией клетками гранулоцитарного ряда (рис. 2). Прослеживалась пролиферация молодых веретеновидных фибробластов, складывающихся в тяжи, распространяющиеся параллельно ходу волокон собственной пластики слизистой. В слизистой оболочке крипты дисконплексованы за счет инфильтрации соединительно-тканых прослоек, в подслизистом слое множественные диффузно-рассеянные участки инфильтрации. С поверхности язвенные дефекты укрыты многорядным столбчатым эпителием. На 6 сутки ЯК во всех образцах толстой кишки наблюдалась полная эпителизация язвенных дефектов (рис. 3). Собственная пластинка слизистой неравномерно утолщена, в подслизистом слое сохранялись очаговая инфильтрация и обширные поля веретеновидных пролиферирующих фибробластов. Новообразованные соединительно-тканые волокна тонкие, мало извитые, хаотично ориентированы. Новообразованные сосуды с дифференцированными стенками

и эндотелиальной выстилкой выявлялись в больших количествах. Цитоплазма эпителия кишечных желез зернистая, ядра с сохраненной полярностью, умеренно гиперхромные.

Результаты исследований морфометрии в участке повреждения толстой кишки при экспериментальном ЯК на фоне применения ректальных суппозиторий с витамином D₃ продемонстрированы в таблице 2. На 2 сутки наблюдения статистически значимо снижается количество НФ, ЛЦ, ЭФ и ПЦ, увеличивается количество ГЦ и ФБ. На 4 сутки статистически значимо снижается количество НФ, ЛЦ, ЭФ и ПЦ, увеличивается количество ФБ. На 6 сутки статистически значимо снижается количество НФ, ЛЦ, ЭФ и ПЦ, увеличивается количество ГЦ и ФБ. На фоне этого на все сутки исследования сокращается площадь язвенного поражения. Индекс TDI снижается на 4 и 6 сутки, что является отражением изменений морфометрических показателей.

В динамике экспериментального ЯК количество НФ в участке повреждения на 4 сутки без значимых отличий ($p > 0,05$) по сравнению со 2 сутками, а на 6 сутки без значимых отличий ($p > 0,01$) по сравнению с 4 и 2 сутками; количество ЛЦ на 4 сутки без значимых отличий ($p > 0,05$) по сравнению со 2 сутками, а на 6 сутки без значимых отличий ($p > 0,05$) по сравнению с 4 и 2 сутками; количество ЭФ на 4 сутки больше ($p > 0,01$), чем на 2 сутки, на 6 сутки без значимых отличий ($p > 0,05$) по сравнению с 4 сутками, но больше ($p > 0,01$), чем на 2 сутки; количество ГЦ на 4 сутки больше ($p > 0,01$), чем на 2 сутки, на 6 сутки без значимых отличий ($p > 0,05$) по сравнению с 4 сутками, но больше ($p > 0,01$), чем на 2 сутки; количество плазматических клеток на 4 сутки меньше ($p > 0,01$), чем на 2 сутки, на 6 сутки без значимых отличий ($p > 0,01$) по сравнению с 4 сутками, но меньше ($p > 0,01$), чем на 2 сут-

ки; количество ФБ на 4 сутки больше ($p>0,01$), чем на 2 сутки, на 6 сутки больше ($p>0,01$), чем на 4 и 2 сутки. Площадь язвенного поражения на 4 сутки без значимых отличий ($p>0,01$) по сравнению со 2 сутками, на 6 сутки без значимых отличий ($p>0,01$) по сравнению с 4 и 2 сутками. Индекс повреждения тканей (TDI) на 4 сутки меньше ($p>0,01$), чем на 2 сутки, на 6 сутки без значимых отличий ($p>0,01$) по сравнению с 4 сутками, но меньше ($p>0,01$), чем на 2 сутки. Отметим, что каждый из исследуемых нами показателей морфометрии во все сутки эксперимента не достигал значений группы интактных животных, то есть произошедшее восстановление было частичным.

С помощью корреляционного анализа установлено наличие связей между показателем DAI и морфометрическими показателями в участке повреждения в динамике экспериментального ЯК в условиях применения ректальных суппозиторий с витамином D₃ (табл. 3). На 2 сутки наблюдения выявлены прямая сильная связь с индексом TDI, прямая связь средней силы с диаметром язвенного дефекта, отрицательная средней силы связь с количеством гистиоцитов. На 4 сутки зафиксированы отрицательная средней силы связь с количеством гистиоцитов, положительная средней силы связь с количеством плазмоцитов и размером язвенного дефекта, положительная сильная связь с индексом TDI. На 6 сутки выявлены положительная средней силы связь с количеством лимфоцитов и размером язвенного дефекта, отрицательная средней силы связь с количеством гистиоцитов и фибробластов, положительная сильная связь с индексом TDI и количеством плазмоцитов.

Таблица 3
Корреляция между индексом активности болезни (DAI, у.е.) и морфометрическими показателями при ЯК в условиях применения витамина D₃

Показатели	Показатели корреляции Группы 3 в различные сроки эксперимента		
	2 сутки	4 сутки	6 суток
ЛЦ, ед./мм ²	R=0,34	R=0,22	R=0,55
НФ, ед./мм ²	R=0,20	R=0,24	R=0,18
ЭФ, ед./мм ²	R=0,24	R=0,15	R=0,15
ГЦ, ед./мм ²	R= - 0,58	R= - 0,52	R= - 0,56
ПЦ, ед./мм ²	R= 0,41	R= 0,58	R= 0,78
ФБ, ед./мм ²	R= - 0,38	R= - 0,35	R= - 0,55
Язв. дефект, мкм	R=0,54	R=0,58	R=0,69
TDI, у.е.	R=0,79	R=0,78	R=0,78

Примечание: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена (R); полужирным шрифтом выделены статистически значимые связи.

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

При экспериментальном ЯК, индуцированном оксазолоном, фиксируются клинические признаки (дефицит массы тела, появление жидкого стула с примесью крови) и морфологическая картина (язвенный дефект с лейкоцитарной инфильтрацией), характерные для данного заболевания, что позволяет применять данную модель для дальнейшего изучения патогенетических механизмов, а также для апробации новых терапевтических подходов. Ungaro R. et al полагают, что оксазолон проявляет свойства гаптена, направляющего им-

мунный ответ по Th2-зависимому пути, что характерно для ЯК, который сопровождается повышением концентрации иммуноглобулинов (IgG, IgM) и цитокинов (IL-6, IL-8, TNF-α и др.) в крови, что приводит к накоплению в участке воспаления лейкоцитов, повреждению стенки кишки и расширению зоны вторичной альтерации [7].

Нами получен положительный эффект от применения оригинальных ректальных суппозиторий с витамином D₃ на клинические проявления по показателю DAI (стабилизация массы тела, изменение консистенции кала на более оформленный, отсутствие ректального кровотечения) и морфологическую картину участка повреждения, выражающийся в уменьшении инфильтрации стенки толстой кишки нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами и плазмоцитами, участвующими в альтерации стенки кишки, увеличении количества гистиоцитов и фибробластов — регуляторов и участников репарации соответственно.

Полагаем, что полученные результаты связаны с несколькими механизмами действия витамина D₃ при ЯК. В частности, витамин D₃ регулирует активацию различных транскрипционных факторов, например, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2), который известен как главный регулятор экспрессии антиоксидантных ферментов, что может опосредовать индукцию синтеза антиоксидантных ферментов и антиоксидантную защиту эритроцитов в условиях оксидативного стресса [20, 21, 22]. Витамин D₃ влияет на баланс Th1/Th17, Th2/Treg, участвующих в поддержании воспалительного процесса. Данный эффект реализуется посредством воздействия активного метаболита витамина D₃ кальцитриола на процессы дифференцировки Т-лимфоцитов — снижение пролиферации Th1 и Th17 за счет ингибирования IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN-γ и TNF-α, увеличение пролиферации Treg посредством стимуляции синтеза IL-10. Полагаем, что это приводит к восстановлению иммунологического профиля и снижению активности воспалительного процесса в толстой кишке [10, 11, 20, 21]. Имеются сведения о способности витамина D₃ тормозить миграцию макрофагов и выделение ими IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, что предотвращает прогрессирование воспалительного процесса и дальнейшую деструкцию слизистой оболочки толстой кишки. В частности, снижение синтеза IL-8 ограничивает накопление в стенке толстой кишки нейтрофилов, которые инициируют процессы свободно-радикального окисления. При воздействии на дендритные клетки витамин D₃ вызывает ингибирование транскрипции белков, для осуществления фагоцитирующей и антигенпрезентирующей функций, обеспечивая иммунологическую толерогенность этих клеток, препятствует экспрессии TLR с подавлением продукции молекул CD40, CD80, CD83 и CD86 на поверхности, такие дендритные клетки, в свою очередь, производят меньше IL-2 и IFN-γ, больше выделяют IL-10 [23]. При взаимодействии с витамин-специфичными ядерными рецепторами эпителиоцитов толстой кишки (VDR) витамин D₃ влияет на увеличение экспрессии винкулина, зонулина (ZO-1 и ZO-2), окклюдина, клаудина — белков, модулирующих плотное соединение эпителиоцитов и проницаемость каналов между ними. Полагаем, что увеличение в участке повреждения количества гистиоцитов и фибробластов свидетельствует об активности процессов репарации в стенке кишки, способствует восстановлению целостности эпителиального барьера и, как следствие, уменьшению размеров язвенного дефекта.

Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации клинических признаков с морфометрическими показателями участка повреждения в толстой кишке при экспериментальном ЯК в условиях применения ректальных суппозиторий с витамином D₃. Так, выраженность клинических проявлений ослабевает по мере снижения количества лимфоцитов в участке поражения на 6 сутки наблюдения, снижения количества плазмочитов на 4 и 6 сутки, уменьшения размера язвенного дефекта и снижения индекса повреждения тканей TDI на 2, 4 и 6 сутки, увеличения количества гистиоцитов на 2, 4 и 6 сутки, увеличения количества фибробластов на 6 сутки наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при экспериментальном оксалоно-индуцированном ЯК на 2, 4 и 6 сутки наблюдения зафиксированы клинические и морфологические признаки данного заболевания: повышается DAI, в стенке толстой кишки фиксируется язвенный дефект, увеличивается количество нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, плазмочитов, гистиоцитов, фибробластов и индекс повреждения ткани. Применение каждые 12 ч. оригинальных ректальных суппозиторий с витамином D₃ в суммарной дозе 18000 МЕ при экспериментальном ЯК приводит к максимальным эффектам на 4 и 6 сутки наблюдения к снижению выраженности клинических признаков и снижению пред-

ставительства в стенке толстой кишки клеток, участвующих в деструкции тканей, увеличению представительства клеток, опосредующих репарацию, что нашло отражение в уменьшении площади язвенного дефекта и индекса повреждения тканей. Установлено, что при экспериментальном ЯК в условиях применения ректальных суппозиторий с витамином D₃ выраженность клинических признаков ослабевает по мере снижения представительства в участке повреждения толстой кишки лимфоцитов и плазмочитов, уменьшения размера язвенного дефекта и снижения индекса повреждения тканей, увеличения представительства гистиоцитов и фибробластов. Полагаем, что полученные результаты обусловлены антиоксидантным и иммуностропным эффектами витамина D₃ и являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований по уточнению механизма влияния витамина D₃ при ЯК и возможного применения в клинической практике.

Источник финансирования

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review / Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M. [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142 (1). – P. 46-54. – Doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001.
2. Kaplan, G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – Vol. 12 (12). – P. 720-727. – Doi:10.1038/nrgastro.2015.150.
3. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в Челябинской области / Долгушина А. И., Хусаинова Г. М., Василенко А. Г., Кононец В. А. // *Альманах клинической медицины*. – 2019. – № 47 (6). – С. 511-517. – Doi:10.18786/2072-0505-2019-47-066.
4. Сравнительная морфологическая, бактериологическая и иммунологическая характеристика индуцированного декстрансульфатом натрия острого язвенного колита у мышей Balb/c и C57BL/6 / Абдулаева С. О., Хомякова Т. И., Симонова Е. Ю. [и др.] // *Клин. и экспер. морфол.* – 2013. – № 4 (8). – С. 27-33.
5. Flightless I exacerbation of inflammatory responses contributes to increased colonic damage in a mouse model of dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis / Kopecki Z., Yang G., Treloar S. [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – P. 12792. – Doi:10.1038/s41598-019-49129-6.
6. Ситкин, С. И. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии / Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Демьянова Е. В. // *Альманах клинической медицины*. – 2018. – № 46 (5). – С. 396-425. – Doi:10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
7. Ulcerative colitis / Ungaro R., Mehandru S., Allen P. B. [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 389 (10080). – P. 1756-1770. – Doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
8. Yokoyama, Y. Granulomonocytapheresis as a cell-based therapy in an ulcerative colitis patient complicated by aminosalicilate-induced severe lymphocytopenia and pneumonia / Yokoyama Y., Kamikozuru K., Nakamura S. // *Cytotherapy*. – 2016. – Vol. 18 (9). – P. 1234-1236. – Doi:10.1016/j.jcyt.2016.05.016.
9. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Халиф И. Л. [и др.] // *Колопроктология*. – 2017. – № 1 (59). – С. 6-30.
10. Драпкина, О. М. Плейтропные эффекты витамина D / Драпкина О. М., Шепель Р. Н. // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2016. – № 12 (2). – С. 227-233. – Doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233.
11. Мальцева, С. В. Витамин D и иммунитет / Мальцева С. В., Рылова Н. В. // *Практическая медицина*. – 2015. – № 1 (86). – С. 114-120.
12. Влияние витамина D₃ в составе оригинальных ректальных суппозиторий на показатели окислительной модификации белков в толстом кишечнике при экспериментальном язвенном колите / Осиков М. В., Симонян Е. В., Бойко М. С. [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2020. – № 170 (11). – С. 563-568. – Doi:10.47056/0365-9615-2020-170-11-563-568.
13. Симонян, Е. В. Концентрация IgG и IgM при экспериментальном язвенном колите в условиях применения ректальных суппозиторий с витамином D₃ / Симонян Е. В., Бойко М. С. // *Российский иммунологический журнал*. – 2019. – № 13 (22) (3). – С. 1280 – 1283.
14. Иммуностропный эффект оригинальных ректальных суппозиторий с витамином D₃ в динамике экспериментального язвенного колита / Осиков М. В., Симонян Е. В., Бойко М. С., Богомолова А. М. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2020. – № 6 (178). – С. 141-145. – Doi: 10.31146/1682-8658-esg-178-6-141-145.
15. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. – Санкт-Петербург, 2012.
16. IL-4 Receptor-Alpha Signalling of Intestinal Epithelial Cells, Smooth Muscle Cells, and Macrophages Plays a Redundant

- Role in Oxazolone Colitis / Hoving J. C., Keeton R., Höft M.A. [et al.] // Mediators Inflamm. – 2020. – 2020. – P. 4361043. – Doi:10.1155/2020/4361043.
17. Патент № 2019115328 Российская Федерация. Средство с витамином D3 для лечения язвенного колита в форме ректальных суппозиторий : 2019115328 заявл. 20.05.2019 : опубл. 17.12.2019 / Симонян Е. В., Осиков М. В., Бойко М. С., Бакеева А. Е. ; заявитель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. – 11 с. : ил., табл. – Текст : непосредственный.
18. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD / Kim J. J., Shajib M. S., Manocha M. M., Khan W. I. // Journal of visualised experiments. – 2012. – Vol. 60 (60). – P. 3678. – Doi:10.3791/3678.
19. Dietary n 3 polyunsaturated fatty acids ameliorate Crohn's disease in rats by modulating the expression of PPAR γ /NFAT / Yao J., Lu Y., Zhi M. [et al.] // Molecular medicine reports. – 2017. – Vol. 16 (6). – P. 8315-8322. – Doi:10.3892/mmr.2017.7673.
20. Berridge, J. B. Vitamin D cell signalling in health and disease // Biochem Biophys Res Commun. – 2015. – Vol. 460 (1). – P. 53-71. – Doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.008.
21. Activation of Nrf2-Antioxidant Signaling by 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents Leptin-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Human Endothelial Cells / Teixeira T. M., Costa D. C., Resende A. C. [et al.] // The Journal of Nutrition. – 2017. – Vol. 147 (4). – P. 506-513. – Doi:10.3945/jn.116.239475.
22. Vitamin D protects human endothelial cells from H₂O₂ oxidant injury through the Mek/Erk-Sirt1 axis activation / Polidoro L., Properzi G., Marampon F. [et al.] // J Cardiovasc Transl Res. – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 221-231. – Doi:10.1007 / s12265-012-9436-x.
23. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3 / Jeffery L. E., Burke F., Mura M. [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 183 (9). – P. 5458-5467. – Doi:10.4049/jimmunol.0803217.

Сведения об авторах

Осиков Михаил Владимирович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0001-6487-9083
Email: prof.osikov@yandex.ru

Бойко Маргарита Сергеевна
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0002-4046-2424
Email: ri-tochka9@list.ru

Симонян Елена Владимировна, к. фарм. н., доцент
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.

Ушакова Вера Алексеевна, к. фарм. н., доцент
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0002-2157-3348
Email: va-ushakova@yandex.ru

Information about the authors

Mikhail V. Osikov, D.Sc (Medicine), Professor
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0001-6487-9083
Email: prof.osikov@yandex.ru

Margarita S. Boyko
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0002-4046-2424,
Email: ri-tochka9@list.ru

Elena V. Simonyan, PhD, Assistant Professor
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.

Vera A. Ushakova, PhD, Assistant Professor
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0002-2157-3348
Email: va-ushakova@yandex.ru

Оригинальная статья

@ Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Осипенко А.В., 2021

УДК: 616.36-089.843-092.9:612.359

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-16-22

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ НА ЕЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ

И.Ю. Маклакова^{1,2}, Д.Ю. Гребнев^{1,2}, А.В. Осипенко¹¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Целью исследования было изучение изменения морфофункционального состояния печени после проведения сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных (ММСК) и звездчатых клеток печени (ЗКП) животным с частичной гепатэктомией. **Материалы и методы.** Выделение культуры ММСК осуществляли из хориона плаценты 5 лабораторных животных мышей-самок возраста 3–4 месяцев, массой 22–23 г, срок гестации составлял 18 дней. Мононуклеарную фракцию клеток получали путем последовательной механической и ферментативной обработки ткани плаценты. Культивирование ММСК проводили в условиях CO₂-инкубатора при температуре 37 °C с содержанием углекислого газа 5% и влажностью 90%. Выделение ЗКП осуществляли методом коллагеназно-пропазовой перфузии печени с последующим разделением клеток в градиенте плотности гистоденза. Осуществляли введение ММСК после третьего пассажа, ЗКП вводили в хвостовую вену непосредственно после выделения. Для трансплантации лабораторным животным использовали ММСК в дозе 4 млн клеток/кг и ЗКП в дозе 9 млн клеток/кг. Введение клеток в хвостовую вену проводили через 1 час после частичной гепатэктомии. Производили оценку биохимических показателей периферической крови и морфометрических показателей печени на 3, 7 сутки после проведения частичной гепатэктомии. **Результаты.** Сочетанная трансплантация ММСК и ЗКП после частичной гепатэктомии приводит к восстановлению уровня ферментов, характеризующих цитолиз и холестаза, нормализации белковосинтетической функции печени, нормализации морфометрических показателей печени. Значимым механизмом восстановления морфофункционального состояния печени можно считать влияние трансплантируемых ММСК и ЗКП на систему репарации клеток, что приводит к снижению выраженности запрограммированной клеточной гибели гепатоцитов и уровня патологических митозов. **Обсуждение.** Сочетанная трансплантация ММСК и ЗКП после частичной гепатэктомии приводит к повышению уровня фактора роста гепатоцитов (HGF), способствуя, таким образом, повышению митотической активности гепатоцитов и восстановлению массы печени. Трансплантируемые клетки также, повышая активность ферментов репарации ДНК семейства PARP, приводят к снижению уровня патологических митозов, угнетению их запрограммированной клеточной гибели. **Выводы.** Проведенные исследования свидетельствуют о способности сочетанной трансплантации ММСК и ЗКП обеспечивать восстановление морфофункционального состояния печени после частичной гепатэктомии и дают основание для проведения пилотных клинических исследований.

Ключевые слова: частичная гепатэктомия, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, звездчатые клетки печени, морфофункциональное состояние печени.

Цитирование: Маклакова, И. Ю. Влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и звездчатых клеток печени на ее морфофункциональное состояние после частичной гепатэктомии / И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев, А. В. Осипенко // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 16–22. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-16-22.

Cite as: Maklakova, I. Yu. Influence of combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells and stellate liver cells on its morphofunctional state after partial hepatectomy / I. Yu. Maklakova, D. Yu. Grebnev, A. V. Osipenko // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 16–22. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-XX-XX.

Рукопись поступила: 19.03.2021. Принята в печать: 29.03.2021

Рукопись поступила: 19.03.2021. Принята в печать: 29.03.2021

INFLUENCE OF COMBINED TRANSPLANTATION OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND STELLATE LIVER CELLS ON ITS MORPHOFUNCTIONAL STATE AFTER PARTIAL HEPATECTOMY

I. Yu. Maklakova^{1,2}, D. Yu. Grebnev^{1,2}, A.V. Osipenko¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Institute of medical cell technologies, Ekaterinburg, Russian Federation

The aim of the study was to study the changes in the morphofunctional state of the liver after the combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal (MMSC) and stellate liver cells (ZCP) in animals with partial hepatectomy. **Materials and methods.** The MMSC culture was isolated from the placental chorion of 5 laboratory animals of female mice aged 3-4 months, weighing 22-23 g, gestation period of 18 days. The mononuclear fraction of the cells was obtained by sequential mechanical and enzymatic treatment of the placental tissue. The cultivation of MMSCs was carried out in a CO₂ incubator at a temperature of 37 °C with a carbon dioxide content of 5% and a humidity of 90%. ZCP was isolated by collagenase-pronase perfusion of the liver, followed by cell separation in the histodense density gradient. MMSCs of the 3rd passage were introduced, and ZCP was introduced immediately after isolation. MMSCs at a dose of 4 million cells/kg and ZCP at a dose of 9 million cells/kg were used for transplantation to laboratory animals. The cells were injected 1 hour after partial hepatectomy. The biochemical parameters of peripheral blood and morphometric parameters of the liver were evaluated on the 3rd, 7th day after the administration of MMSC. **Results.** As a result of the study, it was found that the combined transplantation of MMSC and ZCP after partial hepatectomy leads to the restoration of the level of enzymes that characterize cytolysis and cholestasis, normalization of the protein-synthetic function of the liver, normalization of the morphometric parameters of the liver. A significant mechanism for restoring the morphofunctional state of the liver can be considered the influence of transplanted MMSCs and ZCP on the cell repair system, which leads to a decrease in the severity of programmed cell death of hepatocytes and the level of pathological mitoses. **Discussion.** Combined transplantation of MMSCs and HCP after partial hepatectomy leads to an increase in the level of hepatocyte growth factor (HGF), thus contributing to an increase in the mitotic activity of hepatocytes and the restoration of liver mass. The transplanted cells also, by increasing the activity of DNA repair enzymes of the PARP family, lead to a decrease in the level of pathological mitoses, inhibition of their programmed cell death. **Conclusions.** The conducted studies demonstrate the ability of combined MMSC and PCR transplantation to restore the morphofunctional state of the liver after partial hepatectomy and provide the basis for conducting pilot clinical studies

Keywords: partial hepatectomy, multipotent mesenchymal stromal cells, stellate liver cells, morphofunctional state of the liver.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема восстановления поврежденных тканей и органов является актуальной задачей современной регенеративной медицины [1, 2]. Это непосредственно касается такого жизненно важного органа, как печень, патология которого находится в десятке основных причин смертности населения [3, 4]. Благодаря совершенствованию оперативных методов лечения и способности печени восстанавливать свою массу, обширные резекции печени регулярно выполняются при злокачественных и доброкачественных заболеваниях печени. Вместе с тем остается актуальной проблема развития печеночной недостаточности после частичной гепатэктомии [5, 6, 7]. Так, к факторам ее развития относят: дефицит массы оставшейся части печени, пожилой возраст пациента и наличие ранее существовавших заболеваний печени, таких как цирроз, хронический гепатит и жировая болезнь печени. Каждое из этих состояний нарушает нормальные регенеративные пути и/или инициирует апоптоз, что приводит к нарушению функций гепатоцитов после частичной гепатэктомии. Предпринимаемые усилия по разработке и внедрению новых методов по активации регенерации печени не всегда являются эффективными [8, 9, 10].

Перспективным направлением активации механизмов регенерации печени после ее повреждения представляется применение клеточных техно-

логий. На наш взгляд, наиболее актуальным может являться использование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и звездчатых клеток печени (ЗКП) (клетки Ито, перисинусоидальные клетки), поскольку они обладают рядом уникальных биологических свойств. Так, ММСК реализуют свое действие через различные механизмы: паракринный, путем формирования межклеточных контактов, способны к трансдифференцировке в гепатоциты и стимуляции регенерации печени за счет слияния с гепатоцитами (fusion-effect) [11, 12, 13]. ММСК можно сравнить с фабрикой по производству биологически активных веществ. Они вырабатывают цитокины, обладающие противовоспалительным действием (ИЛ4, ИЛ10, TGF-β), факторы роста (SCF, EGF, FGF, VEGF) [14, 15, 16, 17].

Звездчатые клетки печени рассматриваются в качестве претендентов на роль стволовой клетки печени. Пролиферативную активность звездчатых клеток и их дифференцировку в гепатоциты и холангиоциты способны повышать факторы роста, вырабатываемые ММСК [18, 19, 20]. Звездчатые клетки печени, в свою очередь, вырабатывают хемоаттрактант для ММСК (SDF-1), обеспечивая их направленную миграцию [21, 22, 23]. Учитывая биологические взаимодействия между ММСК и ЗКП, представляется перспективным использование их сочетанной трансплантации для активации регенерации печени после частичной гепатэктомии.

Цель исследования — изучить механизмы действия сочетанной трансплантации ММСК и ЗКП на морфофункциональное состояние печени после частичной гепатэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 42 белых беспородных мышах-самцах возраста 7-8 месяцев, массой 25-27 г. Опыты, уход и содержание животных осуществлялись в соответствии с Директивой № 63 от 22 сентября 2010 года Президиума и Парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 8 от 20.10.2017 г.

Источником ММСК являлся хорион плаценты 5 лабораторных животных мышей-самок возраста 3-4 месяцев, срок гестации составлял 18 дней. Мембранную фракцию клеток получали путем последовательной механической и ферментативной (раствор аккутазы (Millipore, США)) обработки ткани плаценты. Выделение ЗКП осуществляли методом коллагеназно-пропазовой перфузии печени с последующим разделением клеток в градиенте плотности гистоденза. Культивирование ММСК проводили в условиях CO₂-инкубатора (TermoScientific, США) при температуре 37 °C с содержанием углекислого газа 5% и влажностью 90%. Для трансплантации лабораторным животным использовали ММСК третьего пассажа. Введение ЗКП проводили непосредственно после выделения клеток.

Иммунофенотипирование суспензии ММСК проводили методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами (Becton Dickinson, США). Во фракции трансплантируемых клеток оценивали содержание ММСК с иммунофенотипом положительных по CD105 (Rat IgG2A Anti-Mouse Endoglin/CD105-Fluorescein Clone 209701, RTU), CD29 (Rat IgG2A Anti-Mouse Integrin beta 1/CD29-PE Clone 265917), Sca-1 (Rat IgG2A Anti-Mouse Sca-1-APC Clone 177228) и отрицательных по CD45 (Rat IgG2B Anti-Mouse CD45-PerCP Clone 30-F11) (Becton Dickinson, США) на проточном цитометре Beckman Coulter Navios с помощью набора Mouse Mesenchymal Stem Cell Multi-Color Flow Cytometry Kit (Bio-Techne, США). Количество жизнеспособных клеток с фенотипом CD45-CD105+Sca1+CD29+ составило 93%. Функциональные свойства ММСК оценивали по их дифференцировке в адипоцитарном и остеогенном направлениях. Состав среды, индуцирующей дифференцировку в остеогенном направлении: Mesen Cult™ Osteogenic Stimulatory Supplement (Stem Cell Technologies, Канада) и в адипоцитарном направлении: Mesen Cult™ Adipogenic Stimulatory Supplement («Stem Cell Technologies», Канада) и Mesen Cult™ MSC Basal Medium (Mouse) («Stem Cell Technologies», Канада) в соотношении 1:4, 2 ммоль раствора L-глутамин («Stem Cell Technologies», Канада). Наличие остеогенной дифференцировки подтверждали гистохимическим методом по увеличению экспрессии щелочной фосфатазы, а также окраской по von Kossa, выявляющей наличие минерализованного фосфата кальция. Дифференциацию в адипоцитарном направлении подтверждали гистохимическим методом

окраской липидных вакуолей красителем Oil Red O.

Идентификацию ЗКП проводили на проточном цитометре по оценке эндотелиальной ретиноидной флуоресценции. Жизнеспособность клеток перед трансплантацией определяли красителем 7-AAD (7-Aminoactinomycin D), она составила 95-97%.

Мышей разделили на три группы: опытная, контрольная, группа сравнения (по 7 животных в каждой). Опытной и контрольной группам проводили частичную гепатэктомию по методу C. Mitchell и H. Willenbring [24]. Для анестезии использовали «Золетил» в дозе 10 мг/кг (Virbac, Франция).

Мышам опытной группы ММСК и ЗКП вводили в латеральную хвостовую вену соответственно в дозе 4 млн клеток/кг (120 тыс. клеток/мышь) и 9 млн клеток/кг (270 тыс. клеток/мышь), суспензированных в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Животным контрольной группы вводили 0,9% раствор NaCl — 0,2 мл в латеральную хвостовую вену. Группу сравнения составили лабораторные мыши без частичной гепатэктомии, которым вводили 0,9% раствор NaCl 0,2 мл.

На 3 и 7 сутки после введения клеток исследовали морфометрию печени и биохимические показатели сыворотки крови. Для оценки морфометрических показателей печени изготавливали гистологические срезы толщиной 3-5 мкм, окрашивали гематоксилином-эозином. Для морфометрического анализа данных использовали компьютерную программу анализа изображений (Biovision, Россия). Анализировали следующие показатели: количество гепатоцитов на 1 мм², площадь гепатоцитов, площадь ядра гепатоцита, площадь цитоплазмы гепатоцита, ядерно-цитоплазматический индекс, количество двуядерных гепатоцитов на 1 мм², митотический индекс. Для оценки апоптоза использовали набор первичных (Caspase-3 Antibody (L-18) goat polyclonal IgG, 1:100) (Santa Cruz Biotech, USA) и вторичных антител (donkey anti-goat IgG-FITC, 1:100) (Santa Cruz Biotech, USA) на гистологических срезах по идентификации эффекторной каспазы-3. Величину запрограммированной гибели гепатоцитов определяли расчетом апоптотического индекса:

Апоптотический индекс

$$= \frac{\text{Количество гепатоцитов в состоянии апоптоза}}{(1000 \text{ подсчитанных гепатоцитов})} \times 1000\%$$

Микроядерный тест определяли после механической и ферментативной обработки (пропаза Е, коллагеназа I тип и ДНК-аза (Sigma)) клеток печени и окраски 2,5% ацетоорсеином с докрасиванием цитоплазмы клеток 1% спиртовым раствором светлого зеленого [25].

Для оценки выраженности репаративных процессов в клетках печени анализировали количество Поли-АДФ-рибозополимера, являющегося продуктом реакции Поли-АДФ-рибозилирования, определяя первичные (Anti-Poly (ADP-Ribose) Polymerantibody, abcam) и вторичные антитела (Rabbit Anti-Chicken IgY H&L (FITC)) на проточном цитометре. Рассчитывали среднюю интенсивность флуоресценции популяции клеток (MFI), характеризующую экспрессию антигенов (плотность рецепторов) внутри клетки [26].

Биохимические показатели сыворотки крови — альбумин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) — определяли кинетическими методами с использованием анализатора Chem Well 2910 (Combi) и реагентов «Ольвекс Диагностикум», Россия.

С помощью набора HGF Mouse ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Abcam) методом иммуноферментного анализа осуществлялось количественное измерение HGF в сыворотке крови.

Исходные данные имели нормальное распределение. Для проверки нормальности распределения был использован критерий Шапиро-Уилка. Достоверность отличий в сравниваемых выборках определялась с применением t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартным отклонением (SD). Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета SPSSStatistics (версия 17,0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке морфометрических показателей печени на 3 сутки после частичной гепатэктомии у животных после введения ММСК и ЗКП обнаружено увеличение массы печени на 20,2% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Восстановление ее массы сопровождалось повышением митотической активности гепатоцитов на 23,8% ($p < 0,05$), снижением запрограммированной клеточной гибели на 27,7% ($p < 0,05$), а также повышением количества двуядерных гепатоцитов на 26,8% ($p < 0,05$) увеличению площади ядра гепатоцитона 25,5% ($p < 0,05$) и увеличению ЯЦИ на 24,9% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Морфометрическая характеристика репаративных процессов в печени мышей на 3 сутки после частичной гепатэктомии

Показатели	Значение		
	NaCl (группа сравнения)	NaCl (контрольная группа)	ММСК+ЗКП (опытная группа)
Масса печени, г	1,81±0,15	1,04±0,09*	1,25±0,10* **
Апоптотический индекс, ‰	0,43±0,04	2,13±0,20*	1,54±0,15* **
Количество гепатоцитов с микроядрами, ‰	2,21±0,18	3,37±0,26*	2,97±0,20*
Митотический индекс, ‰	0,74±0,06	8,1±0,60*	10,03±0,75* **
Количество гепатоцитона 1 мкм ²	1525,57±101,06	1206,72±91,96*	1160,0±113,14*
Площадь гепатоцита (мкм ²)	267,53±6,39	331,81±24,02 *	333,43±18,20*
Площадь цитоплазмы гепатоцита (мкм ²)	219,14±7,12	243,64±19,25	249,14±9,84
Площадь ядра гепатоцита (мкм ²)	48,40±3,57	67,13±7,01*	84,29±8,61* **
Ядерно-цитоплазматический индекс	0,22±0,02	0,27±0,01*	0,34±0,02* **
Количество двуядерных гепатоцитов на 1 мм ²	234,43±9,92	380,97±10,15 *	484,0±35,71* **

Примечание: $p < 0,05$ * с группой сравнения; $p < 0,05$ ** с контрольной группой.

На 7 сутки наблюдения морфометрические показатели лабораторных мышей в опытной группе сохраняют изменения, найденные на 3 сутки: наблюдается снижение запрограммированной клеточной гибели гепатоцитов, увеличение количества двуядерных гепатоцитов, повышение размеров ядра, возрастание ЯЦИ. Увеличение количества двуядерных гепатоцитов можно объяснить

тем, что в ранние сроки репаративной регенерации значительная часть митозов является ацитокинетическими. Также на 7 сутки после частичной гепатэктомии сохраняется повышенная митотическая активность, способствующая восстановлению массы печени. Отмечено повышение активности ферментов репарации ДНК, что ведет к снижению количества гепатоцитов с микроядрами (табл. 2).

Таблица 2

Морфофункциональная характеристика репаративных процессов в печени мышей на 7 сутки после частичной гепатэктомии

Показатели	Значение		
	NaCl (группа сравнения)	NaCl (контрольная группа)	ММСК+ЗКП (опытная группа)
Масса печени, г	1,76±0,13	1,15±0,09*	1,48±0,09**
Апоптотический индекс, ‰	0,39±0,03	1,25±0,09 *	0,89±0,08* **
Количество гепатоцитов с микроядрами, ‰	2,18±0,11	2,77±0,23*	2,14±0,18**
Митотический индекс, ‰	0,73±0,06	4,51±0,47 *	5,80±0,37* **
Активность ферментов семейства PARP в клетках печени, MFI	45,2±4,1	59,3±5,21*	86,3±8,06* **
Количество гепатоцитона 1 мкм ²	1538,14±103,59	1427,71±116,98	1354,0±138,0
Площадь гепатоцита (мкм ²)	264,66±5,87	286,41±22,44	292,57±20,94
Площадь цитоплазмы гепатоцита (мкм ²)	214,21±8,10	223,03±17,97	212,21±13,88
Площадь ядра гепатоцита (мкм ²)	50,46±3,29	63,39±5,12 *	80,36±7,08* **
Ядерно-цитоплазматический индекс	0,24±0,02	0,29±0,02 *	0,38±0,02* **
Количество двуядерных гепатоцитов на 1 мм ²	237,29±8,24	320,77±10,64 *	404,71±27,47* **

Примечание: $p < 0,05$ * с группой сравнения; $p < 0,05$ ** с контрольной группой.

Проведение частичной гепатэктомии сопровождается значительным повышением уровня фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови на 3 сутки после операции. Проведение сочетанной трансплантации ММСК и ЗКП приводит к еще большему увеличению уровня HGF (на 32% по сравнению с показателем контрольной группы). На 7 сутки после частичной гепатэктомии также отмечается эффект от проведенной трансплантации клеток. Содержание HGF в опытной группе животных было на 57% ($p<0,05$) выше по сравнению с контрольной группой.

При анализе биохимических показателей крови на 3 сутки в опытной группе снижается активность ферментов, характеризующих цитолиз и холестаза (альбумина, АСТ, АЛТ, ЩФ) с одновременным повышением концентрации мочевины (табл. 4).

Таблица 3
Содержание HGF в сыворотке крови

Сутки после операции	Значение		
	NaCl (группа сравнения)	NaCl (контрольная группа)	ММСК+ЗКП (опытная группа)
3 сутки	4,22±0,35	18,21±1,76*	24,12±2,36* **
7 сутки	4,49±0,39	10,58±0,88*	16,7±2,62* **

Примечание: $p<0,05$ * с группой сравнения; $p<0,05$ ** с контрольной группой.

Таблица 4
Биохимические показатели крови мышей на 3 сутки после частичной гепатэктомии

Показатели	Значение		
	NaCl (группа сравнения)	NaCl (контрольная группа)	ММСК+ЗКП (опытная группа)
Общий белок (г/л)	68,31±3,93	50,03±4,82*	53,67±4,34*
Альбумин (г/л)	30,84±4,25	19,80±2,51*	22,01±2,04*
Мочевина (ммоль/л)	6,21±0,87	4,37±0,33*	5,26±0,29* **
Аспаратаминотрансфераза (Е/л)	97,26±8,47	209,53±13,85*	156,97±13,35* **
Аланинаминотрансфераза (Е/л)	81,13±8,66	155,24±9,38*	114,16±13,53* **
Щелочная фосфатаза (Е/л)	66,34±5,24	106,67±10,45*	83,47±8,40* **
Глюкоза (ммоль/л)	5,73±0,69	3,66±0,29*	3,87±0,32*
Общий билирубин (мкмоль/л)	8,90±1,14	21,99±5,47*	20,13±1,61*
Фибриноген (г/л)	3,27±0,18	2,27±0,26*	2,67±0,22*

Примечание: $p<0,05$ * с подгруппой сравнения; $p<0,05$ ** с контрольной группой.

На 7 сутки после частичной гепатэктомии в опытной группе повышается содержание общего белка, альбумина, при этом уровень общего белка и альбумина достигает значений группы сравнения. Также наблюдается повышение мочевины, снижение уровня ферментов цитолиза (АСТ, АЛТ) и холестаза (ЩФ), и уровень ферментов аналогичен

группе сравнения. Также выявлено повышение уровня глюкозы и фибриногена (табл. 5).

Таким образом, проведенные исследования позволили установить положительный эффект сочетанной трансплантации ММСК и ЗКП на морфо-функциональное состояние печени после частичной гепатэктомии.

Таблица 5
Биохимические показатели крови мышей на 7 сутки после частичной гепатэктомии

Показатели	Значение		
	NaCl (группа сравнения)	NaCl (контрольная группа)	ММСК+ЗКП (опытная группа)
Общий белок (г/л)	66,46±4,36	44,27±3,62*	60,27±5,09**
Альбумин (г/л)	31,41±3,38	20,59±1,90*	28,06±2,16**
Мочевина (ммоль/л)	6,11±0,61	4,57±0,46*	5,63±0,35**
Аспаратаминотрансфераза (Е/л)	104,56±9,07	153,86±16,96*	111,21±10,01**
Аланинаминотрансфераза (Е/л)	89,23±4,43	137,10±16,29*	95,50±8,57 **
Щелочная фосфатаза (Е/л)	63,30±4,00	83,11±5,93*	65,61±4,36**
Глюкоза (ммоль/л)	6,44±0,62	4,30±0,29*	5,20±0,34* **
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,37±0,65	15,41±2,76*	13,70±0,83*
Фибриноген (г/л)	3,20±0,23	2,20±0,23*	2,87±0,24**

Примечание: $p<0,05$ * с группой сравнения; $p<0,05$ ** с контрольной группой.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ранее выполненных нами исследованиях было установлено, что трансплантация только плацентарных ММСК способна активировать регенерацию печени после частичной гепатэктомии [27]. В настоящей работе было изучено влияние сочетанной трансплантации ММСК и ЗКП на восстановление морфофункциональных показателей печени после частичной гепатэктомии. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе сочетанной трансплантации данных видов клеток при частичной гепатэктомии. Так, после введения ММСК наблюдалось повышение массы печени лишь на 7 сутки и не восстанавливалась белково-синтетическая функция печени [27, 28]. В настоящем исследовании установлено, что сочетанная трансплантация ММСК и ЗКП обеспечивает повышение массы печени уже на 3 сутки, а на 7 сутки она восстанавливается до значений контрольной группы за счет повышения митотической активности гепатоцитов и снижения запрограммированной клеточной гибели.

Есть данные, свидетельствующие об эффективности трансплантации ЗКП при частичной гепатэктомии. При этом установлены механизмы участия этих клеток в активации репаративной регенерации. Авторами было показано, что на 1 сутки эти клетки реализуют свое действие через паракринный механизм, а на 3 сутки — путем дифференцировки в гепатоциты [19]. Полученный в настоящем исследовании положительный эффект от проведенной сочетанной трансплантации клеток можно объяснить способностью ЗКП вырабатывать фактор роста гепатоцитов, который является мощным митогеном для гепатоцитов, способствуя активации клеточной и внутриклеточной регенерации [6, 7].

Выявленное в настоящем исследовании изменение биохимических показателей крови — нормализация содержания ферментов цитолиза (АСТ, АЛТ) и холестаза (ЩФ) — можно объяснить способностью ММСК к выработке противовоспалительных факторов [29, 30].

Проведенные исследования также позволяют установить механизм снижения количества гепатоцитов с микроядрами, которые, как известно, отражают уровень патологических митозов. В свою очередь, уменьшение клеток с микроядрами может быть обусловлено выявленной активацией системы репарации ДНК. Ферменты репарации ДНК семейства PARP, исправляя повреждения в структуре ДНК, вызывают снижение запрограммированной клеточной гибели, уменьшают количество патологических митозов.

ВЫВОДЫ

Аллогенная сочетанная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из хориона плаценты, и звездчатых клеток печени способствует активации регенерации печени. Этот эффект проявляется в активации механизмов клеточной регенерации (повышение митотической активности гепатоцитов, ингибирование запрограммированной клеточной гибели), уменьшении количества патологических митозов, увеличении количества двудерных гепатоцитов.

Проведенные исследования свидетельствуют о способности сочетанной трансплантации ММСК и ЗКП обеспечивать восстановление морфофункционального состояния печени после частичной гепатэктомии и дают основание для проведения пилотных клинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, В. Н. Клеточные технологии и путь в клинику / В. Н. Александров, А. С. Бунтовская, А. А. Кокорина [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 4. – С. 9–14.
2. Prockop, D. J. The exciting prospects of new therapies with mesenchymal stromal cells / D. J. Prockop // Cytotherapy. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 1–8.
3. WHO. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. WorldHealthOrganization, Geneva. – 2016.
4. Underestimation of liver-related mortality in the United States / K. Asrani, J. J. Larson, B. Yawn [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145, № 2. – P. 375–382.
5. Изменения микроструктуры печени после частичной гепатэктомии у крыс / И. М. Газизов, М. С. Калигин, Д. И. Андреева [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 101–105.
6. Регуляция пролиферации гепатоцитов после субтотальной резекции печени крыс / А. В. Ельчанинов, А. В. Макаров, И. Г. Воробьева [и др.] // Гены & Клетки. – 2018. – Т. XIII, № 4. – С. 37–42.
7. Экспериментальные модели острой печеночной недостаточности / В. С. Рудаков, С. Э. Восканян, И. И. Еремин [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – № 4. – С. 138–144.
8. Alwahsh, S. M. Liver cell therapy: is this the end of the beginning? / S. M. Alwahsh, H. Rashidi, D. C. Hay // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2018. – Vol. 75 (8). – P. 1307–1324.
9. Boyd, A. The role of stem cells in liver injury and repair / A. Boyd, Ph. Newsome, W. Lu // Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Vol. 13 (7). – P. 623–531.
10. Forbes, S. J. Liver Regeneration – Mechanisms and Models to Clinical Application / S. J. Forbes, Ph. N. Newsome // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – Vol. 13 (85). – P. 473–485.
11. Mesenchymal Stem Cells: Cell Therapy and Regeneration Potential / Ch. Brown, Ch. McKee, Sh. Bakshi [et al.] // Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. – 2019. – Vol. 13 (9). – P. 1738–1755.
12. Mesenchymal Stem Cells: Identification, Phenotypic Characterization, Biological Properties and Potential for Regenerative Medicine Through Biomaterial Micro-Engineering of Their Niche / J. Kobolak, A. Dinnyes, A. Memic [et al.] // Methods in Cell Science. – 2016. – Vol. 99. – P. 62–68.
13. Влияние трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на морфометрические показатели печени зрелых и старых лабораторных животных в условиях токсического гепатита / И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев, В. Ч. Юсупова, Е. М. Петрунина // Морфология. – 2020. – Т. 157, № 1. – С. 55–60.
14. Hu, C. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo / C. Hu, L. Li. // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2018. – Vol. 22 (3). – P. 1428–1442.
15. Mesenchymal stromal cell therapy for liver diseases / M. Alfaifi, Y. W. Eom, P. N. Newsome [et al.] // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 68. – P. 1272–1285.
16. Маклакова, И. Ю. Коррекция морфофункционального состояния печени при остром гепатите с помощью стволовых клеток / И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – № 64 (2). – С. 46–53.

17. Маклакова, И. Ю. Влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных и гемопоэтических стволовых клеток на регенерацию гемопоэтической ткани / И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 1. – С. 73 – 77.
18. Christ B. The Therapeutic Promise of Mesenchymal Stem Cells for Liver Restoration / B. Christ, S. Brückner, S. Winkler // Trends in Molecular Medicine. – 2016. – Vol. 21 (11). – P. 673–686.
19. Трансплантированные звёздчатые клетки печени участвуют в регенерации органа после частичной гепатэктомии без риска развития фиброза печени / Шафигуллина А. К., Гумерова А. А., Трондин А. А. [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – Том VII, № 3.
20. Gazdic, M. Mesenchymal Stem Cell-Dependent Modulation of Liver Diseases / M. Gazdic, A. Arsenijevic, B. Markovic // Int J Biol Sci. – 2017. – Vol. 13 (9). – P. 1109–1117.
21. Hepatic stellate cells stimulate hepatocyte differentiation of rat's bone marrow derived mesenchymal stem cells in vitro / Gumerova A. A., Shafigullina A. K., Trondin A. A. [et al.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 72–81.
22. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration / Kordes C., Sawitza I., Gotze S. [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2014. – Vol. 124 (12). – P. 5503–15. – Doi: 10.1172/JCI74119.
23. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer / C. Yin, K. J. Evason, K. Asahina, D. Y. Stainier // Journal of Clinical Investigation. – 2013. – Vol. 123, № 5. – P. 1902–1910.
24. Mitchell, C. A reproducible and well-tolerated method for 2/3 partial hepatectomy in mice / C. Mitchell, H. Willenbring // Nature protocols. – 2008. – Vol. 3, № 7. – P. 1167–1171. – Doi: 10.1038/nprot.2014.122.
25. Баглей, Е. А. Изучение генотоксичности проконазола в микроядерном тесте на гепатоцитах и эритроцитах костного мозга мышей / Е. А. Баглей, Н. Н. Недопитанская, В. С. Лисовская // Украинский журнал современных проблем токсикологии. – 2014. – № 1-2. – С. 64–65.
26. Flow-cytometric assessment of cellular poly(ADP-ribosyl)ation capacity in peripheral blood lymphocytes / A. Kunzmann, D. Lui, K. Annett [et al.] // Immunity & Ageing. – 2006. – Vol. 3. – P. 8. – Doi: 10.1186/1742-4933-3-8.
27. Оценка морфофункциональных изменений печени после ее резекции на фоне введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в условиях старения организма / В. Ч. Вахрушева, И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, №1. – С. 89–97. – Doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-1-89-97.
28. Влияние трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на биохимические показатели крови после резекции печени у зрелых и старых лабораторных животных / Успехи геронтологии // И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев, В. Ч. Юсупова [и др.]. – 2018. – Т.31, № 6. – С. 933–936.
29. Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells: time to change the name! / A. I. Caplan // Stem Cells Translational Medicine. – 2017. – Vol. 6, №. 6. – P. 1445–1451.
30. Вахрушева В. Ч. Патофизиологическое обоснование использования плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при повреждении печени в зрелом и старом организме : дис. ... кандидата мед. наук : 14.03.03 Патологическая физиология / Вахрушева Виктория Чаукатовна; Уральский государственный медицинский университет. – Екатеринбург, 2020 – 175 с.

Сведения об авторах

Маклакова Ирина Юрьевна, к.м.н.
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия.
Email: makliu@mail.ru

Гребнев Дмитрий Юрьевич, д.м.н.
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия.
Email: dr-grebnev77@mail.ru

Осипенко Артур Васильевич, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: given1@yandex.ru

Information about the authors

Irina Yu. Maklakova, PhD
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Institute of medical cell technologies,
Ekaterinburg, Russia.
Email: makliu@mail.ru

Dmitry Yu. Grebnev, PhD
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Institute of medical cell technologies,
Ekaterinburg, Russia.
Email: dr-grebnev77@mail.ru

Artur V. Osipenko, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: given1@yandex.ru

Оригинальная статья

@ Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В., Надвикова Т.В., 2021

УДК: 618.3:618.146-002

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29

**ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ,
АССОЦИИРОВАННАЯ С ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

В.Ф. Долгушина, Е.С. Алиханова, И.В. Курносенко, Т.В. Надвикова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

Введение. Формирование истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) в 80% ассоциируют с интраамниальным воспалением, это является предметом обсуждения новых механизмов патогенеза преждевременного ремоделирования шейки матки. Представляет интерес изучение взаимосвязи ИЦН с внутриматочной и цервиковагинальными инфекциями во время беременности и их влияния на течение и исходы беременности, что послужило целью нашего исследования. **Методы.** В проспективное когортное исследование вошли 100 беременных женщин с ИЦН, взятых методом сплошной выборки. Всем пациенткам в момент манифестации ИЦН было проведено клиничко-лабораторное обследование, направленное на диагностику цервиковагинальных инфекций, по результатам которого беременные были разделены на 2 группы: первую группу составили 72 женщины с ИЦН и цервиковагинальными инфекциями, вторую группу — 28 женщин с ИЦН и нормоценозом влагалища. **Результаты.** Достоверных отличий между сравниваемыми группами по частоте невынашивания беременности в анамнезе, экстрагенитальной патологии и частоте осложнений настоящей беременности выявлено не было. Внутриматочная инфекция во время беременности у пациенток 1 группы наблюдалась в 4 раза чаще, составляя 55,6% (40) против 14,3% (4) во 2 группе (ОР=3,9, 95% ДИ=1,5-9,9, $p<0,001$). Преждевременные роды достоверно чаще были у женщин 1 группы, составив 62,5% (45), во 2 группе — 28,6% (8). Случаи перинатальной смертности наблюдались только в 1 группе, составив 97% (7). У детей от женщин 1 группы чаще возникали осложнения раннего неонатального периода, обусловленные прежде всего недоношенностью. Кроме этого, ВУИ у новорожденных диагностировалась в 10 раз чаще в 1 группе, достигая 38,8% (26) случаев, по сравнению со 2 группой — 3,6% (1) (ОР=10,87, 95% ДИ=1,55-76,22, $p<0,001$). **Дискуссия.** Перинатальные исходы у женщин с ИЦН, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями, характеризуются большей частотой преждевременных родов и ВУИ новорожденного, чем у пациенток с ИЦН без инфекционных процессов влагалища и шейки матки.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, цервиковагинальные инфекции, внутриматочная инфекция, преждевременные роды.

Цитирование: Истмико-цервикальная недостаточность, ассоциированная с цервиковагинальными инфекциями: особенности течения беременности и перинатальные исходы / В. Ф. Долгушина, Е. С. Алиханова, И. В. Курносенко, Т. В. Надвикова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 23-29. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29.

Cite as: Isthmico-cervical insufficiency associated with cervicovaginal infections: features of the course of pregnancy and perinatal outcomes / V. F. Dolgushina, E. S. Alikhanova, I. V. Kurnosenko, T. V. Nadvikova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 23-29. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29.

Рукопись поступила: 23.03.2021. Принята в печать: 01.04.2021.

ISTHMICO-CERVICAL INSUFFICIENCY ASSOCIATED WITH CERVICOVAGINAL INFECTIONS: FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOMES

V.F. Dolgushina, E.S. Alikhanova, I.V. Kurnosenko, T.V. Nadvikova

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. The formation of isthmic-cervical insufficiency (ICI) in 80% is associated with intraamniotic inflammation, this is the subject of discussion of new mechanisms of the pathogenesis of premature cervical remodeling. In this regard, it is of interest to study the relationship of ICS with intrauterine and cervicovaginal infections during pregnancy and their impact on the course and outcomes of pregnancy, which was the purpose of our study. **Methods.** A prospective cohort study included 100 pregnant women with ICI, taken by a continuous sample. All patients at the time of ICI manifestation underwent a comprehensive clinical and laboratory examination aimed at diagnosing cervicovaginal infections, according to the results of which the pregnant women were divided into 2 groups: the first group consisted of 72 women with ICI and cervicovaginal infections, the second group — 28 women with ICI and normocenosis of the vagina. **Results.** There were no significant differences between the compared groups in terms of the history of miscarriage, extragenital pathology and the frequency of complications of this pregnancy. Intrauterine infection during pregnancy in patients of group 1 was observed 4 times more often, being 55.6% (40) versus 14.3% (4) in group 2 (RR = 3.9, 95% CI = 1.5-9.9, $p < 0.001$). Preterm birth was significantly more frequent in women of group 1, accounting for 62.5% (45), in group 2 — 28.6% (8). Perinatal mortality cases were observed only in group 1, amounting to 97‰ (7). In children from women in group 1, complications of the early neonatal period were more common, primarily due to prematurity. In addition, IUI in newborns was diagnosed 10 times more often in group 1, reaching 38.8% (26) of cases, compared with group 2 — 3.6% (1) (RR = 10.87, 95% CI = 1.55-76.22, $p < 0.001$). **Discussion.** Perinatal outcomes in ICI associated with cervicovaginal infections are characterized by the presence of perinatal mortality, a higher incidence of preterm birth and IUI of the newborn than in women with ICI without cervicovaginal infection.

Keywords: isthmic-cervical insufficiency, cervicovaginal infections, intrauterine infection, preterm birth.

ВВЕДЕНИЕ

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) — одна из ведущих причин преждевременных родов. Беременность, осложненная ИЦН, заканчивается преждевременно в 44-57% случаев, а частота рождения детей с экстремально низкой массой тела достигает 38,8% [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Ситуацию с недоношенностью при беременности, осложненной ИЦН, усугубляет высокая частота ВУИ, которая диагностируется у 37,5% новорожденных, а при экстремально ранних преждевременных родах увеличивается до 53% случаев [8, 9].

Долгое время в патогенезе ИЦН основную роль отводили снижению концентрации коллагена в шейке матки, приводящему к изменениям ее структуры и функциональной несостоятельности [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Сведения о том, что до 80% случаев ИЦН ассоциировано с интраамниальным воспалением, послужили поводом к обсуждению другого механизма формирования ИЦН, связанного с избыточным синтезом простагландинов, которые повышают сократительную активность миометрия и способствуют преждевременному remodelированию шейки матки [8, 18, 19, 20, 21, 22].

В зарубежной литературе синонимом интраамниального воспаления является хориоамнионит, диагностируемый антенатально, при наличии клинических симптомов, иммунологических или биохимических маркеров воспаления в амниотической или цервикальной жидкости [23, 24, 25]. Внутриматочное воспаление часто подразделяют на микробно-ассоциированное и асептическое, в зависимости от наличия или отсутствия микроорганизмов в околоплодных водах [24]. Наряду с внутриматочной инфекцией рассматривается другой вариант преждевременного созревания шейки матки, связанный с влиянием условно-пато-

генных микроорганизмов влагалищного биотопа, которые при недостаточном количестве лактобактерий способны вырабатывать металлопротеиназы, разрушающие коллаген, составляющий основу соединительной ткани шейки матки и определяющий эластичность плодных оболочек [26, 27, 28, 29]. В связи с этим представляет интерес течение беременности и перинатальные исходы у женщин с ИЦН в зависимости от наличия или отсутствия у них цервиковагинальных инфекций, что послужило целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование, которое включило 100 беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, взятых методом сплошной выборки. Диагноз «истмико-цервикальная недостаточность» устанавливался по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в сроках гестации 14-28 недель. Критериями включения в исследование были: диспансерное наблюдение беременной в женской консультации, наличие результатов ультразвуковой цервикометрии и информированного добровольного медицинского согласия пациентки на обследование, одобренное локальным этическим комитетом. Критерии исключения: многоплодная беременность, индуцированная беременность, пороки развития у плода, инфекционные (ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулез, острые респираторные инфекции на момент обследования) и аутоиммунные заболевания матери, соматическая патология у беременной в стадии декомпенсации.

Беременные, вошедшие в исследование, состояли на диспансерном учете в женской консультации. Всем пациенткам в момент манифестации ИЦН было проведено дополнительное комплекс-

ное клинико-лабораторное обследование: оценка наличия и выраженности синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани с использованием балльной шкалы Грачевой Н.О. [30], осмотр слизистой влагалища и шейки матки в зеркалах, микроскопическое и молекулярно-биологическое исследование мазков из влагалища и шейки матки.

По данным результатов обследования, цервиковагинальные инфекции (цервицит, вагинит, бактериальный вагиноз, дисбиоз влагалища) были выявлены у 72% женщин с ИЦН. Исходя из этого, обследуемые были разделены на 2 группы. Первую (основную) группу составили 72 беременных с наличием истмико-цервикальной недостаточности и цервиковагинальными инфекциями, вторую группу (сравнения) — 28 женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и нормоценозом влагалища.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS 25.0. Полученные результаты в тексте и таблицах представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей, среднего значения и среднеквадратичной стандартной ошибки среднего. Оценка различий между группами проводилась на основании непараметрических критериев Манна-Уитни и χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток обеих групп не имел статистически значимых различий и составил $30,79 \pm 0,62$ и $31,93 \pm 1,27$ года в 1 и 2 группах соответственно. Также беременные статистически не отличались по паритету: первобеременные в основной группе были 26,4% (19) женщин, в группе сравнения — 25% (7); повторобеременные первородящие в 1 группе составили 8,3% (6), во 2 группе — 21,4% (6); беременные с ИЦН, ассоциированной с ЦВИ, в 65,3% (47) случаев уже имели роды в анамнезе, при ИЦН с нормоценозом повторнородящими были 53,6% (15) обследуемых.

Среди соматических заболеваний у беременных наиболее часто была выявлена недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нСТД), которая наблюдалась практически в равном проценте случаев: в 1 группе — 88,9% (64) случаев, во 2 группе — 85,7% (24). Однако были установлены статистические различия по степени тяжести соединительнотканной дисплазии: у беременных 1 группы преобладала легкая степень, в то время как во 2 группе — умеренная (табл. 1). Сравнительный анализ распространенности других экстрагенитальных заболеваний — сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной, нервной систем, органов зрения и ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата — не показал статистически значимой разницы.

Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе имели 34,7% (25) женщин основной группы, что было в 3 раза чаще, чем в группе сравнения — 14,3% (4) ($OШ=3,19$, $95\% ДИ=0,1-10,2$, $p=0,043$). Частота женского бесплодия в 1 группе составила 12,5% (9) и была несколько выше, чем во 2 группе, где этот показатель составил 3,6% (1), но без достоверной разницы. Другие заболевания органов репродуктивной системы — миома матки, опухоль и опухолевидные образования яичников, эндометриоз, СПКЯ, гиперплазия эндометрия, по-

лип эндометрия, пороки развития матки, патология молочных желез — не имели статистических различий между группами по частоте и наблюдались не более, чем у 10% женщин.

Таблица 1
Оценка наличия и выраженности синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у обследованных беременных

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани	1 группа (n=72)	2 группа (n=28)	p
нСТД (всего)	88,9% (64)	85,7% (24)	0,661
нСТД легкой степени	69,4% (50)	46,4% (13)	0,032
нСТД умеренной степени	19,4% (14)	39,3% (11)	0,040

Отягощенный акушерский анамнез имели 62,5% (45) беременных 1 группы и 50% (14) женщин 2 группы. В 1 группе случаи ранних выкидышей были у 37,5% (27) женщин, во 2 группе — у 25% (7). Поздние выкидыши и привычный выкидыш несколько чаще наблюдались в анамнезе у беременных с ИЦН и нормоценозом влагалища. Преждевременные роды до настоящей беременности имели место у каждой пятой пациентки с ИЦН независимо от состояния биоценоза влагалища. Полученные различия, по данным акушерского анамнеза, не показали статистически значимой разницы (табл. 2).

Таблица 2
Невынашивание беременности в анамнезе у обследованных женщин

Невынашивание беременности	1 группа (n=72)	2 группа (n=28)	p
Ранний выкидыш	37,5% (27)	25% (7)	0,236
Поздний выкидыш	11,1% (8)	21,4% (6)	0,182
Привычный выкидыш	4,2% (3)	10,7% (3)	0,216
Преждевременные роды	29,8% (21)	21,4% (6)	0,434

Течение настоящей беременности осложнилось угрожающим выкидышем в 1 триместре у 48,6% (35) женщин 1 группы и 35,7% (10) — 2 группы. Другими наиболее частыми осложнениями беременности в обеих группах были хроническая плацентарная недостаточность (1 группа — 45,8%, 2 группа — 32,1%), анемия беременных (1 группа — 47,2%, 2 группа — 42,9%), гестационный сахарный диабет (1 группа — 18,1%, 2 группа — 32,1%). Реже встречались преэклампсия (1 группа — 4,2%, 2 группа — 10,7%), внутрипеченочный холестаз беременных (1 группа — 2,8%, 2 группа — 7,1%), гестационная артериальная гипертензия (1 группа — 1,4%, 2 группа — 0%, сенсебилизация по резус- или АВ0-системе (1 группа — 0%, 2 группа — 3,6%). Достоверных отличий между сравниваемыми группами по частоте вышеперечисленных осложнений беременности выявлено не было.

Острые респираторные инфекции во время беременности перенесли 23,6% (17) женщин 1 группы и 7,1% (2) беременных 2 группы. Инфекционные заболевания мочевыделительной системы в 1 группе составили 9,7% (7), во 2 группе — 10,7% (3).

Диагностика внутриматочной инфекции (субклинического хориоамнионита) во время беремен-

ности проводилась на основании 5-балльной шкалы критериев ВМИ Долгушиной В.Ф., Курносенко И.В., согласно которой учитывались следующие факторы: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, наличие цервицита, стойкая угроза прерывания беременности, эхографические признаки (аномальное количество околоплодных вод, структурные изменения в плаценте), нарушение маточно-плацентарного кровотока [31]. Диагноз устанавливался при сумме 4 и более баллов или 3 балла в сочетании с воспалительными изменениями в общем анализе крови, повышении уровня С-реактивного белка [31]. Внутриматочная инфекция (субклинический хориоамнионит) во время беременности у пациенток с ИЦН, ассоциированной с ЦВИ, наблюдалась в 4 раза чаще, составляя 55,6% (40) против 14,3% (4) в группе сравнения (ОР=3.9, 95% ДИ=1.5-9.9, $p<0,001$). Клинический хориоамнионит во время беременности диагностирован в 2,8% (2) случаев только у женщин 1 группы, что послужило поводом к досрочному родоразрешению ($p=0,373$).

Для коррекции ИЦН были использованы акушерский серкляж и пессарий, которые практически с одинаковой частотой применялись в обеих группах. Акушерский пессарий был установлен

у 58,3% (42) женщин 1 группы и 57,1% (16) беременных 2 группы. Серкляж проведен 26,4% (19) беременных с ИЦН, ассоциированной с ЦВИ, и 25% (7) женщин с ИЦН и нормоценозом. У 15,3% (11) пациенток 1 группы и 10,7% (3) 2 группы коррекция не проводилась из-за отсутствия технической возможности или наличия противопоказаний. Все женщины, вошедшие в исследование, получали микронизированный прогестерон 200 мг в сутки вагинально. Пациенткам 1 группы лечение цервиковагинальных инфекций проводилось с учетом формы инфекционного процесса (цервицит, вагинит, бактериальный вагиноз, дисбиоз влагалища) и этиологии инфекционного процесса влагалища и шейки матки.

При анализе исходов беременности установлено, что преждевременный разрыв плодных оболочек имели 41,7% (30) женщин 1 группы и 14,3% (4) 2 группы ($p=0,009$).

Преждевременные роды достоверно чаще были у женщин с ИЦН, ассоциированной с ЦВИ, составив 62,5% (45) в 1 группе и 28,6% (8) — во 2 группе (табл. 3). При этом экстремально ранние преждевременные роды произошли у 31,9% (23) пациенток только основной группы, в группе сравнения родов до 28 недель не было ($p<0,001$).

Таблица 3

Исходы беременности у обследованных женщин

Показатель		1 группа (n=72)	2 группа (n=28)	p
Срок родов	Me (lq...uq)	33 (26...38)	37 (36...39)	<0,001
	M±m	32,15±0,69	37±0,55	
Преждевременный разрыв плодных оболочек		41,7% (30)	14,3% (4)	0,009
Преждевременные роды (всего)		62,5% (45)	28,6% (8)	0,002
Экстремально ранние преждевременные роды (22–27 нед. 6 дн.)		31,9% (23)	0% (0)	<0,001
Ранние преждевременные роды (28–31 нед. 6 дней)		11,1% (8)	7,1% (2)	0,553
Преждевременные роды (32–33 нед. 6 дней)		12,5% (9)	3,6% (1)	0,181
Поздние преждевременные роды (34–36 нед. 6 дней)		6,9% (5)	17,9% (5)	0,102

Таблица 4

Частота и структура осложнений раннего неонатального периода

Показатель	1 группа (n=67)	2 группа (n=28)	p
РДСН	53,7% (36)	14,3% (4)	<0,001
Дыхательная недостаточность	50,7% (34)	14,3% (4)	0,001
Бронхолегочная дисплазия	16,4% (11)	3,6% (1)	0,086
Церебральная ишемия	47,8% (32)	25% (7)	0,04
Асфиксия	58,2% (39)	14,3% (4)	<0,001
ВУИ новорожденного	38,8% (26)	3,6% (1)	0,001
Сепсис	4,5% (3)	0% (0)	0,255
Желтуха	19,7% (13)	25% (7)	0,566
ВЖК	28,4% (19)	0% (0)	0,002
ЗВУР	9% (6)	14,3% (4)	0,44
Аспирация, задержка фетальной жидкости	4,5% (3)	3,6% (1)	0,841
Некротизирующий энтероколит	4,5% (3)	0% (0)	0,255
Гидроцефалия	1,5% (1)	0% (0)	0,516

Частота кесарева сечения достоверно не отличалась у пациенток обеих групп и составила 29,2% (21) и 28,6% (8) в 1 и 2 группах соответственно. Случаи перинатальной смертности наблюдались только в 1 группе, составив 97‰ (7). Неонатальная смертность также имела место только в основной группе — 119‰ (8).

У детей от женщин, имевших ИЦН в сочетании с ЦВИ, чаще возникали осложнения раннего неонатального периода, обусловленные прежде всего недоношенностью (табл. 4). Кроме этого, ВУИ у новорожденных диагностировалась в 10 раз чаще в 1 группе, достигая 38,8% (26) случаев, по сравнению со 2 группой, где ВУИ верифицирована только у 1 ребенка (ОР=10.87, 95% ДИ=1.55–76.22, $p<0,001$).

При морфологическом исследовании плацент 43,1% (31) женщин 1 группы и 39,3% (11) 2 группы имели признаки хронической плацентарной недостаточности. Однако субкомпенсированная плацентарная недостаточность значительно преобладала у пациенток основной группы — 23,6% (17) против 3,6% (1) в группе сравнения ($p=0,019$). Воспалительные изменения в плаценте выявлены у 81,9% (59) родивших из 1 группы, что было почти в 2 раза чаще по сравнению со 2 группой (ОР=1.9, 95% ДИ=1.23–2.97, $p<0,001$).

ДИСКУССИЯ

Истмико-цервикальная недостаточность ассоциирована с цервикагинальными инфекциями в 72% случаев, хотя данные зарубежных и отечественных авторов в этом отношении достаточно противоречивы [27, 29, 32, 33]. Кроме этого, установлено, что более 85% женщин с ИЦН имеют признаки наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что подтверждает литературные данные о роли нарушения синтеза коллагена в патогенезе ИЦН [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Принципиально новые результаты были получены в отношении степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани: в группе пациенток с ИЦН и цервикагинальными инфекциями преобладала легкая степень соединительнотканной дисплазии в отличие от беременных группы сравнения, где легкая и умеренная степень присутствовали практически в равном проценте случаев. Следовательно, можно предпо-

ложить, что у беременных основной группы нарушение синтеза коллагена может являться не единственным и даже не основным патогенетическим фактором формирования ИЦН. Самостоятельный вклад дисбиотических состояний и воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта в процесс преждевременного ремоделирования шейки матки подтверждает не только факт диагностики цервикагинальных инфекций в момент манифестации ИЦН, но и более высокая частота наличия воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе и внутриматочной инфекции во время настоящей беременности у пациенток с ИЦН и цервикагинальными инфекциями.

Частота преждевременных родов при ИЦН составила от 28,6% во 2 группе до 62,5% в 1 группе, что не противоречит исследованиям других авторов, при этом экстремально ранние преждевременные роды имели место только у женщин с цервикагинальными инфекциями [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Исследование показало, что неблагоприятные перинатальные исходы у беременных с ИЦН, ассоциированной с цервикагинальными инфекциями, связаны не только с недоношенностью, но и ВУИ новорожденного, которая наблюдалась у данной когорты пациенток в 10 раз чаще, чем у женщин с ИЦН и нормоценозом влагалища. При этом высокая частота ВУИ может быть следствием как восходящего инфицирования, так и персистирующей внутриматочной инфекции, о чем свидетельствует наличие воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе у 34,7% беременных 1 группы.

Проспективный характер исследования, однородность выборки и обследование пациенток именно в момент манифестации ИЦН позволяют делать выводы о роли инфекционного фактора в патогенезе ИЦН и влиянии его на исходы гестации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о влиянии цервикагинальных инфекций в развитии неблагоприятных перинатальных исходов при беременности, осложненной ИЦН, а именно — экстремально ранних преждевременных родов, ВУИ новорожденного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth / Ananth C.V [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 643–50. – Doi:10.1016/j.ajog.2006.05.022.
2. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid / Jung E. Y., Park K. H., Lee S. Y. [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2016. – Vol. 132 (2). – P. 165–169. – Doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.011.
3. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network / Mercer B. M., Goldenberg R. L., Moawad A. H. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 181. – P. 1216–21. – Doi: 10.1016/S0002-9378(99)70111-0.
4. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16–27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage / K. Sneider, O. B. Christiansen, I. B. Sundtoft, J. Langhoff-Roos // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2016. – Vol. 95 (12). – P. 1383–1390. – Doi:10.1111/aogs.13027.
5. Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study / K. Sneider, O. B. Christiansen, I. B. Sundtoft, J. Langhoff-Roos // *Arch Gynecol Obstet.* – 2017. – Vol. 295 (4). – P. 859–866. – Doi:10.1007/s00404-017-4315-y.
6. Role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence with/without preterm birth history / Wang S. W., Ma L. L., Huang S., [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2016. – Vol. 129 (22). – P. 2670–2675. – Doi:10.4103/0366-6999.193451.
7. Co-morbidity of cervical incompetence with polycystic ovarian syndrome (PCOS) negatively impacts prognosis: A retrospective analysis of 178 patients / Y. Wang, X. Gu, L. Tao, Y. Zhao // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 308. – Doi:10.1186/s12884-016-1094-6.
8. Захаренкова, Т. Н. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска внутриутробной инфекции / Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2019. – Т. 62, № 4. – С. 27–32. [Zakharenkova T. N. Ischemic-cervical insufficiency is a risk factor for intrauterine infection / T. N. Zakharenkova, YU. D. Kaplan // *Problems of health and ecology.* – 2019. – Vol. 19 (4). – P. 27–32 (In Russ.)]

9. Бабиц Т. Ю. Оценка состояния здоровья детей, рожденных у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и угрозой преждевременных родов в условиях перинатального центра Республики Крым / Т. Ю. Бабиц, Г. Ю. Бабиц, Е. В. Садовая // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 9-15. – Doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-9-14>. [Babich T. Y. Evaluation of the children health status, that born in women with cervical incompetence and the threat of preterm birth in the conditions of the Crimean republican perinatal center / T. Y. Babich, G. Y. Babich, E. V. Sadovaya // Health and education in millennium. – 2018. – Vol. 20 (2). – P. 9-15. (In Russ.)]
10. Кононенко, И. С. Полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ и матричной металлопротеиназы 9 как молекулярно-генетические предикторы формирования истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Вестник ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 50-58. – Doi: [10.22263/2312-4156.2020.3.50](https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.3.50). [Kononenko I. S. Genes polymorphisms of transforming growth factor $\beta 1$ and matrix metalloproteinase 9 as molecular and genetic predictors of isthmico-cervical insufficiency development in female patients with undifferentiated connective tissue dysplasia // Vestnik VSMU. – 2020. – Vol. 19 (3). – P. 50-58. (In Russ.)]
11. Dynamic collagen changes in cervix during the first trimester and decreased collagen content in cervical insufficiency / Gedikbasi A., Yücel B., Arslan O. [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 29 (18). – P. 2968-2972. – Doi: [10.3109/14767058.2015.1109623](https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1109623).
12. Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency / Oxlund B. S., Ortoft G., Bruel A. [et al.] // Reprod Biol Endocrinol. – 2010. – Vol. 8. – P. 92.
13. Cervical collagen is reduced in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency and a short cervix / Sundtoft I., Langhoff-Roos J., Sandager P., [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2017. – Vol. 96 (8). – P. 984-990. – Doi: [10.1111/aogs.13143](https://doi.org/10.1111/aogs.13143).
14. Polymorphisms in genes coding for cytokines, mannose-binding lectin, collagen metabolism and thrombophilia in women with cervical insufficiency / Sundtoft I., Uldbjerg N., Steffensen R. [et al.] // Gynecol Obstet Invest. – 2016. – Vol. 81 (1). – P. 15-22. – Doi: [10.1159/000381620](https://doi.org/10.1159/000381620).
15. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency / Warren J. E., Silver R. M., Dalton J. [et al.] // Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 110. – P. 619-624.
16. Collagen fiber orientation and dispersion in the upper cervix of non-pregnant and pregnant women / Yao W., Gan Y., Myers K. M. [et al.] // Plos one. – 2016. – Vol. 11 (11). – P. e0166709. – Doi: [10.1371/journal.pone.0166709](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166709).
17. A systematic evaluation of collagen cross-links in the human cervix / Zork N. M., Myers K. M., Yoshida K. [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol. 212 (3). – P. 321.e1-e8.
18. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency / Lee S. E., Romero R., Park C. W. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 198 (6). – P. 633.e1-8.
19. Истмико-цервикальная недостаточность : Клинические рекомендации. – Url: <https://spnavigator.ru/document/73757617-524d-439c-ac87-345768ebc151> (дата обращения: 18.11.2020).
20. Inflammation promotes a cytokine response and disrupts the cervical epithelial barrier: a possible mechanism of premature cervical remodeling and preterm birth / C. Nold, L. Anton, A. Brown, M. Elovitz // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 206 (3). – P. 208.e1-7. – Doi: [10.1016/j.ajog.2011.12.036](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.036).
21. Romero R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // Science. – 2014. – Vol. 345. – P. 760-5.
22. Prospective observational study of vaginal microbiota pre- and post-rescue cervical cerclage / Brown R. G., Chan D., Terzidou V. [et al.] // BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2019. – Vol. 126 (7). – P. 916-925. – Doi: [10.1111/1471-0528.15600](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15600).
23. Prediction of spontaneous preterm birth in women with cervical insufficiency: Comprehensive analysis of multiple proteins in amniotic fluid / Lee S. M., Park K. H., Jung E. Y. [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2016. – Vol. 42 (7). – P. 776-783. – Doi: [10.1111/jog.12976](https://doi.org/10.1111/jog.12976).
24. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance / Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28 (11). – P. 1343-1359. – Doi: [10.3109/14767058.2014.954243](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.954243).
25. Comparative analysis of midtrimester amniotic fluid cytokine levels to predict spontaneous very pre-term birth in patients with cervical insufficiency / Son G. H., You Y. A., Kwon E. J. [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2016. – Vol. 75 (2). – P. 155-161. – Doi: [10.1111/aji.12451](https://doi.org/10.1111/aji.12451).
26. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек / Ходжаева З. С., Гусейнова Г. Э., Муравьева В. В. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 66-74. <https://dx.doi.org/10.17069/2312-4156.2019.12.66-74>. [Characteristics of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes / Khodzhaeva Z. S., Guseynova G. E., Muravyeva V. V. [et al.] // Obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 12. – P. 66-74. (In Russ.)]
27. Каплан Ю. Д. Прогнозирование спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, корригированной пессарием / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 4 (62). – С. 43-48. [Kaplan YU. D. Prediction of spontaneous preterm birth in women with ischemic-cervical insufficiency corrected with the pessary / YU. D. Kaplan, T. N. Zakharenkova // Problemy zdorovya i ekologii. – 2019. – Vol. 62 (4). – P. 43-48.]
28. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов / Сергеева А. В., Каткова Н. Ю., Бодрикова О. И. [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57> [Clinical and microbiological characteristics of the state of vaginal biocenosis among patients with preterm labor / Sergeeva A. V., Katkova N. Yu., Bodrikova O. I. [et al.] // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 51-57 (In Russ.). – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57>.]
29. Черняева, В. И. Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности / В. И. Черняева, И. О. Неудяхина, Т. А. Заречнева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – № 2. – С. 70-74. [Chernyaeva V. I. Pregnancy course and birth outcomes in women with cervical insufficiency / V. I. Chernyaeva, I. O. Neudakhina, T. A. Zarechneva // Fundamental and clinical medicine. – 2016. – Vol. 2. – P. 70-74.]
30. Патент № 2558987 российская Федерация. Способ диагностики степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин репродуктивного возраста : 2014116029/14 : заявл. 21.04.2014 : опубл. 10.08.2015 / О. Н. Грачева ; заявитель ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2015. – 8 с.
31. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции / В. Ф. Долгушина, И. В. Курносенко, И. И. Долгушин, Ю. В. Лебедева // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 40-45. [Kliniko-immunologicheskie kriterii vnutrimatocnoy infekcii / V. F. Dolgushina, I. V. Kurnosenko, I. I. Dolgushin, Y. V. Lebedeva // Akusherstvo i ginekologiya. – 2017. – Vol. 1. – P. 40-45.]
32. Correlation between cervical infection and preterm labor / Mešić Đogić L., Lučić N., Mičić D. [et al.] // Med Glas (Zenica). – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 91-97. – Doi: [10.17392/886-16](https://doi.org/10.17392/886-16).

33. Перхулин, О. М. Микробиологическая характеристика дисбиоза влагалища у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и бесплодием в анамнезе // Вестник проблем биологии и медицины. – 2020. – № 2 (156). – С. 241-243. – Doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-241-243. [Perkhulyn O. M. Microbiological features of vaginal dysbiosis in the pregnant women with cervical insufficiency and infertility // Bulletin of problems in biology and medicine. – 2020. – Vol. 2 (156). – P. 241-243.]

Сведения об авторах

Долгушина Валентина Федоровна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0002-3929-7708
Email: dolgushinavf@yandex.ru

Алиханова Евгения Сергеевна
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0002-8814-1478
Email: alikhanova_evgeniia@mai.ru

Курносенко Илона Владимировна, д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0003-2309-2983
Email: kurnosenko.ilona@gmail.com

Надвикова Татьяна Владимировна, к.м.н.
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0003-1003-9681
Email: tanuanad@mai.ru

Information about the authors

Valentina F. Dolgushina, PhD, Professor
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0002-3929-7708
Email: dolgushinavf@yandex.ru

Evgeniia S. Alikhanova
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0002-8814-1478
Email: alikhanova_evgeniia@mai.ru

Ilona V. Kurnosenko, PhD, Associate Professor
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0003-2309-2983
Email: kurnosenko.ilona@gmail.com

Tatyana V. Nadvikova, PhD
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0003-1003-9681
Email: tanuanad@mai.ru

Оригинальная статья

@ Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Дектярев А.А., 2021

УДК: 618.2-079:575.224.23

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-30-35

ФЕТАЛЬНАЯ ФРАКЦИЯ FREE-DNA: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИЕ.В. Кудрявцева¹, В.В. Ковалев¹, А.А. Дектярев²¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация² ООО «Клинический институт репродуктивной медицины», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Обоснование. С 2011 года в мире с целью выявления беременных группы высокого риска по рождению ребенка с хромосомной анеупloidией (ХА) используется метод неинвазивного пренатального теста (НИПТ). Важным показателем результативности теста является фетальная фракция (ФФ), поскольку ее низкий уровень не позволяет выдать достоверный результат. **Цель исследования:** определение факторов, которые могут повлиять на уровень ФФ при проведении НИПТ. **Методы.** Проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. В исследование включено 288 пациенток, которым в 2015-2018 гг. после проведения стандартного комплекса пренатальной диагностики был проведен НИПТ (в 12-18 недель беременности). Мы оценивали корреляцию уровня ФФ с различными клинико-анамнестическими параметрами и с показателями биохимического скрининга 1 триместра (РАРР-А и β -ХГЧ). Проведено сравнение по уровню ФФ при беременности с благоприятным и неблагоприятным исходом. **Результаты.** Средний уровень ФФ у пациенток, где были выявлены ХА у плода составил 9,01 (5,4-11)%, при отсутствии ХА — 9,7 (6,5-11,95)%, различия статистически не значимы ($p=0,37$). У пациенток с физиологическим течением беременности этот показатель составил 10,07 (6,6-12,57)%, а у пациенток с осложненным течением беременности значительно ниже — 8,11 (5,35-11,29)% ($p=0,02$). Проанализировано наличие корреляции между уровнем ФФ и массой плода в доношенном сроке, статистически значимой корреляции выявлено не было ($r=0,13$). Существует статистически значимая обратная взаимосвязь между уровнем ФФ и возрастом беременной, весом и ИМТ пациентки, количеством беременностей в анамнезе, а также прямая связь между ФФ и уровнем β -ХГЧ (в МоМ). **Заключение.** ФФ — важный параметр НИПТ. Достаточный уровень ФФ не только свидетельствует о высокой достоверности результата, полученного при проведении НИПТ, но также повышает шансы на благоприятный исход беременности. На уровень ФФ может влиять ряд клинико-анамнестических характеристик пациентки (вес и индекс массы тела, возраст и акушерский анамнез). Исследования, направленные на определение уровня ФФ при различных физиологических и патологических состояниях при беременности, представляются перспективными для разработки новых моделей прогнозирования осложнений беременности.

Ключевые слова: НИПТ, пренатальная диагностика, хромосомные aberrации.

Цитирование: Кудрявцева, Е. В. Фетальная фракция free-DNA: клинико-диагностические параллели / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев, А. А. Дектярев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 30-35. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-30-35.

Cite as: Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Dektyarev A.A. Fetal fraction of free-DNA: clinical-diagnostic parallels / E. V. Kudryavtseva, V. V. Kovalev, A. A. Dektyarev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 30-35. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-30-35.

Рукопись поступила: 20.02.2021. Принята в печать: 20.02.2021

FETAL FRACTION OF FREE-DNA: CLINICAL-DIAGNOSTIC PARALLELS

E.V. Kudryavtseva¹, V.V. Kovalev¹, A.A. Dektyarev²¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation² Clinical Institute of Reproductive Medicine, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. Since 2011, a technology such as a non-invasive prenatal test (NIPT) has been used in the world in order to identify pregnant women at a high risk of giving birth to a child with chromosomal aneuploidy (CA). An important indicator of the test's effectiveness is the fetal fraction (FF), since its low level does not allow to give a reliable result to a patient. **Aims:** to determine the factors that can affect the level of FF during NIPT. **Materials and methods.** A retrospective comparative covenant study was carried out. The study included 288 patients who underwent NIPT in 2015-2018 after the standard complex of prenatal diagnosis (at 12-18 weeks of pregnancy). We assessed the correlation of the FF level with various clinical and anamnestic parameters and with indicators of biochemical screening for the first trimester (PAPP-A and β -ХГЧ). A comparison was made in terms of the FF level during pregnancy with a favorable and unfavorable outcome. **Results.** The average FF level in patients where CA was detected in the fetus was 9.01 (5.4-11)%, in the absence of CA — 9.7 (6.5-11.95)%, the differences are not statistically significant ($p = 0.37$). In patients with a physiological course of pregnancy, this indicator was 10.07 (6.6-12.57)%, and in patients with a complicated course of pregnancy, it was significantly lower — 8.11 (5.35-11.29)% ($p = 0.02$). We also analyzed the presence of a correlation between the level of FF and fetal weight at term, but no statistically significant correlation was found ($r=0.13$). There is a statistically significant inverse relationship between the FF level and the age of the pregnant woman, the patient's weight and body mass index, the number of pregnancies in the anamnesis, as well as a direct relationship between the FF and the β -hCG level (in MoM). **Conclusions.** FF is an important parameter of NIPT. A sufficient level of FF not only indicates a high reliability of the result obtained during NIPT, but also increases the chances of a favorable pregnancy outcome. The level of FF can be influenced by a number of clinical and anamnestic characteristics of the patient (weight and body mass index, age, obstetric history). Studies aimed at determining the level of FF in various physiological and pathological conditions during pregnancy seem promising and thanks to them, it is possible that new models for predicting pregnancy complications will subsequently be proposed.

Keywords: NIPT, prenatal diagnosis, chromosome aberrations.

ВВЕДЕНИЕ

С 2011 года в мире с целью выявления беременных группы высокого риска по рождению ребенка с хромосомной анеуплоидией используется такая технология, как неинвазивный пренатальный тест (НИПТ). С 2013 года данное исследование активно применяется в России. Термин «неинвазивный пренатальный тест» (НИПТ) подразумевает выделение фрагментов материнской и плацентарной ДНК (которую традиционно называют «фетальной» ДНК) из материнской плазмы с целью идентификации основных анеуплоидий плода (трисомий 13, 18 и 21 хромосом, моносомию X-хромосомы). НИПТ имеет ряд преимуществ перед стандартным пренатальным скринингом 1 триместра, которые уже неоднократно были описаны в российских и международных публикациях [1, 2, 3].

Доля плодовой ДНК от всей выделенной внеклеточной ДНК называется фетальной фракцией (ФФ) [4]. ФФ является важным показателем результативности теста, поскольку низкий ее уровень (ниже 4-5%) не позволяет выдать пациентке достоверный результат об уровне риска наличия хромосомной патологии плода [5, 6]. В России НИПТ часто используется в качестве теста 2 линии при определении высокого риска хромосомных аномалий у плода при проведении комплекса пренатальной диагностики 1 триместра [3]. В случае, если результат исследования оказывается не информативным, пациентке предлагают сделать НИПТ повторно. Если у плода действительно имеется хромосомная аномалия, подобные повторные

исследования откладывают принятие решения о необходимости проведения инвазивной пренатальной диагностики (ИПД). На наш взгляд, необходимо перед проведением НИПТ оценить, насколько вероятно при проведении теста обнаружение низкого уровня фетальной фракции. Если у пациентки выявлены факторы, которые могут этому способствовать, следует проинформировать ее, что НИПТ может оказаться не информативным и может потребоваться повторное исследование, которое также не гарантирует получение результата анализа.

Есть данные, что низкая ФФ чаще определяется у женщин с избыточной массой тела [1, 7]. Кроме того, имеются научные работы, в которых продемонстрировано, что уровень ФФ может снижаться при применении низкомолекулярных гепаринов (хотя можно предположить, что низкий уровень ФФ связан не с самими препаратами, а с теми показаниями, в связи с которыми они были назначены) [8-9]. Кроме того, уровень фетальной фракции ниже, если беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий [10]. В некоторых исследованиях показано, что более низкая ФФ определяется у женщин азиатской этнической принадлежности [10]. Эти особенности важно учитывать, так как снижение ФФ ассоциировано со снижением чувствительности и специфичности метода. При этом подобных исследований, проведенных для российской популяции, нет. С учетом того, что НИПТ внедряется в России все более активно, мы полагаем, что научный поиск в этом направлении необходим.

Проведены попытки использовать уровень ФФ и в качестве предиктора осложнений беременности. Низкое количество фетальной ДНК может быть показателем сниженного объема плацентарной массы, воспаления и эндотелиальной дисфункции. Есть данные, что низкая фетальная фракция увеличивает риск неблагоприятных исходов беременности, таких как невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода [10-13]. Хотя при оценке данного маркера необходимо учитывать и прочие факторы, которые могут привести к снижению ФФ — высокого ИМТ у матери, применение антикоагулянтов, беременность, наступившая в результате ВРТ, расовая принадлежность [9, 12, 14, 15].

Цель исследования: определение факторов, влияющих на уровень ФФ при проведении НИПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. В исследование включено 288 пациенток, которым в период с 2015 по 2018 год после проведения стандартного комплекса пренатальной диагностики был проведен НИПТ. Объектом исследования были амбулаторные медицинские карты пациенток. Исходы беременности выяснялись с помощью программы Astraia (www.astraia.ru) и автоматизированной информационной системы «Региональный акушерский мониторинг» (работа мониторинга беременных регламентирована соответствующим приказом МЗ СО № 534-п от 24.04.2013 г., <https://miacso.ru/informatsionnye-sistemy/as-monitoring-beremennyykh>).

Критерии включения в исследование: жительницы Свердловской области, которым при беременности был проведен НИПТ в сроке беременности 12-18 недель.

Критерии исключения из исследования: отсутствие сведений об исходе беременности у пациентки, отказ пациентки от участия в исследовании.

Исследование было проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии УГМУ и ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (г. Екатеринбург). НИПТ был проведен пациенткам в 2016-2018 годах. В 2019 году проводился сбор сведений об исходах беременности. Анализ полученных данных проведен в 2020 году¹.

Из 288 пациенток, включенных в исследование, у 34 (11,8%) методом неинвазивного пренатального тестирования (выделения фетальной ДНК) был определен высокий риск хромосомных анеуплоидий (ХА) у плода, они составили группу 1. Среди них в 28 случаях был определен высокий риск синдрома Дауна (трисомии 21), в 4 случаях — синдрома Эдвардса (трисомии 18), в 2 случаях — синдрома Тернера (моносомии X). У 254 был определен низкий риск, они были включены в группу 2. Группа 2, в свою очередь, была поделена на 2 подгруппы: подгруппа 2а — пациентки с физиологическим течением и благоприятным исходом беременности (N=203); подгруппа 2б — пациентки с осложненным течением и/или неблагоприятным исходом беременности (N=51). В нашем исследовании в подгруппу 2б были включены пациентки с преэклампсией, преждевременными родами, ЗВУР

и антенатальной гибелью плода, поскольку все эти патологические состояния патогенетически взаимосвязаны. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

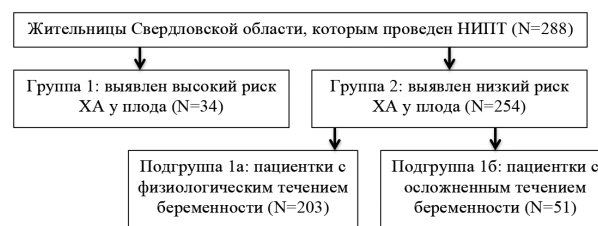


Рис. 1. Дизайн исследования

Для проведения НИПТ использовалась плазма крови беременной женщины. Взятие крови проводилось в пробирки со стабилизатором внеклеточной ДНК. Клинический материал доставлялся в лабораторию с соблюдением правил транспортировки. В лаборатории проводилось центрифугирование крови для получения плазмы, далее с целью выделения внеклеточной ДНК использовались специальные наборы, после чего проводилась амплификация с последующим секвенированием. В результате высокопроизводительного секвенирования (NGS) внеклеточной ДНК получали информацию о 5-10 млн фрагментов, каждый фрагмент анализировался на принадлежность к определенной хромосоме с помощью биоинформатического анализа и устанавливалось количество фрагментов внеклеточной ДНК. При трисомии одной из хромосом у плода наблюдали увеличение общего числа фрагментов данной хромосомы по сравнению с нормой. НИПТ был проведен пациенткам в сроке беременности 11-18 недель.

Были оценены: корреляция уровня ФФ с различными клинико-анамнестическими параметрами, такими как возраст беременной, паритет, антропометрические показатели, корреляция ФФ с показателями биохимического скрининга 1 триместра (РАРР-А и β -ХГЧ). Проведено сравнение по уровню ФФ при беременности с благоприятным и неблагоприятным исходом. При анализе исходов беременности учитывали следующие показатели: наличие у плода (ребенка) хромосомных анеуплоидий, срок родоразрешения, наличие осложнений в течение беременности.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом УГМУ (протокол № 2 от 28.02.2020).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel (США, 2016). Соответствие распределения совокупности количественных признаков закону нормального распределения проводилось с использованием критерия Шапиро-Уилкса.

При отклонении распределения признака от закона нормального распределения применяли непараметрические методы статистики, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Проверку гипотез о различиях двух исследуемых совокупностей проводили по статистическому критерию Манна-Уитни.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков проводили с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат (χ^2 Пирсона).

¹ Работа основана на результатах диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук Кудрявцевой Е.В. «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика».

Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным $p < 0,05$.

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Корреляционные связи количественных признаков оценивали с использованием коэффициента Пирсона (r) с оценкой уровня значимости с помощью таблиц «Критические значения корреляции r крит для уровня значимости α и степени свободы f ».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки группы 1 были направлены на ИПД. У двух пациенток произошел самопроизвольный выкидыш еще до проведения ИПД (у одной из них по результатам НИПТ был выявлен высокий риск трисомии 21, у другой — высокий риск трисомии 18). Две пациентки от проведения инвазивной диагностики отказались. У одной из них родился мальчик с трисомией 21 (синдромом Дауна), что соответствовало результатам, полученным при проведении НИПТ, у другой пациентки с помощью НИПТ был выявлен высокий риск синдрома Тернера, а в результате родился мальчик с мозаичным кариотипом 46,XY/45,X и с врожденным пороком развития: гипоспадией полового члена. 30 пациенток согласились на проведение ИПД (в 21 случае была проведена аспирация ворсин хориона, в 9 — кордоцентез). У всех пациенток, которым была проведена ИПД, наличие ХА у плода подтвердилось, ложноположительных результатов в этой группе не было. Средний уровень ФФ в группе 1 составил 9,01 (5,4–11)%.

Средний уровень ФФ в группе 2 составил 9,7 (6,5–11,95)%, что несколько выше, чем в группе 1, однако различия статистически не значимы ($p = 0,37$). При этом в подгруппе 2а у пациенток с физиологическим течением беременности этот показатель составил 10,07 (6,6–12,57)%, а в подгруппе 2б (пациентки с осложненным течением беременности) — 8,11 (5,35–11,29)%. Различия между подгруппами 2а и 2б статистически значимы ($p = 0,02$), у пациенток с последующим осложненным течением гестации уровень ФФ ниже (рис. 2).

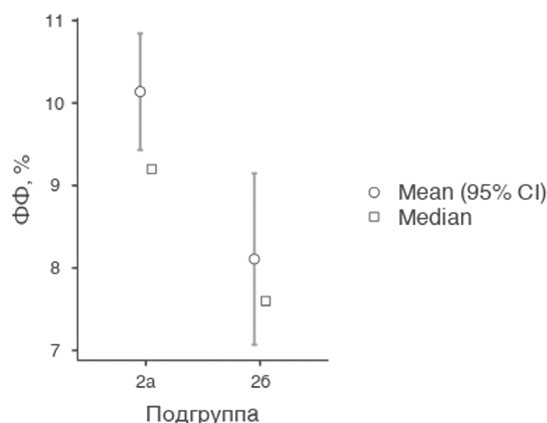


Рис. 2. Уровень ФФ у пациенток с физиологическим и осложненным течением гестации

Мы также проанализировали наличие корреляции между уровнем ФФ и массой плода в доношенном сроке, однако статистически значимой корреляции выявлено не было ($r = 0,13$).

Низкий уровень ФФ в некоторых случаях встречается и у пациенток, не имеющих осложне-

ний беременности или хромосомных аномалий у плода, на этот показатель может влиять и ряд других параметров. В подгруппе 2а мы проанализировали наличие и силу корреляционной связи между ФФ и рядом анамнестических показателей и биохимических данных стандартного пренатального скрининга (уровня РАРР-А и β -ХГЧ, МоМ). Результаты этого анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1
Зависимость уровня фетальной фракции от некоторых анамнестических, антропометрических и лабораторных показателей

Параметр	r	p	Сила и характер связи
Срок беременности	0,021	$>0,1$	отсутствует
Возраст беременной	-0,143	$<0,05$	слабая, обратная
Рост	-0,041	$>0,1$	отсутствует
Вес	-0,28	$<0,01$	слабая, обратная
ИМТ	-0,261	$<0,01$	слабая, обратная
Количество беременностей в анамнезе	-0,154	$<0,05$	слабая, обратная
Количество родов в анамнезе	-0,06	$>0,1$	отсутствует
РАРР-А, МоМ	0,051	$>0,1$	отсутствует
β -ХГЧ, МоМ	0,191	$<0,01$	слабая, прямая

Примечание: r — коэффициент корреляции Пирсона; p — уровень значимости корреляционной связи (связь статистически достоверна при $p < 0,05$).

Таким образом, существует статистически значимая взаимосвязь между уровнем фетальной фракции и возрастом беременной (чем старше женщина, тем ФФ ниже), весом и индексом массы тела (ИМТ) пациентки, количеством беременностей в анамнезе, а также уровнем β -ХГЧ (в МоМ), хотя считается, что в более позднем сроке беременности уровень ФФ в среднем выше [5, 10]. Также мы не выявили взаимосвязь между ФФ и количеством родов в анамнезе. С уровнем РАРР-А значимых корреляций не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В научной литературе неоднократно указывалось на тот факт, что уровень ФФ при наличии ХА у плода может быть снижен [16–17]. В нашем исследовании в группе 1 уровень ФФ действительно был несколько ниже, чем в группе 2, однако различия статистически не значимы. Возможно, статистически значимые различия могут быть получены при увеличении объема выборки (среди пациенток исследуемой группы было всего 34 пациентки, у которых НИПТ определил высокий риск ХА).

Вопросы взаимосвязи осложненного течения беременности и низкой ФФ в научной литературе противоречивы. Например, в статье Poop L.S. et al. (2013) указано, что изменения ФФ незначительны при осложненных беременностях [18]. В публикации Rolnik D.L. et al. (2018), напротив, указывается, что чем ниже уровень ФФ, тем выше уровень преэклампсии или задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) [11]. Патологические состояния преэклампсии, преждевременных родов, ЗВУР и антенатальной гибели плода относятся к группе «больших акушерских синдромов» и патогенетически взаимосвязаны [19–20], пациентки с подобными состояниями в нашем исследовании были включены в отдельную подгруппу.

Уровень ФФ в этой подгруппе был значительно ниже, чем у пациенток с физиологическим течением беременности. Возможно, низкий уровень ФФ при проведении НИПТ может быть предиктором осложненного течения гестации, но данный вопрос требует дальнейшего изучения.

При попытке использовать ФФ для оценки риска осложненного течения беременности нужно учитывать, что этот показатель может меняться в зависимости от возраста пациентки, порядкового номера беременности, и, наиболее существенно, от веса пациентки. Снижение уровня ФФ при избыточной массе тела беременной было отмечено ранее в ряде публикаций [1, 7, 8, 16], и мы в своем исследовании подтвердили данную закономерность.

Если НИПТ проводится после пренатального скрининга 1 триместра, следует иметь в виду корреляцию между уровнем β -ХГЧ, Мом и ФФ, %. Поскольку имеется прямая взаимосвязь между этими показателями, низкий уровень ХГЧ повышает риск нерезультативного НИПТ из-за низкого уровня ФФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фетальная фракция — важный параметр НИПТ. Достаточный уровень ФФ не только свидетельствует о высокой достоверности результата, полученного при проведении НИПТ, но также повышает шансы на благоприятный исход беременности. При этом на уровень ФФ может влиять ряд клинико-анамнестических характеристик пациентки, такие как вес и ИМТ, возраст беременной и акушерский анамнез. Исследования, направленные на определение уровня ФФ при различных физиологических и патологических состояниях при беременности, представляются перспективными, и благодаря им, возможно, впоследствии будут предложены новые модели прогнозирования осложнений беременности.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность отделению пренатальной диагностики КДЦ «ОЗМР»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Verma, I. C. ACMG 2016 Update on Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidy: Implications for India / I. C. Verma, R. Dua-Puri, S. J. Bijarnia-Mahay // *Fetal Med.* – 2017. – Vol. 4. – P. 1-6. – Doi: 10.1007/s40556-017-0116-4.
2. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges / Allyse M., Minear M.A., Berson E. [et al.] // *Int J Womens Health.* – 2015. – Vol. 16 (7). – P. 113-26. – Doi: 10.2147/IJWH.S67124.
3. Неинвазивный пренатальный тест в России: популяционное исследование / Кудрявцева Е. В., Канивец И. В., Киевская Ю. К. [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – № 12. – С. 30-5. – Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.30-35>.
4. Taglauer, E. S. Review: cell-free fetal DNA in the maternal circulation as an indication of placental health and disease / E. S. Taglauer, L. Wilkins-Haug, D. W. Bianchi // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35. – P. S64-8. – Doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.014.
5. Новые подходы к проведению пренатального скрининга хромосомной патологии: ДНК-скрининг по крови матери / Сухих Г. Т., Трофимов Д. Ю., Барков И. Ю. [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – № 8. – С. 72-78. – Doi: 10.18565/aig.2016.8.72-78.
6. Norton, M. E. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy / M. E. Norton, R. J. Wapner // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373 (26). – P. 2582. – Doi: 10.1056/NEJMc1509344.
7. Sequencing of short cfDNA fragments in NIPT improves fetal fraction with higher maternal BMI and early gestational age / Qiao L., Zhang Q., Liang Y. et al. // *Am J Transl Res.* – 2019. – Vol. 11 (7). – P. 4450-4459.
8. Dabi, Y. Low-molecular-weight heparin associated with reduced fetal fraction and subsequent false-negative cell-free DNA test result for trisomy 21 / Y. Dabi, J. M. Costa, A. Benachi // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 278.
9. The association between anticoagulation therapy, maternal characteristics, and a failed cfDNA test due to a low fetal fraction / W. Burn, N. Koelper, A. Barberio [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2017. – Vol. 37, № 11. – P. 1125-1129.
10. Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions / Lee T. J., Rolnik D. L., Menezes M. A. [et al.] // *Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 33 (4). – P. 572-578. – Doi: 10.1093/humrep/dey033.
11. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first trimester markers for preeclampsia / Rolnik D. L., da Silva Costa F., Lee T. J. [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 31 (8). – P. 12-27. – Doi: <https://doi.org/10.1002/uog.18993>.
12. Adverse perinatal outcomes are more frequent in pregnancies with a low fetal fraction result on noninvasive prenatal testing / Krishna I., Badell M., Loucks T. L. [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2016. – Vol. 36 (3). – P. 210-5. – Doi: 10.1002/pd.4779.
13. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy / Suzumori N., Sekizawa A., Ebara T. [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 224. – P. 165-169. – Doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.048.
14. Trisomy 13 and the risk of gestational hypertensive disorders: a population-based study / Datters-Katz S. K., Humphrey W. M., Senz K. L. [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31 (15). – P. 1951-1955. – Doi: 10.1080/14767058.2017.1332037.
15. Kinnings, S. L. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing / S. L. Kinnings, J. A. Geis, E. Almasri // *Prenat Diagn.* – 2015. – Vol. 35 (8). – P. 816-822. – Doi: <https://doi.org/10.1002/pd.4625>.
16. ACOG committee opinion № 640 : Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. – 2015. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287791>.
17. The clinical utility of DNA-based screening for fetal aneuploidy by primary obstetrical care providers in the general pregnancy population / Palomaki G. E., Kloza E. M., O'Brien B. M. [et al.] // *Genetics in Medicine.* – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 778-86. – Doi: 10.1038/gim.2016.194.
18. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes / Poon L. C., Musci T., Song K. [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2013. – Vol. 33 (4). – P. 215-23. – Doi: 10.1159/000346806.
19. Di Renzo, G. C. The great obstetrical syndromes // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22 (8). – P. 633-5. – Doi: 10.1080/14767050902866804.
20. Romero, R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996 // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22 (8). – P. 636-9. – Doi: 10.1080/14767050902784171.

Сведения об авторах

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Дектярев Андрей Александрович;
ООО «Клинический институт репродуктивной
медицины», г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-1124-1160;
Email: mygamesfirst@gmail.com

Information about the authors

Elena V. Kudryavtseva, PhD, associate professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Andrew A. Dektyarev
Clinical Institute of Reproductive Medicine,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-1124-1160;
Email: mygamesfirst@gmail.com

Оригинальная статья
@ Степин А.В., 2021
УДК: 616.12-089-022
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-36-43

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ

А.В. Степин

ГБУЗ Свердловской области «Научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи «Уральский Институт Кардиологии», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Актуальность. Инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства (ИОХВ) представляют собой существенную проблему в клиническом, социальном и экономическом аспекте, что обуславливает необходимость идентификации предпочтительных процедур для успешной профилактики последних после операций на открытом сердце. **Цель:** определение риска развития инфекционных осложнений области хирургического вмешательства при выполнении операций с искусственным кровообращением, использовании двух внутренних грудных артерий и сочетанных вмешательствах у кардиохирургических пациентов. **Материалы и методы.** Ретроспективное обсервационное исследование с 2010 по 2019 г. в кардиохирургическом отделении ГБУЗ СО «Уральский Институт Кардиологии», где было последовательно выполнено 4993 операций на открытом сердце. Случаи возникновения инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) регистрировали в сроки до 90 дней после операции. Выполнен анализ влияния ряда интраоперационных факторов (искусственного кровообращения, использования двух внутренних грудных артерий, одновременного выполнения нескольких процедур) на возникновение ИОХВ. **Результаты.** За период с 2010 по 2019 г. включительно у 220 пациентов, оперированных на открытом сердце, диагностированы ИОХВ, что составило 4,5%. Структура ИОХВ включает 42 (0,9%) случая глубокого инфицирования и 178 (3,6%) случаев поверхностного инфицирования. Основным микроорганизмом, изолируемым у кардиохирургических пациентов при развитии ИОХВ, является *Staphylococcus epidermidis* (56,4%). Реваскуляризация миокарда увеличивает риск возникновения ИОХВ в три раза по сравнению с операциями, не включающими коронарное шунтирование (OR 3,086169; 95% CI 1,281 – 7,437), при этом сложность операции (сочетанные вмешательства против изолированных) достоверно не увеличивает риски (OR 0,972283; 95% CI: 0,696 – 1,359). Инцидентность ИОХВ в группе пациентов с использованием двух внутренних грудных артерий (ВГА) in situ (перекрестно) составила 8,8%, увеличивая риск в 2,1 раза по сравнению с использованием одной ВГА (OR 2,167983, 95% CI 1,463 – 3,212; p = 0,000057). Использование искусственного кровообращения достоверно увеличивает риск ИОХВ по сравнению с операциями на работающем сердце (OR 1,523890, 95% CI 1,149 – 2,022, p = 0,001742). **Заключение.** Искусственное кровообращение увеличивает риск инфицирования ран после операций на открытом сердце, также как билатеральное маммарокоронарное шунтирование с использованием двух ВГА in situ. Выполнение сочетанных процедур не влияет на частоту ИОХВ. Стратегия комбинированного шунтирования на работающем сердце может уменьшить частоту инфекционных осложнений в кардиохирургии.

Ключевые слова: инфекция области хирургического вмешательства, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, сочетанные процедуры, кардиохирургия, внутренняя грудная артерия, патогены.

Цитирование: Степин, А. В. Влияние некоторых интраоперационных факторов на возникновение инфекционных осложнений в кардиохирургии // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, №1. – С. 36-43. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-36-43.

Cite as: Stepin, A. V. Impact of some intraoperative factors on wound infection in cardiac surgery // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 36-43. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-36-43.

Рукопись поступила: 16.02.2021. Принята в печать: 09.04.2021

IMPACT OF SOME INTRAOPERATIVE FACTORS ON WOUND INFECTION IN CARDIAC SURGERY

A.V. Stepin

Ural Institute of Cardiology, Ekaterinburg, Russian Federation

Relevanc. Surgical Site Infection (SSI) after open heart surgery is a significant problem in clinical, social, and economic aspect which causes the need to identification of the preferred procedures for successful prevention of the SSI. **Objectives.** To determine risk of the SSI in cardiac surgery depending on complexity of intervention, using of cardiopulmonary bypass (CPB) and use of both internal mammary arteries (IMA). **Methods.** Prospective observations study from 2010 to 2019 in cardiac surgery department of the Ural Institute of Cardiology, where in total 4993 open heart surgery procedures were consecutively performed. All SSI cases were recorded up to 90 days after surgery. The analysis was performed to identify risk of cardiopulmonary bypass (CPB), bilateral IMA grafting and combined procedures on the risk of the postoperative wound infection. **Results.** During the investigation period, total 220 cases of the SSI (4,5%) have been registered of the 4993 patients undergoing open heart surgery. It included 42 cases of deep sternal infection (0,9%) and 178 cases of superficial infection (3,6%). The main pathogen identified was Staphylococcus epidermidis (56,4%). During the hospital period, 151 cases (66,5%) of SSI have been detected, with the median time to detection of the complication 6 days. The relative mortality risk in deep sternal infection group was 4,4 times higher than in the group without SSI (HR 4,6, 95 % CI 1,5-13,9, p=0,003624). CABG increases the relative risk of SSI in compare with non-CABG procedures (OR 3,086169; 95%CI 1,281 – 7,437), while the complexity of the operation (combined versus isolated interventions) does not significantly increase the risk (OR 0.972283; 95% CI: 0.696 - 1.359). The incidence of SSI in the group of in situ BIMA grafting was 8.8%, significantly increasing the likelihood of the SSI in compare to those with SIMA (OR 2.167983, 95% CI 1.463 - 3.212; p = 0,000057). CPB significantly increases the risk of postoperative wound infections (OR 1.523890, 95% CI 1.149 - 2.022, p = 0.001742). **Conclusions.** Refusal of cardiopulmonary bypass, simultaneous procedures and bilateral coronary artery bypass does not allow completely to avoid postoperative wound infections. Nevertheless, the technical features of the preparations and use of grafts, including skeletonization, prevention of coagulation and the preference for sequential composite CABG, can reduce the risk associated with the type of the open heart surgery.

Keywords: surgical site infection, coronary artery bypass grafting, artificial circulation, combined procedures, cardiac surgery, internal thoracic artery, pathogens.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения, сопровождающие кардиохирургические вмешательства, существенно увеличивают смертность, риск осложнений и стоимость лечения. Инфицирование области операционного вмешательства (ИОХВ) в этой области медицины может потребовать продленного лечения антибактериальными препаратами, повторных вмешательств или того и другого [1-6].

Традиционно факторы риска внутрибольничных инфекций (ВБИ) в кардиохирургии подразделяются на популяционные, или связанные с пациентом, и процедуральные, или ассоциированные с особенностями хирургического вмешательства [1, 6, 7, 8]. К популяционным факторам риска относят ожирение, сахарный диабет, пожилой возраст, хронические обструктивные заболевания легких, сердечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, периферический атеросклероз и некоторые другие [5, 9, 10].

Блок процедуральных факторов связан со сложностью кардиохирургических операций, необходимостью использования искусственного кровообращения (ИК) и внутренних грудных артерий (ВГА) [9, 11, 12, 13].

Безопасность использования ВГА для реваскуляризации миокарда имеет исключительную важность из-за высокой клинической эффективности таких операций, достоверно улучшающих выживаемость пациентов в отдаленном периоде и снижающей потребность в повторных госпитализациях [14, 15].

При этом данные о высоком риске развития ВГА-ассоциированного медиастинита остаются противоречивыми: возможно, такие операции лишь усиливают влияние популяционных переменных, таких как сахарный диабет, ожирение и ХОБЛ [15].

Значение процедуральных факторов развития ИОХВ сложно переоценить в контексте выбора стратегии и тактики лечения кардиологических пациентов, особенно на фоне развития альтернативных подходов как интервенционных, так и хирургических.

Цель — определить риск развития инфекционных осложнений области хирургического вмешательства при выполнении операций с искусственным кровообращением, использованием двух внутренних грудных артерий (ВГА) и сочетанных вмешательств у кардиохирургических пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено ретроспективное описательное сплошное исследование за период с 2010 по 2019 гг., предметом которого явилась заболеваемость ИОХВ после операций на открытом сердце. Выполнен анализ влияния ряда интраоперационных факторов (ИК, использования двух ВГА, одновременного выполнения нескольких процедур) на возникновение ИОХВ. Базой исследования служил

ГБУЗ СО «Уральский Институт Кардиологии», г. Екатеринбург.

Для определения заболеваемости ИОХВ был использован метод эпидемиологического наблюдения:

- систематический сбор информации согласно специально разработанной программе возникновения госпитальных инфекций и факторов, влияющих на это;

- анализ и сопоставление полученных данных;
- обеспечение информацией медицинского персонала для решения вопросов о мерах улучшения качества медицинской помощи.

Случаи возникновения ИОХВ в сроки до 90 дней после вмешательства регистрировали на основании рекомендаций ВОЗ согласно существующему протоколу с обязательным присвоением эпидемиологических номеров и проспективно аккумулировали в специально созданной базе данных, анализируемой ежегодно. Информация о состоянии послеоперационной раны в отдаленном периоде после выписки из стационара была получена у 89% пациентов.

Для регистрации ИОХВ использованы критерии стандартного определения случаев на основании международных и национальных рекомендаций.

Согласно этим критериям, выделяли поверхностные формы с вовлечением только кожи и подкожной клетчатки, и глубокие, с вовлечением мышц, фасций, подлежащих полостей и органов [4, 23, 24]. Все зарегистрированные случаи ИОХВ в обязательном порядке повторно проверяли на предмет соответствия критериям стандартного определения случаев [24].

Исследуемая популяция

За период с 2010 по 2019 гг. в кардиохирургическом отделении ГБУЗ СО «Уральский Институт Кардиологии» г. Екатеринбург было последовательно выполнено 4 993 операции на открытом сердце у взрослых пациентов. Послеоперационная летальность на госпитальном этапе составила 1,6%, таким образом, в исследование было включено 4 913 пациента (табл. 1).

В условиях искусственного кровообращения было оперировано 2972 (60,5%) пациента. Оперативное лечение включало в себя две и более кардиохирургические процедуры у 914 (18,6%) пациентов, при этом коронарная реваскуляризация выполнена у 93,3% всех пациентов.

Таблица 1
Периоперационные характеристики пациентов

Переменная	абс. показатель	% к итогу
Количество операций всего	4993	
Госпитальная летальность	80	1,6%
Включено в исследование	4913	
Возраст (средняя + стандартное отклонение, ранги)	63,4+8,1, (23 – 88)	
Возраст старше 75 лет	703	14,3%
Мужчины	3518	71,6%
Женщины	1395	28,4%
Неотложность вмешательства		
Плановые	3970	80,8%
Ургентные	766	15,6%

Неотложные	103	2,1%
Экстренные	74	1,5%
Факторы риска		
Сахарный диабет	1587	32,3%
Хроническая обструктивная болезнь легких	678	13,8%
Ожирение (ИМТ>28)	1518	30,9%
Периферический атеросклероз	1213	24,7%
Хроническая болезнь почек (СКФ 55-85)	3169	64,5%
Хроническая сердечная недостаточность (NYHA > III ф.кл.)	2113	43%
Euroscore II (средняя + стандартное отклонение, ранги)	1,4+0,8%, (0,5% - 48,3%)	
Балл ASA (средняя + стандартное отклонение, ранги)	2,6 +0,9, (1 - 5)	
Тип операции		
В условиях искусственного кровообращения	2972	60,5%
На работающем сердце	1941	39,5%
Симультантность		
Изолированные вмешательства	3999	81,4%
Изолированное КШ	3795	77,2%
Другие изолированные операции	204	4,2%
Сочетанные вмешательства	914	
2 процедуры	525	
3+ процедуры	389	
Объем операции		
С использованием коронарной реваскуляризации	4584	93,3%
Без коронарной реваскуляризации	329	6,7%
Использование внутренней грудной артерии (ВГА)		
ВГА не использована	378	7,7%
1 ВГА	3661	74,5%
2 ВГА	874	17,8%
2 ВГА с формированием Т-графта	568	11,60%
2 ВГА in situ перекрестно	306	6,20%
Тип раны		
Чистая	4873	99,2%
Частично контаминированная	40	0,8%

Примечание: ИМТ — индекс массы тела. СКФ — скорость клубочковой фильтрации. NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по New York Heart Association. EuroScore II — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation — шкала оценки ожидаемой летальности в кардиохирургии. ASA — оценка физического состояния хирургического пациента согласно American society of Anesthesiology. ВГА — внутренняя грудная артерия, КШ — коронарное шунтирование.

Внутренняя грудная артерия (ВГА) не была использована у 7,7% больных, у 17,8% пациентов выполнено билатеральное маммарокоронарное шунтирование, у 11,6% — комбинированное шунтирование с формированием типичного т-графта, у 6,2% — перекрестное шунтирование in situ. Большинство пациентов (74,5%) получили левую ВГА in situ в качестве аутоартериального трансплантата.

Степень интраоперационной контаминации ран оценивалась на основании международных и национальных рекомендаций [16, 23, 25-28]. У подавляющего большинства оперированных (99,2%) тип раны был оценен как класс I (чистая), у остальных — как класс II (условно-чистая, чисто-контаминированная).

Протокол антибиотикопрофилактики

Антибиотикопрофилактика выполнялась в соответствии со стандартом у взрослых кардиохирургических пациентов для чистых и условно чистых ран [16, 23, 24]:

1. В качестве базовой схемы использовались цефалоспорины II поколения — цефутоксим 1,5 г в/в за 30 минут до вмешательства, затем каждые 8 час после операции в течение 48 часов.

2. При высоком риске ИОХВ, либо доказанной аллергии на β -лактамы, в качестве альтернативной схемы использовались гликопептиды:

– ванкомицин в дозе 1,0г в/в капельно не менее чем за 60 минут до вмешательства, затем каждые 12 часов в течение 48 часов, или

– тейкоплагин 400мг в/в капельно не менее чем за 60 минут до вмешательства, затем каждые 12 часов в течение 48 часов.

Антибиотикопрофилактика признана своевременной и адекватной протоколу в 98,5% случаев, основные нарушения связаны с выполнением экстренных процедур и невозможностью своевременного назначения антибиотика.

Оперативная техника

Доступ

Всем пациентам выполняли срединную стернотомию. Большую подкожную вену голени выделяли по стандартной методике без использования коагуляции.

Техника вмешательства с искусственным кровообращением

ИК проводили в условиях нормотермии методом непальсирующего потока. Защиту миокарда осуществляли путем дробной подачи холодного кровяного кардиopleгического раствора.

Техника вмешательства на работающем сердце

Стабилизации миокарда достигали при помощи устройств вакуумного типа, глубокий шов на задней поверхности перикарда и стабилизатор верхушки вакуумного типа.

Техника артериальной реваскуляризации

Внутренние грудные артерии выделяли экстраплеврально методом скелетирования [32, 96]. Левую ВГА перемещали в полость перикарда по ходу безымянной вены через купол левого легкого. В случае использования *in situ* правую ВГА перемещали в полость перикарда перекрестно через восходящую аорту. В случае комбинированного шунтирования правую внутреннюю грудную артерию выделяли от дистальной бифуркации свободным графтом. Т-графт формировался типичный, 90 градусов, на уровне клапана легочной артерии.

Наблюдение и диагноз

Средний послеоперационный койко-день составил $8,9 \pm 0,5$ суток. Наблюдение за послеоперационной раной лечащие врачи и оперирующие

хирурги осуществляли ежедневно в течение всего госпитального периода в отделении кардиохирургии ГБУЗ СО «Уральский Институт Кардиологии», в дальнейшем — штатные хирурги реабилитационных центров и хирурги по месту жительства.

Диагноз ИОХВ ставили на основании:

1) симптомов локального воспаления (гиперемия, болезненность, экссудативное отделяемое, припухлость);

2) лихорадки;

3) выделения позитивной бактериологической культуры;

4) диагностики кожного свища и определения дегисценции грудины, подтвержденной данными компьютерной томографии;

5) наличия соответствующих лабораторных признаков (лейкоцитоз, значимое увеличение с-реактивного пептида и прокальцитонина), зафиксированных в истории болезни пациента кардиохирургического стационара.

Бактериологические исследования

Микробиологическое тестирование выполнялось независимой лабораторией, сертифицированной для проведения культуральной диагностики с использованием системы BACTEC. Бактериологическое исследование проводили с применением жидких питательных сред для культивирования с последующей радиометрической (BACTEC 460), колориметрической (Mb-Bact, Bac-tALERT) и люминесцентной детекцией роста (BACTEC MGIT 960).

Протокол забора биологического материала включал в себя обязательный трехкратный посев из раны, осуществляемый в разные даты, и трехкратный забор крови для получения гемокультуры. Культура считалась подтвержденной при получении одинаковых изолятов из двух биологических проб (положительная культура раневого отделяемого полученная двукратно в разные даты и/или подтвержденная гемокультурой). Данные бактериологического исследования аккумулировали для всех пациентов с подтвержденным диагнозом послеоперационных ИОХВ за период с 2010 по 2019 гг. Возбудители были выявлены в 62 случаях (у 28,2% пациентов с ИОХВ, в 61,9% при развитии глубоких форм).

Статистический анализ

Для описания непрерывных показателей использованы средние значения и стандартные отклонения. Дискретные показатели представлены в абсолютных цифрах и процентах к итогу. Распространенность ИОХВ представлена в количестве случаев на 100 процедур. Относительный риск развития события между двумя группами представлен с использованием 95% доверительного интервала (OR; 95%CI; p).

Для определения степени значимости переменной в отношении непрерывных показателей использовался Манн-Уитни U-тест (z, p), для дискретных показателей — критерий Х², во всех случаях с поправкой Йейтса. В случаях, когда применение таблиц сопряженности не было возможным (ожидаемое значение хотя бы в одной из клеток таблиц сопряженности меньше 5), использован точный критерий Фишера. Достоверными считались различия при $p < 0,05$ [28, 74]. Корреляционный анализ для двух рядов переменных (простая линейная регрессия) выполнен с использованием критерия Пирсона. Результаты представлен в виде коэффициента корреляции (r) и коэффициента де-

терминации (r2). Все данные проанализированы с использованием программы Exel для Microsoft (2018) и онлайн калькулятора sociostatistic (доступен на <https://www.socscistatistics.com>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность глубоких и поверхностных форм ИОХВ

Распространенность ИОХВ в популяции 4913 кардиохирургических пациентов за период с 2010 по 2019 годы составила в среднем 4,5% (от 2% до 7,5%). На госпитальном этапе был выявлен 151 случай ИОХВ (68,6%), 69 пациентов (31,4%) были выписаны из кардиохирургического стационара без признаков инфицирования послеоперационной раны, диагноз был установлен в отдаленные сроки реабилитации. Инцидентность ИОХВ на госпитальном этапе составила в среднем 3,1%, (от 1,7% до 5%). Согласно полученным данным, глубокие формы ИОХВ встречались в 4 раза реже, чем поверхностные, их распространенность за 10 лет наблюдения составила 0,9% или 42 случая; вариабельность показателя была высокой в интервале от 0,3% до 3,5%. Подавляющее большинство выявленных случаев ИОХВ — 178 (78,2%) — относилось к поверхностным формам. При этом лишь небольшое количество таких осложнений (0,1%) были выявлены в области забора аутовенозных трансплантатов (табл. 2).

Патогены

Основные патогены, выявленные при бактериологическом исследовании у пациентов с ИОХВ, представлены стафилококками (69,4% случаев). Среди них коагулаза-негативные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*) были выявлены в 56,5% случаев (35 культур), *Staphylococcus aureus* — в 12,9% (8 культур).

Грамотрицательные микроорганизмы были выявлены в 16 случаях (26% всех изолятов), все представители семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli* — 8 изолятов, *Enterobacter* spp. — пять изолятов, *Klebsiella pneumoniae* — три изолята). Грибы рода *Candida albicans* выявлены в 4,5% изолятов (три культуры). В 5 случаях (8%) у пациентов было выявлено два и более возбудителя.

Антибиотикорезистентная флора выявлена в 34% случаев (21 культура). Из них метициллин-резистентных стафилококков выделено 13 культур, все MRSE, резистентные к пенициллинам и цефалоспорином 1-3 поколений, чувствительные к цефтаролину, даптомицину, ванкомицину, линезолиду. Резистентные грамотрицательные микроорганизмы, продуценты β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), в шести случаях представлены *Escherichia coli*, в двух случаях — *Enterobacter* spp. Все продуценты БЛРС были чувствительны к имепенему, тигециклину, цефтазидим-авибактаму, резистентны к пенициллинам и цефалоспорином 1-3 поколений. Для большинства грамотрицательных микроорганизмов, продуцентов БЛРС, также отмечена сниженная чувствительность к фторхинолонам (табл. 3).

Таблица 2

Распространенность ИОХВ за период с 2010 по 2019 гг.

Операции		Годы										
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	всего
Количество операций		85	120	350	540	552	668	606	645	697	650	4913
глубоких форм	абс	3	3	1	5	5	7	6	3	7	2	42
	%	3,5%	2,5%	0,3%	0,9%	0,9%	1,0%	1,0%	0,5%	1,0%	0,3%	0,9%
поверхностных форм	абс		6	6	13	17	26	22	27	35	20	172
	%	0,0%	5,0%	1,7%	2,4%	3,1%	3,9%	3,6%	4,2%	5,0%	3,1%	3,5%
периферический доступ*	абс					1		2		3		6
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,3%	0,0%	0,4%	0,0%	0,1%
госпитальных форм	абс	3	6	6	13	15	22	20	20	29	17	151
	%	3,5%	5,0%	1,7%	2,4%	2,7%	3,3%	3,3%	3,1%	4,2%	2,6%	3,1%
после выписки	абс	0	3	1	5	8	11	10	10	16	5	69
	%	0,0%	2,5%	0,3%	0,9%	1,4%	1,6%	1,7%	1,6%	2,3%	0,8%	1,4%
Всего	абс	3	9	7	18	23	33	30	30	45	22	220
	%	3,5%	7,5%	2,0%	3,3%	4,2%	4,9%	5,0%	4,7%	6,5%	3,4%	4,5%

Примечание: ИОХВ — инфекция области хирургического вмешательства; * — доступ для выделения аутовенозного трансплантата, нижняя конечность.

Роль интраоперационных факторов при развитии ИОХВ

При анализе выявлено, что одновременное выполнение нескольких процедур (сочетанные вмешательства против изолированных) достоверно не влияет на развитие ИОХВ (OR 0,972283; 95% CI: 0,696 – 1,359) (табл. 4). Анализ продемонстрировал, что выполнение коронарного шунтирования увеличивает риск возникновения ИОХВ в три раза по сравнению с операциями без реваскуляризации миокарда (OR 3,086169; 95%CI 1,281 – 7,437).

При проведении 4913 кардиохирургических вмешательств ВГА была использована у 92,3% пациентов, три четверти которых получили только одну (чаще всего левую) ВГА (1ВГА) в качестве аутоартериального трансплантата. Забор 1ВГА существенно не увеличивает риск ИОХВ в сравнении с пациентами, у которых ВГА использована не была (OR 1,040020; 95%CI 0,628 – 1,723). По нашим данным, частота инфекционных осложнений у пациентов без использования ВГА даже незначимо выше (4,1% против 4,2%; $p=0,98735$).

Исследование группы пациентов, у которых реваскуляризация была выполнена с использованием двух ВГА (2ВГА), продемонстрировал достоверное увеличение риска развития ИОХВ по сравнению с группой пациентов с 1ВГА (OR 1,546197; 95%CI 1,145 – 2,088; $p=0,002226$). При этом существует зависимость между типом билатерального маммарокоронарного шунтирования и частотой ИОХВ: инцидентность инфицирования в группе пациентов, где 2ВГА были использованы *in situ* (перекрестно) составила 8,8%, увеличивая соответствующий

риск в 2,1 раза по сравнению с 1ВГА (OR 2,167983, 95%CI 1,463 – 3,212; $p=0,000057$). При исключении этой группы, достоверной разницы между группами 2ВГА и 1ВГА не определяется (OR 1,211220, 95%CI 0,817 – 1,796, $p=0,170173$). Таким образом, композитное билатеральное маммарокоронарное шунтирование с формированием т-графта демонстрирует риски ИОХВ, сопоставимые с группой пациентов, у которых использована 1ВГА или ВГА не была использована вовсе (табл. 4).

Таблица 3

Бактериологические культуры при ИОХВ

Патогены	Все формы ИОХВ		Глубокие формы ИОХВ	
	абс	%	абс	%
Пациентов с ИОХВ всего	220		42	
Пациентов с ИОХВ и изолированными патогенами	62	28,20%	26	61,90%
Грам-положительные				
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	3,60%	7	17,7%
Коагулаза-негативные <i>Staphylococci</i> (КНС)	35	15,90%	11	26,20%
из них коагулаза-негативные <i>Staphylococci</i> метициллин резистентные (MRSE)	13	5,90%	7	17,70%
Грам-положительных всего:	43	19,5%	18	42,90%
Грам-негативные				
<i>Enterobacter spp.</i>	5	2,30%	1	2,30%
из них продуценты β -лактамаз расширенного спектра	2	0,90%	0	
<i>Escherichia coli</i>	8	12,90%	4	9,50%
Из них продуценты β -лактамаз расширенного спектра	6	2,70%	3	7,10%
<i>Klebsiella spp.</i>	3	1,40%	3	7,10%
Грам-негативных всего:	16	7,20%	8	19%
Грибы				
<i>Candida albicans</i>	3	1,40%	0	

Примечание: ИОХВ — инфекции области хирургического вмешательства.

Таблица 4

Частота ИОХВ в зависимости от типа операции

Тип операции					p
	n	%	n	%	
Случаев всего	4913	1	220	0,045	
Использование ИК					
в условиях ИК	2972	60,5%	154	5,2%	p=0,03163
на работающем сердце	1941	39,5%	66	3,4%	
Симультантность					
изолированные	3999	81,4%	180	4,5%	p=0,5800
сочетанные	914	18,6%	40	4,4%	
Реваскуляризация миокарда					
КШ выполнялось	4584	93,3%	215	4,7%	
КШ не выполнялось	329	6,7%	5	1,5%	
Внутренняя грудная артерия					
ВГА не использована	378	7,7%	16	4,2%	p=0,98735
1 ВГА	3661	74,5%	149	4,1%	p=0,00581
2 ВГА	874	17,8%	55	6,3%	
Формирование Т-графта	568	11,6%	28	4,9%	p=0,00034
Использование in situ	306	6,2%	27	8,8%	

Примечание: ИОХВ — инфекция области хирургического вмешательства; ИК — искусственное кровообращение; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ВГА — внутренняя грудная артерия.

Искусственное кровообращение достоверно увеличивает риск ИОХВ по сравнению с вмешательствами на работающем сердце (OR 1,523890, 95%CI 1,149 – 2,022, $p = 0,001742$). Эти различия приобретают драматичный характер при исключении из группы сравнения пациентов с 2ВГА in situ (перекрестным шунтированием), оперируемых в нашем учреждении на работающем сердце (OR 2,248059; 95%CI 1,590 – 3,178; $p = 0,000002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота послеоперационного инфицирования раны после операций на открытом сердце (4,5%) сопоставима с результатами других исследований, включая распространенность глубоких (0,1-2,9%) и поверхностных (1,5-30%) форм [2, 4, 6, 9, 10, 13, 15].

Частота инфицирования конечностей в области забора аутовенозных трансплантатов составила меньше 1%, хотя этот показатель может достигать от 9% до 40% всех ИОХВ [9, 15, 17]. Мы связываем такие результаты с отказом от использования диатермокоагуляции при выделении трансплантата, предпочтением секвенциального аутовенозного шунтирования, что минимизирует доступ и экспозицию.

Преобладание когулаза-негативных стафилококков в структуре выделенных культур является практически повсеместным трендом [18-20]. При этом неферментирующие грамотрицательные палочки и метициллинрезистентные золотистые стафилококки изолированы не были. Возможно, особенности внутрибольничной флоры также могут определять уровень и структуру заболеваемости ИОХВ после вмешательств на открытом сердце в разных учреждениях, в частности, показатели инфицирования периферического доступа и инцидентность на постгоспитальном этапе реабилитации.

Не вызывает сомнений, что такие факторы риска, как сахарный диабет, ожирение, пожилой возраст, хроническая почечная недостаточность и некоторые другие, подробно описанные в ряде исследований [5, 9, 10], могут оказывать существенное влияние на развитие ИОХВ в кардиохирургии. Это, прежде всего, связано с их широким распространением в популяции сердечно-сосудистых пациентов, что было продемонстрировано и на нашем материале (табл. 1). Вместе с тем полученные нами данные подтверждают важность выбора хирургической стратегии, включая характер реваскуляризации и использование искусственного кровообращения, для модификации риска послеоперационного инфицирования [22].

Реваскуляризация увеличивает риск инфицирования раны по сравнению с вмешательствами без коронарного шунтирования в 3,1 раза. Похожие результаты были получены Loor F.D. с соавт. [15]: частота зарегистрированных ИОХВ после КШ была достоверно выше (6,8% против 4,2%; $p < 0,05$). То, что риск ИОХВ выше среди пациентов, направляемых на коронарное шунтирование, можно объяснить высокой распространенностью в этой популяции заболеваний, сочетающих и кардиоваскулярный, и инфекционный риск. По данным анализа крупных регистров, распространенность сахарного диабета в популяции пациентов с ИБС составляет >30%, болезненного ожирения — >30%, застойной сердечной недостаточности — >18% [1]. Однако существенная вариабельность частоты ИОХВ после вмешательств на открытом сердце проявляет себя и в указанном контексте: по данным Tengell A. с соавт. [18], коронарное шунтирование отнюдь не является фактором риска развития ИОХВ, имея одинаковое распространение

как после реваскуляризации (1,1%), так и после клапанных (1,0%) и сочетанных процедур (0,8%). Такие данные еще раз указывают на необходимость детальной стратификации риска.

Снижение риска ИОХВ при операциях на работающем сердце, по сравнению с операциями с ИК (OR 1,5, 95%CI 1,1 – 2,0 $p < 0,001$), позволяет рассматривать ИК как интегральный фактор инфицирования, включающий гипотермию, гемодилюцию, механическое повреждение форменных элементов крови и потребность в гемотрансфузиях, высокую травматичность доступа и продолжительность экспозиции операционной раны [21]. Ряд изолированных факторов, связанных с ИК, таких как длительность операции и потребность в гемотрансфузиях, также увеличивают риск ИОХВ [15].

Использование одной ВГА (по сравнению с операциями, где ВГА не была использована), вероятно, не является самостоятельным фактором риска, несмотря на продемонстрированные в экспериментальных работах особенности кровоснабжения грудины [5]. Влияние деваскуляризации может быть нивелировано при использовании альтернативных способов выделения ВГА, включая скелетирование, частичный забор и другие методики, направленные на сохранение стерильного кровотока [22]. Так, техника скелетирования не только уменьшает болевой синдром и дизестезию, но и позволяет сохранить коллатеральное артериальное и венозное кровообращение, способствуя снижению риска развития ИОХВ [22].

Использование 2ВГА in situ перекрестно достоверно увеличивает частоту послеоперационного инфицирования (OR 2,1, 95%CI 1,4 – 3,2; $p < 0,0001$) по сравнению с 1ВГА, что в целом совпадает с результатами других исследований [14, 15]. Одновременно с этим билатеральное маммарокоронарное шунтирование чаще выполняется у пациентов с такими факторами риска, как атеросклероз брахиоцефальных и мозговых артерий, сахарный диабет, ожирение и хронические обструктивные болезни легких, что косвенно может влиять на риск ИОХВ [14, 15]. Так, по данным Loor F.D. с соавт. [15], БМКШ у пациентов с сахарным диабетом увеличивает риск ИОХВ в 5 раз (95% доверительный интервал от 2,4 до 10,2). Полученные данные подтверждаются результатами исследования EXEL, не продемонстрировавшего значимых различий распространенности глубоких форм ИОХВ в 30-дневный период наблюдения у пациентов после моно- и билатерального шунтирования при стратификации предоперационного риска (2,2% против 1,8%; $p > 0,99$). При этом внутри групп пациентов с БМКШ была также выявлена зависимость от техники забора: при использовании ВГА in situ частота глубоких форм ИОХВ оказалась выше, чем при композитном шунтировании [2].

ВЫВОДЫ

1. Одновременное выполнение нескольких процедур (сочетанные вмешательства против изолированных) достоверно не влияет на вероятность инфицирования раны, а выполнение коронарного шунтирования значимо (в 3,1 раза) увеличивает риск ИОХВ по сравнению с операциями, где реваскуляризация не была выполнена.

2. Реваскуляризация с использованием 2ВГА увеличивает риск инфекции области хирургического вмешательства в 1,5 раза (по сравнению с 1ВГА) преимущественно за счет группы пациентов, где 2ВГА были использованы in situ (перекрестно); техника композитного билатерального шунтирования с формированием т-графта снижает частоту инфицирования.

3. Искусственное кровообращение увеличивает риск инфицирования раны в 1,5 раза по сравнению с операциями на работающем сердце даже при

наличии в группе сравнения пациентов с высокой инцидентностью инфицирования после использования 2BGA in situ (перекрестно).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Staphylococcus aureus bacteremia after median sternotomy: clinical utility of blood culture results in the identification of postoperative mediastinitis / Fowler V.G. Jr, Kaye K.S., Simel D.L. [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 73–78.
2. Outcomes and Patency of Complex Configurations of Composite Grafts Using Bilateral Internal Thoracic Arteries / Chia-Hui Shih B., Chung S., Kim H. [et al.] // Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2020. – Vol. 53, №2. – P. 64–72.
3. Инфекции в кардиохирургии / Чернявский А. М., Таркова А. Р., Рузматов Т. М. [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – №5. – С. 64–68.
4. El Oakley, R. M. Postoperative mediastinitis: classification and management / El Oakley R. M., Wright J. E. // Annals of Thoracic Surgery. – 1996. – Vol. 61. – P. 1030–1036.
5. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality / Salehi Omran A., Karimi A., Ahmadi S.H. [et al.] // BMC Infectious Disease. – 2007. – Vol. 7. – P. 112–117.
6. Center-Level Variation in Infection Rates After Coronary Artery Bypass Grafting / Shahian D. M., Zhang M., Kommareddi M. [et al.] // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2014. – Vol. 7, №2. – P. 567–573
7. Anonymous. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004 // The American Journal of Infection Control. – 2004. – Vol. 32, №2. – P. 470–485.
8. Wang, F. D. Risk factors of deep sternal wound infections in coronary artery bypass graft surgery / Wang F. D., Chang C. H. // Journal of Cardiovascular Surgery. – 2000. – Vol. 41. – P. 709–713.
9. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality / Ridderstolpe L., Gilla H., Granfeldt H. [et al.] // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2001. – Vol. 20. – P. 1168–1175.
10. Mediastinitis and cardiac surgery: an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients / Gummert J. F., Barten M. J., Hans C. [et al.] // The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. – 2002. – Vol. 50. – P. 87–91.
11. Бокерия, Л. А. Инфекция в кардиохирургии / Бокерия Л. А., Белобородова Н. В. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. – 582 с.
12. Эпидемиологическая и микробиологическая характеристика послеоперационного периода у пациентов старшего возраста в кардиохирургии / Габриэлян Н. И., Савостьянова О. А., Горская Е. М. [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. – №5. – С. 51–56.
13. Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery / Filsoufi F., Castillo J. G., Rahmanian P.B. et al. // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2009. – Vol. 23. – P. 488–494.
14. Sternal Healing after Coronary Artery Bypass Grafting Using Bilateral Internal Thoracic Arteries: Assessment by Computed Tomography Scan / Shin Y. C., Kim S. H., Kim D. J. [et al.] // Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2015. – Vol. 48. – P.33–39.
15. Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care / Loop F. D., Lytle B. W., Cosgrove D. M. [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. – 1990. – Vol. 49. – P. 179–187.
16. Галимзянов, Ф. В. Некоторые вопросы антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии у больных хирургической инфекцией: Учебное пособие для хирургов / Галимзянов Ф. В., Лосева И. П. – Екатеринбург: Издательство УГМУ, 2017. – 135 с.
17. Prevalence of 90-days postoperative wound infections after cardiac surgery / Jonkers D., Elenbaas T., Terporten P. [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2003. – Vol. 23. – P.97–102.
18. Tegnell, A. Coagulase-negative staphylococci and sternal infections after cardiac operation / Tegnell A., Aren C., Ohman L. // Annals of Thoracic Surgery. – 2000. – Vol. 69. – P. 1104–1109.
19. Граничная, Н. В. Фенотипическая характеристика биологических свойств коагулазонегативных стафилококков, выделенных в кардиохирургическом стационаре / Граничная Н. В., Зайцева Е. А., Бондарь В. Ю. // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, №2. – С. 127–132.
20. Kunal, S. Mediastinitis in cardiac surgery: A review of the literature / Kunal S., Vishal K., Deepak K.S. // International Journal of Medicine and Biomedical Research. – 2012. – Vol. 1, №. 2. – P. 97–103.
21. Ariyaratnam, P Risk factors and mortality associated with deep sternal wound infections following coronary bypass surgery with or without concomitant procedures in a UK population: a basis for a new risk model? / Ariyaratnam P., Bland M., Loubani M. // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2010. – Vol. 11. – P. 543–546.
22. The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: The role of skeletonization / De Paulis R., de Notaris S., Scaffa R. [et al.] // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2005. – Vol. 129, №3. – P.536–543.
23. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации / Асланов Б. И. [и др.]. – М.: [б. и.], 2014, 42 с. – Url: <http://nasci.ru/?id=3370> (ссылка активна на 28 октября 2020)
24. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства: Клинические рекомендации. / Брико Н. И. [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – 72 с.
25. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee / Mangram A. J., Horan T. C., Pearson M. L. [et al.] // The American Journal of Infection Control. – 1999. – Vol. 27. – № 2. – P. 97–132.
26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Antibacterial sutures for wound closure after surgery: a review of clinical and cost-effectiveness and guidelines for use [Internet]. 2014. Table A4, surgical wound classification. – Url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263230/table/T5/>. Accessed March 13, 2021.
27. Garner, J. S. CDC guideline for prevention of surgical wound infections, 1985. Supersedes guideline for prevention of surgical wound infections published in 1982. (Originally published in November 1985). Revised // Infection Control and Hospital Epidemiology. – 1986. – Vol. 7, № 3. – P. 193–200.
28. Simmons, B. P. Guideline for prevention of surgical wound infections // The American Journal of Infection Control. – 1983. – Vol. 11, № 4. – P. 133–143.

Сведения об авторах

Степин Артем Вячеславович, к.м.н.
ГБУЗ СО «НПЦ СВМП «Уральский Институт
Кардиологии», г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0002-0104-2777
Email: arstepin@me.com

Information about the authors

Artem V. Stepin, PhD
Ural Institute of Cardiology,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0002-0104-2777,
Email: arstepin@me.com

Оригинальная статья
@ Чернобровкина А.Е., 2021
УДК: 616-006+614.2+61:311
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-44-49

ПЛАНИРОВАНИЕ КАДРОВОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «БОРЬБА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»

А.Е. Чернобровкина

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Ведущей причиной роста онкологической заболеваемости и смертности являются несвоевременное выявление и лечение онкологических заболеваний, ограничения доступности специализированной онкологической медицинской помощи, сформированные недостатком врачей-онкологов. В свете реализации национального проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями поиск путей обеспечения медицинских организаций кадрами весьма актуален. **Цель исследования:** на основе анализа укомплектованности врачами-онкологами учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга всех уровней предложить подходы к удовлетворению их потребности в медицинских кадрах этого профиля. **Материалы и методы.** Сплошным методом наблюдения в динамике за 5 лет в период с 2014 по 2018 годы проанализированы показатели обеспеченности медицинских организаций Санкт-Петербурга всех типов врачами-онкологами. Полученные данные статистически обработаны и использованы для расчета потребности (переизбытка) в специалистах этого профиля, а также для расчета показателей перспективного планирования удовлетворения в них потребности с учетом имеющегося кадрового обеспечения медицинских учреждений городского и федерального подчинения. **Результаты и обсуждение.** Отмечена положительная динамика укомплектованности кадров врачей-онкологов, особенно физическими лицами. Рост показателя в период с 2014 по 2018 год составил 13,6%, что, однако, не позволило достичь удовлетворительных показателей: укомплектованность штатов врачей-онкологов составила 88,8%, физическими лицами — 86,1%. Отмечены различия в кадровой обеспеченности медицинских организаций различных типов: в 2018 году в амбулаторных медицинских организациях укомплектованность штатов составила 81,7%, а физическими лицами — 66,7%; в стационарах укомплектованность штатов — 95,6%, а укомплектованность физическими лицами — 91,6%. На основе полученных данных проведены расчеты дефицита (избытка) в кадрах врачей-онкологов по медицинским организациям всех типов, позволившие установить, что выраженный дефицит в специалистах отсутствует, однако имеется диспропорция в их обеспеченности, в убыток медицинских организаций амбулаторного звена. Также рассчитана перспективная потребность в целевом обучении врачей-онкологов для нужд Санкт-Петербурга, которая составила 18 специалистов ежегодно. **Заключение.** Установлены фактические показатели укомплектованности кадрами онкологической службы Санкт-Петербурга на всех уровнях, а также предложены подходы для удовлетворения потребности медицинских организаций в кадрах врачей-онкологов для реализации национального проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями, что будет способствовать раннему выявлению онкологических заболеваний, повышению доступности оказываемой при них медицинской помощи.

Ключевые слова: медицинские кадры, потребность во врачах-онкологах, дефицит медицинского персонала, укомплектованность физическими лицами, национальный проект в сфере здравоохранения.

Цитирование: Чернобровкина, А. Е. Планирование кадровой обеспеченности при реализации национального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, №1. – С. 44-49. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-44-49.

Cite as: Chernobrovkina, A. E. Planning staffing in the implementation of the national project "Fight against cancer" // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 44-49. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-44-49.

Рукопись поступила: 19.02.2021. Принята в печать: 25.02.2021

PLANNING STAFFING IN THE IMPLEMENTATION OF THE NATIONAL PROJECT "FIGHT AGAINST CANCER"

A.E. Chernobrovkina

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

Introduction. The leading reason for the growth of oncological morbidity and mortality is the untimely detection and treatment of oncological diseases, restrictions on the availability of specialized oncological medical care, formed by the lack of oncologists. For the implementation of the national project to combat oncological diseases, the search for ways to provide medical organizations with personnel is highly relevant. The purpose of the study is to propose ways of providing oncologists to St. Petersburg healthcare institutions at all levels based on an analysis of the staffing level of medical personnel in this profile. **Materials and methods.** The indicators of provision of all levels of medical organizations in St. Petersburg with oncologists were analyzed using a continuous method of observation over 5 years in the period from 2014 to 2018. The data obtained were statistically processed and used to calculate the need (surplus) in specialists of this profile, as well as to calculate indicators for long-term planning, taking into account the available staffing of medical institutions of city and federal subordination. **Results and Discussion.** The positive dynamics of staffing of doctors-oncologists, especially individuals, was noted. The growth of the indicator in the analyzed period was 13.6%, which did not allow achieving satisfactory indicators: the staffing rate of oncologists was 88.8%, individuals – 86.1%. Differences in the staffing of medical organizations of various types were noted in 2018: the staffing rate in outpatient medical organizations was 81.7%, and in individuals – 66.7%; in hospitals staffing was 95.6%, and in individuals – 91.6%. Calculations of the deficit (surplus) in the staff of oncologists for medical organizations of all types made it possible to establish that there is no pronounced deficit in specialists, but there is a disproportion in their provision, at a loss for outpatient medical organizations. The calculated prospective need for targeted training of oncologists for medical institutions in St. Petersburg amounted to 18 specialists annually. **Conclusion.** The actual indicators of staffing of the St. Petersburg oncological service at all levels have been established, approaches have been proposed to meet the needs of medical organizations for oncologists. The implementation of the national project to combat oncological diseases will contribute to the early detection of oncological diseases, increasing the availability of medical care provided for them.

Keywords: medical personnel, need for oncologists, shortage of medical personnel, staffing by individuals, national health project

ВВЕДЕНИЕ

Уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире в последние годы показывает стойкую тенденцию к неуклонному росту, в том числе и в России. За последние 10 лет темп прироста первичной заболеваемости раком в России составил 26,2%, увеличившись с 345,7 до 436,3 на 100 тыс. жителей в период с 2008 по 2019 год. Динамика роста заболеваемости наблюдается во всех федеральных округах и регионах [1, 2], а в отдельных из них злокачественные новообразования вышли на первое место, превысив долю заболеваний системы кровообращения [3]. В городе федерального значения Санкт-Петербурге темп прироста показателя составил в этот период 34,8% [1]. Распространенность онкологических заболеваний сопровождается высоким уровнем смертности населения от данных причин, который в 2019 году по России составил 199,10 на 100 тысяч населения. Высокий уровень летальности, стойкой утраты трудоспособности населения, значительные расходы на оказание медицинской помощи и реабилитацию подчеркивают социально-экономический характер проблемы оказания медицинской помощи пациентам онкологического профиля и профилактики заболеваний указанной группы, решение которой требует привлечения значительных ресурсов, в том числе финансовых, материально-технических и кадровых [4, 5, 6].

Наиболее важным для предотвращения неблагоприятной тенденции роста злокачествен-

ных новообразований является своевременное проведение профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление патологических процессов в целях оказания своевременной медицинской помощи [7, 8]. В настоящее время, по оценке ряда специалистов, система раннего выявления онкологических заболеваний работает недостаточно эффективно и не позволяет сформировать необходимые предпосылки для достижения успешности лечения, а в дальнейшем — удовлетворительного качества жизни пациентов онкологического профиля [9, 10, 11]. Недостаточное количество специалистов, занятых в проведении профилактических осмотров населения, не обеспечивает должную доступность этого вида медицинской помощи. Это приводит к формальному характеру осмотров и не позволяет своевременно диагностировать заболевание у значительного числа больных, что является одной из наиболее существенных проблем организации онкологической помощи на современном этапе [11, 12, 13].

Повышение укомплектованности онкологических медицинских организаций, особенно амбулаторного звена, кадрами, занятыми в проведении профилактических осмотров и динамическом наблюдении пациентов онкологического профиля, в Санкт-Петербурге стало одной из приоритетных задач Региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями на 2019–2024 годы», реализуемой в соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О на-

циональных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации до 2024 года». Поиск оптимальных подходов к созданию условий обеспеченности медицинских учреждений кадрами в сфере оказания специализированной онкологической медицинской помощи явился предметом настоящего исследования [14, 15].

Цель исследования: на основе анализа показателей укомплектованности врачами-онкологами учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга всех уровней предложить подходы к удовлетворению их потребности в медицинских кадрах этого профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сплошным методом наблюдения в динамике за 5 лет в период с 2014 по 2018 годы осуществлена выкопировка данных из отчетной статистической формы № 30 «Сведения о деятельности медицинской организации», утвержденной приказом Росстата от 30.12.2019 № 830, содержащей сведения о физическом составе врачей-онкологов, выделенных и занятых ими должностях в медицинских организациях всех типов на территории Санкт-Петербурга.

Для определения фактической потребности медицинских организаций в специалистах-онкологах, установленные штатные должности были соотнесены с фактическим количеством физических лиц врачей-онкологов, работающих в системе здравоохранения Санкт-Петербурга. При расчете был применен поправочный коэффициент 1,2, позволяющий учитывать допустимые региональные особенности функционирования учреждений здравоохранения в части коэффициента совместительства медицинских работников. С учетом предложенных подходов, для расчета потребности во врачах-онкологах была составлена следующая формула:

$$X = \frac{Ш}{К} - Ф,$$

где X — потребность в медицинских работниках (врачах-онкологах);

Ш — количество выделенных штатных должностей врачей-онкологов в медицинских организациях;

К — поправочный коэффициент (коэффициент совместительства), равный 1,2;

Ф — количество физических лиц врачей-онкологов, работающих в медицинских организациях.

Для установления плановых объемов перспективного обучения врачей по этой специальности для восполнения имеющегося дефицита были предложены подходы, основанные на оценке сложившегося темпа прироста (убыли) специалистов онкологического профиля в медицинских организациях различных типов.

Полученные в ходе исследования сведения были обработаны, при этом использовались следующие статистические методы: рассчитаны интенсивные показатели, в том числе с оценкой достоверности их разности по критерию Стьюдента, а также отдельные показатели динамического ряда.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ должностей медицинских работников, занятых врачами-онкологами, показал, что всего в 2018 году в медицинских учреждениях Санкт-Пе-

тербурга было выделено 599,25 штатных единицы врачей этой специальности, из них были заняты 532,5 ставки, на которых осуществляли трудовую деятельность 516 работников (физических лиц). Штатная укомплектованность врачей-онкологов составляла 88,8%, а укомплектованность физическими лицами — 86,1%. При этом ретроспективный анализ показал, что если укомплектованность штатов должностей врачей-онкологов достоверно в изучаемый период не изменилась и составила в 2014 году 88,3%, а в 2018 году 88,8% ($t < 2$), то в части укомплектованности должностей физическими лицами наблюдалась положительная динамика: укомплектованность по штатам врачей-онкологов физическими лицами возросла на 13,6%, с 72,5% в 2014 году до 86,1% в 2018 году ($t = 2,7$, $p < 0,05$). Такой значительный прирост обеспечился притоком специалистов в эту область здравоохранения: если в 2014 году в медицинских организациях Санкт-Петербурга работал 371 врач-онколог, то в 2018 году уже 516 специалистов, показатель абсолютного прироста медицинских работников составил 39,0%.

На территории Санкт-Петербурга как города федерального значения осуществляют деятельность медицинские организации различных типов, интенсивность прироста обеспеченности кадрами врачей-онкологов в них различалась. В учреждениях здравоохранения, подведомственных городу, в 2019 году работало 68,1% всех врачей этой специальности, а рост численности работников в них составил только 5,1% за пятилетний период. Остальная часть прироста обеспечивалась за счет увеличения численности врачей-онкологов в медицинских организациях федерального подчинения, расположенных на территории Санкт-Петербурга.

Рост численности врачей-онкологов в изученный пятилетний период отразился на повышении показателя их обеспеченности для населения, при этом следует отметить значительный темп роста в период с 2017 по 2018 годы. Обеспеченность врачами-онкологами на 10 000 населения в 2017 году в Санкт-Петербурге составила 1,1, а в 2018 году показатель составлял уже 1,16, что в целом выше среднего показателя по Российской Федерации, который составлял в 2018 году только 0,65 на 10 000 населения [14].

Повышение численности врачей-онкологов в Санкт-Петербурге способствовало некоторой оптимизации их работы, в том числе уменьшению нагрузки на каждого специалиста, что повышает качество предоставляемых ими услуг: коэффициент совместительства врачей-онкологов снизился с 1,2 до 1,0 в период с 2014 по 2018 год.

Кадровая обеспеченность специалистами онкологической службы различалась в медицинских организациях различных типов. В 2018 году в амбулаторных медицинских организациях укомплектованность штатов составила 81,7%, а укомплектованность физическими лицами — 66,7%. Наиболее высокие показатели были достигнуты в амбулаторных медицинских организациях второго уровня оказания специализированной онкологической помощи в соответствии с установленной маршрутизацией. Показатель укомплектованности штатами врачей-онкологов по этой группе медицинских организаций составил 93,4%, что существенно больше ($t = 3,6$; $p < 0,05$), чем в группе медицинских организаций, определенных как медицинские организации первого уровня — 81,3%. При этом по-

казатель укомплектованности физическими лицами в амбулаторных медицинских организациях второго уровня — 69,4%, а в медицинских организациях первого уровня — только 66,9% ($t = 4,2$; $p < 0,05$).

Отдельно следует обратить внимание на недостаточную укомплектованность врачами-онкологами амбулаторных медицинских организаций, предоставляющих медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология»: только 66,6% в 2018 году составила укомплектованность штатов, а укомплектованность физическими лицами — 74,1%. Эти показатели следует считать крайне неудовлетворительными, принимая во внимание распространенность онкопатологии гинекологической сферы [13].

Наряду с этим в амбулаторной сети специалистов, занятых в предоставлении онкологической медицинской помощи для детского населения, ситуация с укомплектованностью врачами более благоприятная. Медицинские организации этого типа укомплектованы штатами на 93,3%, а физическими лицами — на 106,7%, что, несмотря на некоторое количество врачей, работающих по внутреннему совместительству, позволяет закрыть все имеющиеся ставки.

В медицинских организациях, оказывающих специализированную онкологическую помощь в условиях стационара, укомплектованность штатов в 2018 году составила 95,6%, а укомплектованность физических лиц — 91,6%. Укомплектованность штатами и физическими лицами выше в детской сети стационаров — по 100,0% соответственно. По взрослым стационарам укомплектованность штатов составила только 95,5%, а укомплектованность физическими лицами — 86,4% ($t = 3,2$; $p < 0,05$).

Проведенный анализ позволил установить, что несмотря на установившуюся за последние 5 лет тенденцию к насыщению медицинских организаций Санкт-Петербурга кадрами врачей-онкологов, в целом показатели укомплектованности штатов, как по должностям, так и по физическим лицам, нельзя считать удовлетворительными. Однако выявлены различия по медицинским организациям различных типов: укомплектованность онкологической службы медицинскими кадрами может быть достаточно высоко оценена на этапе предоставления медицинской помощи в условиях стационара и неудовлетворительной — в медицинских организациях, оказывающих помощь в амбулаторных условиях. При этом следует обратить внимание, что специалисты амбулаторных медицинских организаций принимают активное участие в работе с пациентами, у которых заболевание выявлено впервые (подозрение на злокачественное новообразование или впервые выявленное злокачественное новообразование), а также с пациентами, находящимися на этапном продолжительном лечении и динамическом наблюдении. В целом увеличение общего количества врачей-онкологов в течение последних нескольких лет не компенсирует недостатка в медицинских кадрах с учетом выявленной диспропорции в их распределении между медицинскими организациями различных типов. Изложенные обстоятельства формируют необходимость применения дифференциального подхода к планированию восполнения кадрового дефицита врачей-онкологов в медицинских организациях региона.

В Санкт-Петербурге для реализации национального проекта в сфере здравоохранения принят к исполнению региональный проект «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения Санкт-Петербурга квалифицированными кадрами», утвержденный на уровне Правительства Санкт-Петербурга 24.05.2019. Для успешной реализации проекта органом исполнительной власти в сфере здравоохранения разработан План мероприятий («дорожная карта») «Сокращение дефицита врачей и средних медицинских работников», утвержденный распоряжением Комитета по здравоохранению от 12.08.2019 № 301-к, в соответствии с которым по состоянию на 01.01.2019 по медицинским организациям определен дефицит в 73 врача-онкологов для обеспечения медицинской помощи по профилю «онкология» в соответствии с порядком ее оказания, установленным Министерством здравоохранения приказом от 15.11.2012 № 915Н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология».

Однако следует подчеркнуть, что показатели, принятые «Дорожной картой», не в полной мере учитывают существующие обстоятельства по укомплектованности медицинских учреждений медицинскими кадрами, в том числе не принята во внимание обеспеченность кадрами федеральных учреждений здравоохранения, работающих на территории Санкт-Петербурга и оказывающих медицинскую помощь жителям города в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

В этой связи с учетом представленных результатов анализа проведен расчет потребности (дефицита или избытка) в кадрах врачей-онкологов отдельно для каждого типа медицинских организаций (федеральные медицинские организации, городские учреждения здравоохранения: амбулаторная сеть, стационары).

Для проведения расчетов штатные должности были соотнесены с количеством физических лиц врачей-онкологов, работающих в системе здравоохранения Санкт-Петербурга.

В соответствии с Паспортом регионального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами (город федерального значения Санкт-Петербург)», утвержденным Правительством Санкт-Петербурга, допустимый коэффициент совместительства для медицинских работников установлен 1,2, что и было принято в качестве «поправочного коэффициента» в проведенных расчетах.

Результаты расчетов по медицинским организациям различных типов позволили установить по отдельным из них дефицит во врачах-онкологах, а по организациям иных типов — превышение количества специалистов, удовлетворяющих их потребности (табл. 1). Наибольшую потребность во врачах-онкологах испытывают, как и следовало ожидать, амбулаторные медицинские организации, участвующие в предоставлении онкологической медицинской помощи, которые нуждаются в 45 врачах этой специальности. При этом в городских стационарах и в федеральных учреждениях здравоохранения выявлен значительный резерв специалистов по профилю «онкология»: в городских стационарах резерв составляет 7 врачей, в федеральных клиниках — 55 врачей).

Расчетная потребность медицинских организаций различных типов на территории Санкт-Петербурга во врачах-онкологах, 2018 год

Тип медицинской организации	Количество выделенных штатных единиц врачей-онкологов	Количество физических лиц врачей-онкологов	Коэффициент совместительства	Расчетный дефицит (избыток) врачей-онкологов
Амбулаторные МО	267,25	178	1,2	45
Стационарные МО	210,5	182		- 7
Федеральные МО	121,5	156		- 55
Всего	599,25	516		17

Полученные данные позволяют указать, что в целом по Санкт-Петербургу, с учетом всех медицинских организаций, предоставляющих медицинскую помощь населению в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, нет выраженного дефицита в специалистах в сфере онкологии, который установлен «дорожной картой». Однако установлена диспропорция их распределения между медицинскими организациями различных типов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этой связи управленческие решения, направленные на обеспечение населения врачами-онкологами, должны быть сосредоточены не только на привлечении дополнительных специалистов, но и на перераспределении имеющихся кадровых ресурсов в пользу обеспечения ими медицинских организаций 1-го уровня, оказывающих специализированную онкологическую медицинскую помощь в амбулаторных условиях.

Полученные нами данные дефицита врачей-онкологов отличаются от дефицита, определенного Планом мероприятий («дорожная карта») «Сокращение дефицита врачей и средних медицинских работников», утвержденным распоряжением Комитета по здравоохранению от 12.08.2019 № 301-к. Кроме того, данным документом не учитывается перспективная потребность во врачах данной специальности на несколько лет вперед, а также отсутствует анализ потребности во врачах в различных типах медицинских организаций. А как показало наше исследование, этот момент является чрезвычайно важным при оценке дефицита (избытка) медицинских работников.

Выявленный кадровый дефицит ставит задачу по поиску путей его восполнения. В соответствии с Порядком приема на обучение по образовательным программам высшего образования — программам ординатуры, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.05.2017 № 212н, адресное устранение дефицита во врачебных кадрах может быть устранено путем подготовки специалистов в целевой ординатуре по конкретной специальности. Однако положения документа не предполагают заключения договоров на обучение специалистов в целевой ординатуре для дальнейшего обеспечения медицинских организаций конкретных типов. С учетом выявленного дисбаланса между различными учреждениями здравоохранения (амбулаторные, стационарные; городские, федеральные), целесообразным было

бы при планировании целевого обучения специалистов определять их обязательство по дальнейшей трудовой деятельности в конкретных медицинских организациях в зависимости от выявленной потребности.

При планировании целевого обучения в целях восполнения выявленного дефицита следует учитывать также и «естественную убыль» специалистов из медицинских организаций, складывающуюся по

тем или иным причинам. Если предположить, что темпы и сложившиеся условия убыли (прироста) сохранятся в ближайшее время, то такой «коэффициент перспективного развития» медицинских организаций, рассчитанный на основе оценки среднегодового количества штатных должностей медицинских работников отрасли по соответствующей специальности в предшествующий пятилетний период, может быть принят во внимание при расчете плановых показателей на перспективу.

Учитывая, что ранее был выявлен резерв в специалистах-онкологах в стационарном звене здравоохранения города и в федеральных медицинских организациях, уточняющие расчеты были проведены для планирования потребности в обучении врачей-онкологов для амбулаторных медицинских организаций на территории Санкт-Петербурга. При проведении расчетов были приняты во внимание сложившиеся темпы развития кадрового обеспечения медицинских организаций этого типа: 267,25 ставки врачей-онкологов, на которых работало 178 физических лиц в 2018 году, и 214,75 ставок этих специалистов в 2014 году, на которых работало 212 физических лиц. Таким образом, если предположить, что через пять лет динамика прироста штатных должностей сохранится (через пять лет будет выделено уже 319,75 штатных должностей), разделим полученные данные на поправочный коэффициент (равный 1,2) и отнимем количество работающих в настоящее время физических лиц врачей, то потребность в обучении врачей-онкологов составит 90 человек (или 18 человек в год). Сформировав такой темп целевого обучения врачей-онкологов для амбулаторного звена, через 5 лет можно в полной мере обеспечить эти медицинские организации специалистами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить фактические показатели, характеризующие обеспеченность кадрами врачей-онкологов в медицинских организациях различных типов на территории города федерального значения Санкт-Петербурга и предложить подходы к удовлетворению в них потребности населения в зависимости от уровня предоставляемой медицинской помощи в медицинских организациях различных типов, а также рассчитать планируемую численность для их обучения по программам ординатуры.

С учетом выявленного дисбаланса между кадровым обеспечением амбулаторных и стационарных учреждений здравоохранения при планировании целевого обучения специалистов целесообразно предусмотреть трудоустройство

врачей преимущественно в амбулаторном звене здравоохранения города. При выделении мест в целевой ординатуре необходимо ориентироваться на установленную в рамках данной исследовательской работы потребность в обучении врачей-онкологов для амбулаторного звена (90 человек в ближайшие пять лет).

Видится, что внедрение предложенных подходов на уровне органов исполнительной власти в сфере здравоохранения позволит эффективно устранить ограничения доступности специализированной онкологической медицинской помощи, обусловленной кадровым дефицитом в этой

сфере, и будет способствовать раннему выявлению, своевременному лечению онкологических заболеваний, созданию необходимых условий для профилактики онкологических заболеваний всех групп. Стоит подчеркнуть, что предложенный комплекс мероприятий в обязательном порядке должен быть сопряжен с иными мероприятиями, направленными на создание благоприятной среды по привлечению к работе медицинских кадров (материальная поддержка молодых специалистов, создание комфортных условий рабочих мест, обеспечение жильем и пр.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. – 236 с.
- Аксель, Е. М. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов / Е. М. Аксель, Н. Н. Виноградова // Онкогинекология. – 2018. – № 3. – С. 64-78.
- Пильник, И. А. Анализ формирования первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований у взрослого населения Челябинской области в динамике за 2014 – 2018 гг. / И. А. Пильник, И. М. Лузина // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2020. – № 2. – С. 39-45.
- Динамика показателей первичной инвалидности взрослого населения Санкт-Петербурга за период 2015 – 2019 гг. / Е. В. Кароль, С. И. Козлов, Н. В. Попова [и др.] // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2020. – № 3. – С. 101-105.
- Показатели тяжести инвалидности вследствие злокачественных новообразований у лиц молодого возраста в Москве за 2016-2018 гг. / С. Н. Пузин, Ю. А. Коврижных, С. Н. Запарий [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28, № 3. – С. 377-379.
- Концептуальный подход к развитию в Российской Федерации системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов / Ж. В. Порохина, А. А. Ярков, Е. В. Морозова [и др.] // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2020. – № 2. – С. 52-60.
- Агарков, А. И. Организация профилактики онкологической заболеваемости с учетом медико-социальных факторов риска / А. И. Агарков, Г. Я. Клименко, Г. В. Сыч // Вестн. Воронежск. ин-та высоких технологий. – 2019. – № 11. – С. 197-201.
- Дзюбий, Т. И. Первичная и вторичная профилактика онкологических заболеваний / Т. И. Дзюбий, А. Э. Протасова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 523-524.
- Чуруксаева, О. Н. Показатель качества жизни как критерий эффективности химиолучевого лечения у больных местнораспространенным раком шейки матки / О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № S2. – С. 216-217.
- Симаева, И. Н. Свойства темперамента женщин, страдающих онкологическими заболеваниями / И. Н. Симаева, И. Г. Ецина // Вестник РГУ им. И. Канта. – 2008. – № 11. – С. 47-50.
- Косенко, И. А. Новый взгляд на проблему профилактики рака гениталий у женщин / И. А. Косенко // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4, № 1 (13). – С. 20-21.
- Кулакова, Н. Н. Проблемы и перспективы социальной политики России (на примере оказания помощи онкологическим больным) / Н. Н. Кулакова, А. А. Колодина // Либерально-демократические ценности. – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 4.
- Цивьян, Б. Л. Профессиональная точка зрения практикующих врачей-гинекологов о некоторых аспектах лечения пациенток гинекологического профиля // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 9. – С. 107-111.
- Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. I Часть. Медицинские кадры / Александрова Г. А., Голубев Н. А., Тюрина Е. М. [и др.] // Сборник Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации и «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2019. – С. 44-130.
- Семенова, Т. В. Медицинские кадры России. Кадровый дисбаланс и его устранение в здравоохранении // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – № 4. – С. 49-59.

Сведения об авторах

Чернобровкина Алла Евгеньевна, к.м.н.
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: 0000-0001-5928-9791
Email: andrblinov@yandex.ru

Information about the authors

Alla E. Chernobrovkina, PhD
Granov Russian Research Center of Radiology
and Surgical Technologies,
Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: 0000-0001-5928-9791 Email: andrblinov@yandex.ru

Оригинальная статья
@ Москвичева М.Г., Полинов М.М., 2021
УДК: 614.2:614.881
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-50-57

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ СЕЛЬСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

М.Г. Москвичева, М.М. Полинов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

Введение. Основной целью государственной политики в области здравоохранения является формирование системы, обеспечивающей доступность медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки. Первичная медико-санитарная помощь является основой системы оказания медицинской помощи. Проблема совершенствования первично медико-санитарной помощи, в том числе в сельской местности, является приоритетной и имеет государственное значение. Разработка мероприятий, направленных на повышение доступности и совершенствование системы организации оказания первичной медико-санитарной помощи по территориально-участковому принципу, является актуальной научно-практической проблемой. **Цель исследования:** на основании анализа организации оказания первичной медико-санитарной помощи в регионе методологически обосновать и разработать мероприятия, направленные на повышение доступности и совершенствование системы организации оказания первичной медико-санитарной помощи сельскому населению по территориально-участковому принципу. **Материалы и методы.** Использованы математико-статистический и аналитический (количественный, структурный, сравнительный) методы исследования. **Результаты и обсуждение.** В Челябинской области существуют диспропорции обеспеченности населения медицинскими кадрами: обеспеченность городского населения врачами и средним медицинским персоналом значительно выше, чем сельского населения. Показатель укомплектованности штатных должностей фельдшерско-акушерских пунктов средним медицинским персоналом на 20,1% ниже показателя по РФ. Показатель «коэффициент совместительства» у врачей, работающих в амбулаторных подразделениях, в 1,2 раза выше целевого показателя Национального проекта в сфере здравоохранения, а в сельской местности — в 1,1 раза. С целью унификации организационно-методических подходов предложена классификация медицинских участков и их организационно-функциональная структура. **Выводы.** Организация оказания первичной медико-санитарной помощи сельскому населению по территориально-участковому принципу с формированием организационной модели сельского врачебного участка позволит повысить доступность первичной врачебной медико-санитарной помощи сельскому населению.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь; организационная модель сельского врачебного участка; доступность медицинской помощи; национальный проект в сфере здравоохранения.

Цитирование: Москвичева, М. Г. Анализ состояния первичной медико-санитарной помощи сельскому населению на региональном уровне / М. Г. Москвичева, М. М. Полинов // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 50-57. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-50-57.

Cite as: Moskvicheva, M. G. Analysis of the primary health care state for the rural population at the regional level / M. G. Moskvicheva, M. M. Polinov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 50-57. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-50-57

Рукопись поступила: 20.02.2021. Принята в печать: 17.03.2021

ANALYSIS OF THE PRIMARY HEALTH CARE STATE FOR THE RURAL POPULATION AT THE REGIONAL LEVEL

M.G. Moskvicheva, M.M. Polinov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. The main goal of the state policy in the field of healthcare is to form a system that ensures the availability of medical care and increases the efficiency of medical services. The volume, type and quality of medical care must correspond to the level of morbidity, the needs of the population and the advanced achievements of medical science. Primary health care is the backbone of the health care delivery system. The problem of its improvement, including in rural areas, is a priority and has national significance. The development of measures to increase the availability of primary health care according to the territorial principle is an urgent scientific and practical problem. **The purpose of the study** — based on the analysis, methodologically substantiate and develop measures to increase the availability and improve the system of organizing the provision of primary health care to the rural population on a territorial basis. **Materials and methods.** Mathematical-statistical and analytical (quantitative, structural, comparative) research methods were used. **Results and Discussion.** In the Chelyabinsk Region, there are disproportions in the provision of the population with medical personnel: the provision of the urban population with doctors and paramedical personnel is significantly higher than that of the rural population. The indicator of staffing with paramedical personnel in full-time positions of feldsher-obstetric stations is 20.1% lower than in the Russian Federation. The index of "combination rate" among doctors working in outpatient departments is 1.2 times higher than the target indicator of the National Health Project, and in rural areas it is 1.1 times. In order to unify the organizational and methodological approaches, the authors proposed a classification of medical stations and their organizational and functional structure. **Conclusions.** The organization of the provision of primary health care to the rural population according to the territorial-district principle with the formation of an organizational model of the rural medical district will increase the availability of primary medical health care to the rural population.

Keywords: primary health care; organizational model of a rural medical site; availability of medical care; national health project.

ВВЕДЕНИЕ

Основной целью государственной политики в области здравоохранения является формирование системы, обеспечивающей доступность медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки.

Первичная медико-санитарная помощь является основой системы оказания медицинской помощи [1]. На сегодняшний день проблема совершенствования первичной медико-санитарной помощи, в том числе в сельской местности, стала приоритетной, имеет государственную значимость.

Обеспечение оптимальной доступности для населения медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь сельскому населению, определено Указом Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в качестве одной из целей, которые необходимо обеспечить при разработке национального проекта в сфере здравоохранения.

В стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной Указом Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254, фактором национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан установлен недостаточный уровень качества первичной медико-санитарной помощи и ее доступности для населения, наличие населенных пунктов, находящихся вне зоны доступности для граждан первичной

медико-санитарной помощи, а в качестве одного из вызовов национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан определена неудовлетворенность граждан доступностью и качеством медицинской помощи. В качестве одной из приоритетных задач развития здравоохранения в Российской Федерации определено создание условий для повышения доступности и качества медицинской помощи: строительство и реконструкция объектов здравоохранения; развитие инфраструктуры и материально-технической базы медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь, в том числе детям; обеспечение оптимальной доступности для граждан первичной медико-санитарной помощи, в том числе путем создания фельдшерско-акушерских пунктов, использования мобильных медицинских комплексов, а также обеспечение транспортной доступности медицинских организаций, включая развитие маршрутов общественного транспорта, строительство и реконструкцию дорог с твердым покрытием.

Во исполнение поручения президента, данного по итогам совещания по вопросам модернизации первичного звена здравоохранения, состоявшегося 20 августа 2019 года, Правительством РФ подготовлено Постановление от 09.10.2019 № 1304 «Об утверждении принципов модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации и Правил проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией». Целью данного нормативного акта является проведение анализа

состояния первичного звена здравоохранения, разработка в срок региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения. Одним из принципов модернизации первичного звена здравоохранения определено обеспечение доступности и качества первичной медико-санитарной помощи и медицинской помощи, оказываемой в сельской местности, рабочих поселках, поселках городского типа и малых городах с численностью населения до 50 тыс. человек.

Реализация целей развития системы здравоохранения предполагает повышение эффективности системы организации медицинской помощи. Мероприятия, направленные на развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи, отражены в Федеральном проекте «Здравоохранение» и региональном проекте «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» [2].

Разработка мероприятий, направленных на повышение доступности и совершенствование системы организации оказания первичной медико-санитарной помощи по территориально-участковому принципу, является актуальной научно-практической проблемой.

Цель исследования: на основании анализа организации оказания первичной медико-санитарной помощи в регионе, в том числе в сельских территориях, методологически обосновать и разработать мероприятия, направленные на повышение доступности и совершенствование системы организации оказания первичной медико-санитарной помощи сельскому населению по территориально-участковому принципу.

Задачи исследования:

1. Оценить современное состояние организации оказания первичной медико-санитарной помощи в регионе, в том числе в сельских территориях.

2. Провести анализ нормативно-правовых актов, регламентирующих оказание первичной медико-санитарной помощи населению. Определить вопросы, которые не находят отражения в действующем законодательстве.

3. Разработать мероприятия, направленные на повышение доступности первичной медико-санитарной помощи сельскому населению по территориально-участковому принципу, путем внедрения организационной модели сельского врачебного участка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Информационной основой проведенного анализа явились данные Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения РФ, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России за 2019 год, данные ГБУЗ «Челябинский областной медицинский информационно-аналитический центр», данные Росстата, Челябинскстата, данные годовой формы федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2019 гг., Паспорт регионального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». В связи с отсутствием сборников официальных статистических данных за 2020 год, оценка кадрового обеспечения проводилась по данным 2019 года.

Использованы математико-статистический и аналитический (количественный, структурный, сравнительный) методы исследования. Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета SPSS Statistics 17.0, программного обеспечения Microsoft Office Excel, 2016 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На территории Челябинской области сформирована трехуровневая система оказания медицинской помощи в соответствии с порядками оказания медицинской помощи. С учетом транспортной и временной доступности, наличия медицинских организаций, имеющих соответствие по кадровому и материальному техническому обеспечению, территория Челябинской области разделена на шесть медицинских округов с формированием межмуниципальных медицинских организаций второго уровня.

В регионе оказание первичной медико-санитарной помощи взрослому населению осуществляют 74 медицинские организации, имеющие прикрепленное население, включая 6 областных больниц, 38 городских больниц, 1 медико-санитарную часть, 6 центральных районных больниц, 5 участковых больниц, 14 районных больниц, 4 самостоятельные поликлиники (включая ООО «Полимедика-Челябинск»). В структуру медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь сельскому населению, входит 61 врачебная амбулатория, 184 офиса врача общей практики (семейной медицины), организованные в структуре 42 медицинских организаций, из них 137 расположены в сельской местности, 657 фельдшерско-акушерских пунктов (далее — ФАП), в том числе 17 фельдшерских пунктов (далее — ФП) в структуре 39 медицинских организаций, 5 мобильных ФАП. Из общего числа ФАП работают только 529 объектов (80,5%), 130 ФАП (19,8%) не работают, в том числе 88 (67,7%) по причине отсутствия медицинских работников. На 119 ФАП (18,1%) отсутствуют условия для оказания медицинской помощи (здание требует ремонта, находится в аварийном состоянии). Функционирует 46 домовых хозяйств для оказания первой помощи жителям населенных пунктов с численностью проживающего населения менее 100 человек [3].

В медицинских организациях региона, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, организованы следующие врачебные участки:

- врачебные терапевтические участки (всего 1130), в том числе комплексов участков — 28, малокомплектных участков — 11;
- участки врача общей практики (семейного врача) — 223;
- педиатрические участки — 734, в том числе малокомплектные участки — 14.

При численности населения Челябинской области по состоянию на 01.01.2020 г. 3 466 369 человек показатель обеспеченности населения региона врачами всех специальностей, в том числе врачами — терапевтами, педиатрами участковыми и врачами общей практики [4, 5, 6], ниже показателей по РФ (табл. 1).

Таблица 1
Обеспеченность населения Челябинской области
и Российской Федерации врачами в 2019 г.

Врачебная специализация	Обеспеченность населения врачами (на 10 тыс. населения соответствующего возраста)		
	Челябинская область	РФ	Отношение показателя по региону к показателю по РФ, %
Врачи всех специальностей	30,8	37,6	81,9
Врач терапевт участковый	2,5	3,11	80,4
Врач общей практики	0,45	0,77	58,4
Врач педиатр участковые	6,8	9,32	72,9

Таблица 2
Обеспеченность кадрами медицинских организаций Челябинской области, оказывающих первичную медико-санитарную помощь городскому и сельскому населению

Врачебная специализация		Показатели				
		Число штатных должностей, ед.	Число занятых должностей, ед.	Укомплектованность врачебных должностей, %	Число физ. лиц осн. работников на занятых должностях, ед.	Коэффициент совместительства врачей
Врачи всех специальностей	амб.	9904,50	8636,75	87,2	6105	1,4
	амб. с/м	1016,75	771	75,8	596	1,3
Врач общей практики		827,75	740,25	89,4	603	1,2
Врач общей практики		231	173,50	75,1	144	1,2
Врач педиатр участковые		596,75	532,75	89,3	492	1,1

Примечание: амб. — все подразделения, оказывающие медицинскую помощь в амбулаторных условиях; амб. с/м — подразделения, оказывающие медицинскую помощь в амбулаторных условиях, расположенные в сельской местности.

Анализ обеспеченности кадрами медицинских организаций Челябинской области, оказывающих первичную медико-санитарную помощь городскому и сельскому населению (табл. 2), установил:

1. Значительные территориальные диспропорции обеспеченности населения кадровыми ресурсами. Обеспеченность населения врачами и средним медицинским персоналом городского населения выше, чем сельского, что обусловлено распределением медицинских кадров в трехуровневой системе оказания медицинской помощи.

2. Показатель укомплектованности штатных должностей фельдшерско-акушерских (фельдшерских) пунктов средним медицинским персоналом (физ. лица) — 77,8%, что на 22,2% ниже показателя по РФ.

3. Фактический показатель коэффициента совместительства врачей области, работающих в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 1,2 раза выше целевого показателя Национального проекта в сфере здравоохранения «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифици-

рованными кадрами», а в сельской местности — в 1,1 раза, что свидетельствует о высокой нагрузке врачебного персонала [7].

Анализ действующих нормативно-правовых актов, регламентирующих оказание первичной медико-санитарной помощи, установил отсутствие нормативно-правового регулирования следующих вопросов:

1. Каким образом должна быть обеспечена доступность первичной врачебной медико-санитарной помощи населению сельских населенных пунктов с численностью населения от 100 до 1000 человек и в населенных пунктах с численностью населения от 1001 до 2000 человек (если расстояние от фельдшерско-акушерского пункта до ближайшей медицинской организации не превышает 6 км)?

2. Каким образом должны быть обеспечены методическое руководство и взаимодействие структурных подразделений, оказывающих первичную

доврачебную, первичную врачебную медико-санитарную помощь населению сельских территорий?

3. Каков порядок формирования комплексных участков?

4. Каким образом распределяются должностные обязанности врачебного и среднего медицинского персонала комплексного врачебного участка?

5. Какие критерии лежат в основе классификации медицинских участков (не дано понятие медицинский участок)?

6. Каким образом должна быть обеспечена доступность первичной медико-санитарной помощи на уровне врачебной амбулатории детского населению?

Также не определен порядок оснащения и отсутствуют нормативы обеспечения автомобильным транспор-

том медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, центральных районных и районных больниц, расположенных в сельской местности, поселках городского типа и малых городах (с численностью населения до 50 тыс. человек), для доставки пациентов в медицинские организации, медицинских работников до места жительства пациентов, а также для перевозки биологических материалов для исследований, доставки лекарственных препаратов до жителей отдаленных районов.

Цели и задачи развития первичной медико-санитарной помощи, показатели здоровья сельского населения, низкая обеспеченность населения медицинскими кадрами, отсутствие нормативно-правового регулирования вышеобозначенных вопросов, принципы модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации определяют необходимость методологического обоснования и разработки мероприятий (правовых, организационных, внедрение в медицинскую практику новых организационных технологий), направленных на повышение доступности и со-

вершенствование системы организации оказания первичной медико-санитарной помощи по территориально-участковому принципу.

Предлагается использовать в работе следующее понятие медицинского участка: точно установленная часть территории (района, города, населенного пункта) с определенным числом жителей, оказание первичной медико-санитарной помощи которым осуществляет врач и/или специалист со средним медицинским образованием.

С целью унификации организационно-методических подходов предложена следующая классификация медицинских участков:

1. В зависимости от вида первичной медико-санитарной помощи, оказываемой прикрепленному населению, медицинские участки, делятся на:

- врачебные участки, на которых оказывается первичная врачебная медико-санитарная помощь врачом-терапевтом, врачом-терапевтом участковым, врачом-педиатром, врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейный врач) врачебных амбулаторий, здравпунктов, поликлиник, кабинетов и центров (отделений) общей врачебной практики (семейной медицины);
- фельдшерские участки: первичная доврачебная медико-санитарная помощь оказывается фельдшером фельдшерских здравпунктов, фельдшерско-акушерских пунктов, отделений / центров врача общей практики, поликлиник, поликлинических подразделений медицинских организаций;
- акушерские участки, на которых первичную доврачебную медико-санитарную помощь оказывают акушерки фельдшерско-акушерских пунктов, врачебных амбулаторий, центров врача общей практики, поликлинических подразделений.

2. Врачебные участки, которые в зависимости от обслуживаемого контингента по признаку проживания делятся на:

- городские врачебные участки;
- сельские врачебные участки.

3. Врачебные участки, которые в зависимости от специальности врача и категории обслуживаемого населения подразделяются на:

- терапевтический врачебный участок;
- педиатрический врачебный участок;
- врачебный участок врача общей практики (семейного врача).

Малокомплектные участки — врачебные участки, имеющие недостаточную (от рекомендуемой) численность прикрепленного населения.

Приписные врачебные участки — врачебные участки, находящиеся за пределами населенного пункта, где находится медицинская организация, территория, население которой прикреплено для непосредственного врачебного обслуживания к данной медицинской организации.

Сельский врачебный участок — это первый этап в системе медицинского обслуживания сельского населения.

Особенностью работы сельского врачебного участка, в отличие от городского, является:

- обслуживание территориально-прикрепленного населения нескольких сельских населенных пунктов;
- разный радиус обслуживания населения медицинскими работниками сельского врачебного участка;
- наличие среднего медицинского персонала (помощников врача) фельдшерско-акушерских пунктов, фельдшерских здравпунктов, врачебной амбулатории;

- низкая плотность прикрепленного населения;
- низкий уровень бытовых условий сельского населения;
- тенденции ухудшения здоровья сельского населения;
- преобладание лиц старшей возрастной группы, что обусловлено миграцией населения, процессами урбанизации;
- низкий уровень медицинской грамотности населения;
- низкий уровень обращаемости сельских жителей за медицинской помощью, в том числе с профилактической целью.

Сельский врачебный участок — это организационно-функциональная единица, в состав которой входят следующие структурные подразделения: фельдшерские здравпункты и/или фельдшерско-акушерские пункты, врачебные участки врачебной амбулатории, или врачебные участки отделения / центра врача общей практики (семейного врача), или врачебные участки поликлинических подразделений медицинской организации, а также отделение (кабинет) неотложной медицинской помощи поликлиники или врачебной амбулатории или ВОП (рис. 1). Все структурные подразделения, входящие в состав сельского врачебного участка, функционально и организационно объединены и должны работать по единому плану, утверждаемому руководителем медицинской организации.



Рис. 1. Организационно-функциональная структура сельского врачебного участка

Непосредственно руководство, в том числе методическое руководство сотрудниками, относящимися к сельскому врачебному участку, осуществляет врач сельского врачебного участка (врач-терапевт-участковый (врачебной амбулатории, поликлиники), врач общей практики (семейный врач), отделения / центра врача общей практики, врач-педиатр-участковый (поликлиники). Врач, осуществляющий непосредственное руководство сельским врачебным участком, подчиняется заместителю главного врача по амбулаторно-поликлинической работе.

Обслуживание населения на сельском врачебном участке осуществляют:

- фельдшер фельдшерского здравпункта, фельдшерско-акушерского пункта, отделения (кабинета) неотложной помощи; акушерка ФАП, врачебной амбулатории, ЦОВП;
- врач-терапевт-участковый (врачебной амбулатории), медицинская сестра участковая на терапевтическом участке;
- врач-педиатр, врач-педиатр-участковый (поликлиники), медицинская сестра участковая на педиатрическом участке;
- врач общей практики (семейным врач), отделения / центра врача общей практики, помощник врача общей практики, медицинская сестра врача общей практики на участке врача общей практики (семейного врача).

Распределение населения по участкам (рис. 2) осуществляется руководителем медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, в целях максимального обеспечения доступности медицинской помощи и соблюдения иных прав граждан в соответствии со статьей 21 «Выбор врача и медицинской организации» Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Постановлением Правительства Челябинской области от 16.07.2014 г. № 330-П «Об утверждении Порядка организации оказания первичной медико-санитарной помощи в экстренной и неотложной формах, в том числе на дому при вызове медицинского работника, гражданам, которые выбрали медицинскую организацию для получения первичной медико-санитарной помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не по территориально-участковому принципу».

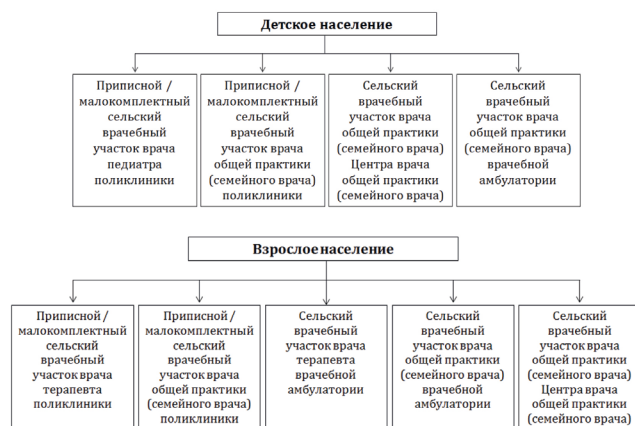


Рис. 2. Варианты распределения (прикрепления) взрослого и детского населения к сельским врачебным участкам

Критериями, регламентирующими распределение населения по участкам, являются:

- численность, половозрастной состав прикрепленного населения (величины населенных пунктов);
- транспортная доступность (расположение населенного пункта, радиус обслуживания населения медицинскими работниками, состояние дорог, наличие транспортного сообщения между населенными пунктами, расстояние до ближайшей медицинской организации, км);
- обеспеченность населения медицинскими работниками.

Оптимальным радиусом обслуживания населения медицинскими работниками сельского врачебного участка (при условии обеспечения санитарным транспортом) является расстояние 7-10 км (расстояние от сельского населенного пункта, в котором расположена врачебная амбулатория или отделение / офис врача общей практики (семейного врача), до самого отдаленного населенного пункта сельского врачебного участка). Однако в зависимости от природных и экономико-географических факторов, влияющих на доступность медицинской помощи, размеры сельских врачебных участков и численность населения на них могут быть различными.

Радиус обслуживания населения медицинскими работниками сельского врачебного участка может увеличиваться до административных границ сельского образования при следующих условиях:

- показатель укомплектованности врачебных должностей в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, — менее 75%;
- показатель укомплектованности участков, оказывающих первичную врачебную медико-санитарную помощь, врачами-терапевтами-участковыми, врачами-педиатрами-участковыми, ВОП (семейная медицина), физическими лицами — менее 75%;
- показатель укомплектованности штатных должностей фельдшерско-акушерских (фельдшерских) пунктов средним медицинским персоналом, физическими лицами — менее 75%.

Общая численность обслуживаемого населения сельским врачебным участком должна соответствовать рекомендуемой численности прикрепленного населения на врачебных участках и составлять 2000 и более человек, однако, учитывая наличие помощника врача сельского врачебного участка, рекомендуемая численность прикрепленного населения может быть увеличена на 700 человек, пропорционально числу помощников (фельдшер и/или акушерка) врача сельского врачебного участка.

Уровни и варианты формирования сельского врачебного участка:

1 Уровень — поликлиника (рис. 3).

1 вариант: приписной врачебный участок поликлиники терапевтический (1700 взрослого населения) / педиатрический (800 детей) / участок врача общей практики отделения ВОП (1200 человек)) — сельский врачебный участок, находящийся за пределами населенного пункта, где находится поликлиника. Врач сельского врачебного участка оказывает первичную медико-санитарную помощь населению населенных пунктов, в которых расположены структурные подразделения — фельдшерские здравпункты или фельдшерско-акушерские пункты.

2 вариант: малокомплектный врачебный участок поликлиники терапевтический (менее 1700 человек) / педиатрический (менее 800 человек) / участок врача общей практики отделения ВОП (менее 1200 человек). Врач сельского врачебного участка оказывает первичную медико-санитарную помощь прикрепленному к малокомплектному участку населению поликлиники, а также населению сельских населенных пунктов, в которых расположены структурные подразделения, — фельдшерские здравпункты или фельдшерско-акушерские пункты.



Рис. 3. Организационно-функциональная структура приписного/малокомплектного сельского врачебного участка поликлиники

2 Уровень — врачебная амбулатория (рис. 4). Сельский врачебный участок врачебной амбулатории терапевтический (1300 человек) / участок врача общей практики, отделения ВОП (1200 человек).

Врач сельского врачебного участка оказывает первичную медико-санитарную помощь населению населенного пункта, в котором находится врачебная амбулатория, а также населению сельских поселений, в которых расположены структурные подразделения, — фельдшерские здравпункты и фельдшерско-акушерские пункты.

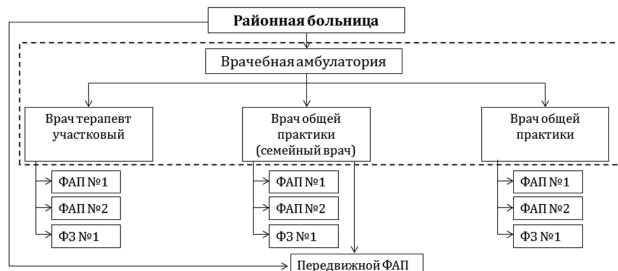


Рис. 4. Организационно-функциональная структура сельского врачебного участка врачебной амбулатории

3 Уровень — центр врача общей практики (рис. 5). Сельский врачебный участок врача общей практики (семейный врач). Врач общей практики организует оказание первичной медико-санитарной помощи населению населенного пункта, где находится ЦОВП, а также сельским населенным пунктам, в которых расположены структурные подразделения, — фельдшерские здравпункты и фельдшерско-акушерские пункты.

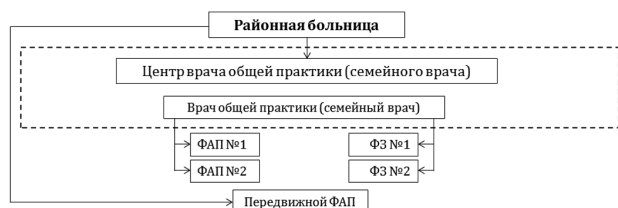


Рис. 5. Организационно-функциональная структура сельского врачебного участка врача общей практики (семейного врача)

ВЫВОДЫ

Низкие показатели укомплектованности участков медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, врачами-терапевтами-участковыми, врачами-педиатрами-участковыми, врачами общей практики (семейными врачами), что влечет за собой низкую доступность первичной врачебной медико-санитарной помощи, большой удельный вес самостоятельного приема специалистами со средним медицинским образованием, риск невыполнения в полном объеме мероприятий регионального проекта «Развитие первично медико-санитарной помощи», и, как следствие, риск недостижения целевых значений индикаторных показателей федерального и региональных проектов.

Отсутствие исчерпывающего нормативно-правового регулирования вопросов организации первичной медико-санитарной помощи в сельской местности требует решения в рамках мероприятий, направленных на реализацию основных принципов модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации.

Организация оказания первичной медико-санитарной помощи сельскому населению по территориально-участковому принципу с формированием организационной модели сельского врачебного участка позволит повысить доступность первичной врачебной медико-санитарной помощи сельскому населению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». — Url: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/dd5b443a6d2c374dc77998bcc6ccad68c593488e/ (дата обращения 02.02.2020)
2. Паспорт региональной составляющей Челябинской области национального проекта «Здравоохранение» утвержден Региональным стратегическим комитетом протокол от 13.12.2018 г. — Url: <http://www.zdrav74.ru/files/zdrav74/Rieghsostavliaiushchaia.pdf> (дата обращения 02.02.2020).
3. Решение коллегии Министерства здравоохранения Челябинской области от 23.11.2018 г. № 2 «Организация оказания первичной медико-санитарной помощи населению в населенных пунктах, находящихся в зоне медицинского обслуживания». — Url: <https://www.zdrav74.ru/upload/iblock/798/798ea9329078d04b61ed6d77450b732d.pdf> (дата обращения: 22.10.2020).
4. Решение коллегии министерства здравоохранения Челябинской области от 30.05.2019г. № 3 «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения Челябинской области квалифицированными кадрами по итогам работы за 2018 г.». — Url: http://www.zdrav74.ru/files/zdrav74/rieshieniie_Kollegii_3_ot_30.05.2019.pdf (дата обращения: 21.12.2019).
5. Постановление Правительства Челябинской области от 28.11.2014 г. № 644-П «Государственная программа Челябинской области «Развитие здравоохранения Челябинской области». — Url: <https://www.lawmix.ru/zakonodatelstvo/1901361> (дата обращения: 27.01.2020).
6. Паспорт приоритетного проекта «Обеспечение здравоохранения квалифицированными специалистами», утвержденный президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам (протокол от 26 июля 2017 г. № 8). — Url: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/> (дата обращения: 22.03.2019).
7. Москвичева, М. Г. Анализ обеспеченности врачебными кадрами медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь городскому и сельскому населению Челябинской области / М. Г. Москвичева, М. М. Полинов // Уральский медицинский журнал. — 2020. — № 1 (184). — С. 139-147.
8. Современные проблемы организации медицинской помощи сельскому населению / Н. К. Гусева, М. В. Дютова, В. А. Соколов, И. А. Соколова // Медицинский альманах. — 2015. — № 3 (38). — 11-15. — Url: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-problemy-organizatsii-meditsinskoj-pomoschi-selskomu-naseleniyu> (дата обращения: 16.11.2020).
9. Зубарева Н. Н. Инновационные модели управления системой оказания первичной медико-санитарной помощи (региональный опыт) // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. — 2020. — № 1. — С. 16-25. — Url: <https://cyberleninka.ru/article/n/innovatsionnye-modeli-upravleniya-sistemoy-okazaniya-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-regionalnyy-opyt> (дата обращения: 13.11.2020).

10. Калининская, А. А. Анализ показателей деятельности и пути реформирования здравоохранения села / А. А. Калининская, М. М. Юсупова // Менеджер здравоохранения. – 2016. – № 5. – С. 6-15. – Url: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-pokazateley-deyatelnosti-i-puti-reformirovaniya-zdravooohraneniya-sela>. (дата обращения: 21.12.20).
11. Проклова, Т. Н. Организация медицинской помощи сельскому населению / Т. Н. Проклова, Т. И. Расторгуева, О. Б. Карпова // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2016. – № 5. – С. 86-91. – Url: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-meditsinskoj-pomoschi-selskomu-naseleniyu> (дата обращения: 13.11.2020).
12. Шейман, И. М. Приоритет первичной медико-санитарной помощи - декларация или реальность? / И. М. Шейман, В. И. Шевский, С. В. Сажина // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2019. – № 65 (1). – Url: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1043/30/lang,ru/> (дата обращения: 13.11.2020).

Сведения об авторах

Москвичева Марина Геннадьевна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0001-5009-8120
Email: moskvichevamg@mail.ru

Полинов Максим Михайлович, аспирант
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0002-4334-874X
Email: polinov.2013@mail.ru

Information about the authors

Marina G. Moskvicheva, MD, PhD, Professor
South Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0001-5009-8120
Email: moskvichevamg@mail.ru

Maksim M. Polinov, post-graduate student
South Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0002-4334-874X
Email: polinov.2013@mail.ru

Оригинальная статья
@ Косолапов В.П., Ярмонова М.В., 2021
УДК: 616.12:314.422:614.2
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64

АНАЛИЗ ВЫСОКОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ И ПОИСК ПУТЕЙ ЕЕ РЕШЕНИЯ

В.П. Косолапов, М.В. Ярмонова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж, Российская Федерация

Введение. Статья посвящена анализу состояния сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ), смертности населения от ССЗ и демографической ситуации, а также определению масштабов ССЗ как медико-социальной проблемы на федеральном и региональном уровнях. Выполнен анализ реализации политики в области оказания медицинской помощи больным с ССЗ, исследований работ современных ученых, посвященных решению обозначенной проблемы, и поиск путей решения медико-социальной проблемы высокой заболеваемости и смертности от ССЗ. **Материалы и методы.** Использовались данные официальной статистической информации о заболеваемости и смертности взрослого населения Российской Федерации и Воронежской области за 2010-2019 гг., проанализированы труды современных отечественных и зарубежных ученых, занимающихся решением данной проблемы. **Результаты.** Установлено, что высокая ССЗ и смертность от ССЗ являются острой медико-социальной проблемой. В 2019 г. показатель смертности от ССЗ в РФ составил 46,8% от общего количества умерших. Смертность от ССЗ превышает данный показатель в развитых странах Европейского союза. Несмотря на положительные тенденции в борьбе с этим недугом, превышение смертности от ССЗ в Воронежском регионе выше среднего значения по РФ (601,8 и 573,2 на 100 тыс. населения соответственно). Ухудшение демографической ситуации, наличие действующих целевых проектов в этой области являются основанием для проведения научных исследований по поиску путей снижения ССЗ и смертности взрослого населения. **Выводы.** Высокая заболеваемость и смертность от ССЗ требует поиска новых путей решения проблемы, поскольку существующие подходы к ее решению не являются целостными и универсальными. Актуальным направлением является разработка комплексного подхода, учитывающего медико-социальные особенности взрослого населения региона.

Ключевые слова: медико-социальная проблема, смертность взрослого населения, сердечнососудистые заболевания.

Цитирование: Косолапов, В. П. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения / В. П. Косолапов, М. В. Ярмонова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 58-64. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64.

Cite as: Kosolapov, V. P. The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it / V. P. Kosolapov, M. V. Yarmonova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1) / – P. 58-64. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64.

Рукопись поступила: 23.03.2021. Принята в печать: 30.03.2021.

THE ANALYSIS OF HIGH CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY IN THE ADULT POPULATION AS A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM AND THE SEARCH FOR WAYS TO SOLVE IT

V.P. Kosolapov, M.V. Yarmonova

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Introduction. The article is devoted to the analysis of the state of cardiovascular morbidity (CVD), mortality of the population and the demographic situation, as well as determining the prevalence of CVD as a medical and social problem at the federal and regional levels. The analysis of the implementation of the policy of providing medical care to patients with CVD, modern scientific publications on the indicated problem, and the search for ways to solve the medical and social problem of high morbidity and mortality from CVD are carried out. **Materials and methods.** The data of official statistical information on the morbidity and mortality of the adult population of the Russian Federation and the Voronezh region for 2010–2019 were used, the works of modern domestic and foreign scientists dealing with the solution of this problem were studied. **Results.** It has been established that high CVD and mortality are an acute medical and social problem. Mortality from CVD in Russia in 2019 amounted to 46.8% of the total number of deaths. The mortality rate from CVD in Russia exceeds that in the developed countries of the European Union. Despite the presence of positive trends in the fight against this disease, the mortality rate from CVD in the Voronezh region is higher than the average for the Russian Federation (601.8 and 573.2 per 100 thousand population, respectively). The deterioration of the demographic situation, the presence of active targeted projects in this area are the basis for conducting scientific research to find ways to reduce CVD and mortality in the adult population. **Conclusion.** The high morbidity and mortality from CVD requires a search for new ways to solve the problem, since the existing approaches to its solution are not holistic and universal. It is urgent to develop an integrated approach that takes into account the medical and social characteristics of the adult population of the region.

Keywords: medical and social problem, adult mortality, cardiovascular diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение во всем мире со второй половины XX века ССЗ послужило поводом рассматривать их как «эпидемию ССЗ», избавлением от которой занимаются ученые всех ведущих мировых держав. Сердечно-сосудистые заболевания и в первой половине XXI века занимают лидирующее место среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения, а также являются медико-социальной проблемой Российской Федерации, требующей решения как на федеральном, так и на региональном уровнях. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ССЗ остаются ведущей причиной смертности в мире в течение последних 20 лет. В 2019 г. они заняли первую позицию в списке десяти ведущих причин смертности. «Число смертей от болезней сердца выросло с более 2 млн в 2000 году до почти 9 млн. в 2019-м. Это 16% от общего числа смертей. Эти данные служат очередным напоминанием о необходимости скорейшей активизации работы по профилактике, диагностике и лечению ССЗ», — говорится в докладе Генерального директора ВОЗ [1].

Статья посвящена анализу состояния ССЗ, смертности населения и демографической ситуации, а также определению масштабов ССЗ как медико-социальной проблемы на федеральном и региональном уровнях. Выполнен анализ реализации политики в области оказания медицинской помощи больным с ССЗ, современных научных исследований, посвященных решению обозначенной проблемы, и поиск путей решения медико-социальной проблемы высокой заболеваемости и смертности от ССЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованы данные официальной статистической информации о заболеваемости и смертности взрослого населения Российской Федерации и Воронежской области за 2010–2019 гг., результаты публикаций современных отечественных и зарубежных ученых, занимающихся решением данной проблемы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под медико-социальной проблемой понимается такая медицинская проблема, актуальными в которой являются как медицинские, так и социальные аспекты [2]. Следовательно, в ее решении должны участвовать не столько органы здравоохранения, сколько общество в целом, отдельные его группы, включая семью и индивида.

Среди критериев медико-социальной значимости выделяют следующие:

- наличие приоритетных мест в структуре заболеваемости населения;
- тенденции роста показателей первичной распространенности и заболеваемости;
- тенденции роста показателей инвалидизации, а также большие экономические потери, связанные с временной утратой трудоспособности, стойкой утратой трудоспособности, преждевременной смертностью лиц молодого и среднего возраста, затратами на медицинское обслуживание.

Известно, что показатель смертности (число умерших на 100 тыс. населения) является традиционным индикатором нарушения здоровья населения, а её показатели рассматриваются как наиболее информативные, поскольку их изучение осуществляется на основе государственной регистрации.

Смертность — это массовый процесс, складывающийся из множества единичных смертей, наступивших в разных возрастах; она определяет в своей совокупности порядок вымирания реального или гипотетического поколения [3].

В комплексе показателей здоровья населения смертности и её динамике принадлежит особая роль как наиболее объективному, информативному, поддающемуся количественному измерению показателю, отражающему изменения здоровья в разных регионах в разное время [4].

В России, начиная с середины 1970-х годов и до 2014 года включительно, более половины смертей были обусловлены ССЗ [5]. В отдельные годы (2007-2008 гг.) доля умерших от этого класса причин смерти достигала 57%.

По данным Федеральной службы государственной статистики, ССЗ занимают первое место в структуре смертности на территории РФ [6, 7]. Анализ количественного изменения коэффициента смертности населения РФ по основным классам причин наступления смерти за последние 9 лет показал, что смертность от ССЗ имеет высокий уровень (573,2 на 100 тыс. населения в 2019 г.) и занимает первое место среди остальных причин. Вместе с тем, выявлена тенденция сокращения доли умерших от этого класса причин смерти (с 806,4 на 100 тыс. населения в 2010 г. до 573,2 в 2019 г.), что свидетельствует о положительных результатах совместной деятельности государственных органов в виде законодательных инициатив и органов здравоохранения. Необходимо отметить, что начиная с 2015 года, доля умерших от ССЗ составляет менее половины всех умерших и продолжает снижаться, опустившись в 2019 году до 46,8%.

Качественный анализ болезней ССЗ, ставших причиной смерти в рассматриваемом периоде (рис. 1), показал, что основными смертельными заболеваниями стали: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦБЗ) (301,4 — 57,7% и 177,5 — 34,5% соответственно).

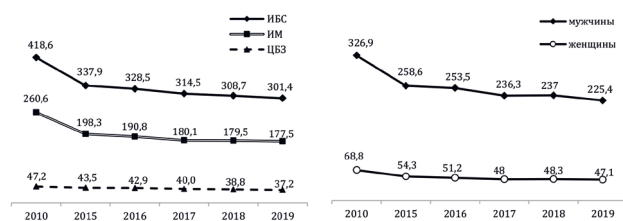


Рис. 1. Динамика показателя смертности (на 10 000 населения) по основным ССЗ

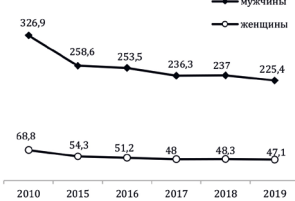


Рис. 2. Динамика показателей смертности (на 10 000 населения) от ССЗ по половому признаку

При оценке демографической ситуации в стране (состояния в области рождаемости, смертности и продолжительности жизни населения) особо значимым фактором является исследование изменения показателей смертности населения в трудоспособном возрасте по половому признаку (мужчины 16-64 лет, женщины 16-59 лет).

Анализ данных Росстата [6, 7] (рис. 2) показывает, что среди трудоспособного населения от ССЗ значительно чаще умирают мужчины, чем женщины (показатель смертности среди мужчин в 2019 г. составил 225,4, что в 4,7 раза больше, чем среди женщин, у которых он составляет 47,1 на 100 тыс. населения). Высокая смертность населения мужского пола трудоспособного возраста наносит большой экономический ущерб внутреннему ва-

ловому продукту страны, т.к. является частой причиной госпитализации и потери трудоспособности населения РФ.

В результате анализа [8-10] установлено, что уровень сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации превышает таковой в большинстве развитых стран Центральной, Западной и Южной Европы. Кроме того, известно, что показатели смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в нашей стране, как среди мужчин, так и среди женщин, примерно в три раза превышают среднеевропейские.

Анализ демографических показателей Воронежского региона [11] позволил сделать вывод, что в целом они соответствуют общероссийским. Однако установлено, что снижение рождаемости с 15,7 до 8,5‰ при незначительно уменьшившейся смертности (с 15,7 до 14,2‰) привели к росту показателя естественной убыли населения на 0,9 до 5,7‰. Этот показатель по Воронежскому региону превосходит аналогичный показатель по РФ на 4,1‰.

Важнейшим фактором, отражающим демографическую ситуацию, является показатель ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ). В рассматриваемом периоде 2010-2019 гг. ОПЖ (рис. 3) в регионе вырос на 4,1 года и составил в 2019 году для обоих полов 73,62 года (67,7 лет для мужчин и 78,41 лет для женщин). Этот показатель по региону на 0,28 года превосходит аналогичный показатель по РФ и на 0,9 года отстает от значения по Центральному федеральному округу (ЦФО). Однако разрыв в ОПЖ мужчин и женщин по-прежнему остается существенным.

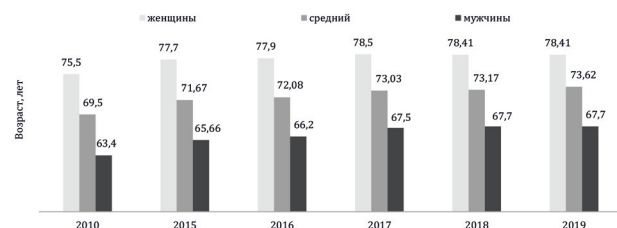


Рис. 3. Динамика изменения ожидаемой продолжительности жизни в Воронежском регионе

По поручению Президента [12] Правительством РФ перед здравоохранением страны поставлена задача к 2024 году достичь ожидаемой продолжительности жизни — 78 лет. Основным резервом для достижения поставленной цели в регионе может стать увеличение ОПЖ мужчин, которые сейчас живут в среднем на 10,71 года меньше женщин. Соотношение групп населения основных возрастов в целом соответствуют данным по РФ. Однако доля пожилых граждан в регионе составляет 54,9%, что на 3,4% больше чем в РФ. При этом установлено, что доля пожилых граждан стабильно растет и опережает показатели 2019 года по РФ (25,9%) и ЦФО (28,1%) и составляет 29,3%, что может привести к более высоким показателям смертности, чем в других регионах [11]. Анализ общей смертности (на 1000 чел. населения) показывает, что за рассмотренный период общая смертность в регионе, так же, как и в РФ и ЦФО, сокращается. Однако Воронежский регион опережает по уровню смертности РФ и ЦФО на 1,9 и 1,5 на 100 тыс. населения соответственно.

Большое значение для экономики региона имеет количество трудоспособного населения. Изучение динамики смертности населения реги-

она трудоспособного возраста показало незначительное ее снижение в рассматриваемом периоде. Однако смертность мужского населения области значительно (в 3,7 раза) превосходит женскую смертность.

Установлено, что первое место среди причин наступления смерти взрослого населения региона занимают ССЗ (42,6%). Исследование структуры летальности от ССЗ показало, что основными причинами ухода из жизни пациентов явились: острый коронарный синдром (ОКС), включая непосредственно острый инфаркт миокарда (ОИМ) — 41%; хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС) — 29%; а также ОИМ и ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа; злокачественными новообразованиями — 3%; тромбозом глубоких вен — 2%; расслаивающей аневризмой аорты — 1%; хроническим пиелонефритом — 1% и др. нозологиями (кардиомиопатиями, невротическими пороками, острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, ишемической болезнью кишечника, острой пневмонией, флегмоной других отделов конечностей, доброкачественными новообразованиями предстательной железы), которые вместе составили 13% [13]. Таким образом, ОИМ является одной из основных причин смертности населения региона от ССЗ. Установлено, что количество зарегистрированных пациентов с ОИМ с 2017 по 2019 гг. увеличилось на 15%, с 3749 до 4318, количество госпитализированных пациентов с ОИМ увеличилось с 2017 по 2019 гг. на 11,4%.

На фоне уменьшения численности населения Воронежской области и увеличения количества зарегистрированных и госпитализированных пациентов с диагнозом ОИМ на 15% и 11,4% соответственно, что свидетельствует о повышении выявляемости ОИМ, показатель смертности от острого инфаркта миокарда имеет тенденцию к росту с 2017 по 2019 гг. с 23,8 на 100 тыс. населения до 27,4 на 100 тыс. населения [13].

Рассматривая структуру летальности от ОИМ, установлено, что госпитальная летальность от этой нозологической единицы уменьшилась с 2016 по 2019 гг. с 11,8% до 9,3%, что свидетельствует об эффективности проводимых мероприятий по совершенствованию специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с ОИМ.

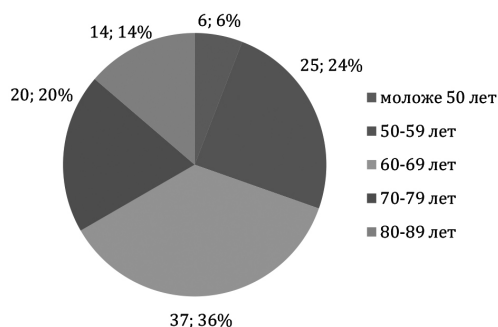


Рис. 4. Структура летальности от ОИМ в регионе в 2019 г. по возрастному показателю

Анализ показал, что среди лиц, умерших от ОИМ (рис. 4), основную долю составляют лица в возрасте 50-69 лет (чаще мужского пола) с Q-инфарктом миокарда, а также поступившие позже 24 часов от начала заболевания с осложненным течением ОИМ и с тяжелой сопутствующей пато-

логией (тромбоэмболические осложнения, декомпенсация ХСН, прогностически неблагоприятные нарушения ритма, тяжелые формы СД в сочетании с хронической болезнью почек, анемией, онкологическими заболеваниями и пр.). Количество заболевших и умерших в областном центре и районах области примерно одинаково [13].

В соответствии с трехуровневой моделью организации медицинской помощи больным ССЗ в Воронежском регионе, первичная медицинская помощь на амбулаторно-поликлиническом этапе осуществляется в трех областных учреждениях (Воронежском областном кардиологическом диспансере, поликлиническом отделении и областном клиническом диагностическом центре), в одиннадцати Воронежских городских поликлиниках, а также в 32 поликлинических отделениях районных больниц.

Основными направлениями политики в области здравоохранения в Российской Федерации являются увеличение к 2024 году ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет, а также снижение смертности от болезней системы кровообращения до 450 на 100 тыс. населения (Указ Президента Российской Федерации В.В. Путина от 07 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»). Только в 2020 году Воронежская область потратила на реализацию национального проекта «Здравоохранение» 3,45 млрд рублей, из которых 2,7 млрд — федеральные средства [14]. В рамках этого проекта в области реализуется федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», которым предусмотрено выделение значительных средств на развитие и модернизацию системы медицинской помощи больным с ССЗ до 2024 г. на переоснащение региональных сосудистых центров, изменение маршрутизации больных с ССЗ, повышение доступности высокоэффективных, малоинвазивных методов лечения ССЗ на территории области. Кроме того, реализуется региональный проект Воронежской области «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», основными целями которого являются снижение смертности от ССЗ, летальности от ОНМК и ОКС. Помимо укрепления материально-технической базы региональный проект предусматривает развитие популяционной и индивидуальной профилактики, дальнейшее внедрение принципов здорового образа жизни. В результате планируется повысить качество выявления факторов риска (ФР) и ранних форм заболеваний.

Понятие о ФР ССЗ появилось в медицинской практике в конце 40-х годов XX века [15-18]. Список ФР достаточно условно (так как в ряде случаев данные факторы пересекаются) подразделяется на «медицинские» и «социальные». Под медико-социальными ФР ССЗ понимаются такие факторы, в которых актуальными для возникновения ССЗ и наступления смерти по этой причине оказываются не только медицинские, но и в значительной степени социальные аспекты жизнедеятельности индивида [19].

Анализ литературных источников [20, 21] и медицинской практики врачей-кардиологов показал, что в системах оценки риска ССЗ учитываются медицинские ФР ССЗ, которые считаются традиционными (классическими), такие как избыточная масса тела, повышенный уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, холестерин и глюкозы в крови и др. Кроме того, в трудах

отечественных и зарубежных ученых [22-24] приводится перечень медицинских ФР ССЗ, которые дополняют традиционные: наследственная предрасположенность (семейный анамнез), кальций в коронарных артериях, острые респираторные вирусные инфекции, периодонтит, онкологические заболевания, специфические мужские и женские болезни (эректильная дисфункция, презекламсия, синдром поликистозных яичников), аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит), синдром обструктивного апноэ сна (храп) и др.

Социальные ФР ССЗ оказывают значительное влияние на правильную оценку общего риска этого заболевания. В качестве классических «социальных» ФР ССЗ рассматриваются курение, употребление алкогольных напитков, преклонный возраст. Социальные ФР ССЗ могут быть дополнены следующими: низкий социально-экономический статус, недостаточная социальная поддержка, социальная изоляция, этническая принадлежность, стрессы различных типов, депрессия, тревожность [25-28].

В интенсивном ритме современной жизни появились ФР ССЗ, которые дополняют «социальные» и носят название «психосоциальные»: депрессия, тревога, стресс на работе и в семье.

Перечисленные ФР учитываются как самостоятельно, так и в качестве усиливающего компонента степени риска ССЗ от традиционных факторов. При отсутствии усиливающего компонента риск развития ССЗ снижается, а прогноз улучшается и наоборот. Стратегия профилактики ССЗ зависит от сердечно-сосудистого риска (ССР): чем выше риск, тем интенсивнее должны быть профилактические мероприятия.

Комплексной оценкой риска развития ССЗ занимаются с 90-х гг. XX века. На основе различных многофакторных моделей расчета суммарного риска ССЗ были построены широко применяемые сейчас американская Фремингемская шкала суммарного коронарного риска [29] и европейская шкала суммарного риска SCORE, прогнозирующая 10-летний фатальный риск всех ССЗ для стран Европы с низким и высоким уровнем риска [30, 31]. В 2004 г. вариант модели SCORE для стран высокого риска был рассчитан для российской популяции [32].

Своевременным выявлением лиц высокого риска развития ССЗ стали активно заниматься в постперестроечный период, когда были отмечены резкие скачки смертности (в 1993 г., а затем в 2000-2003 гг.), особенно среди мужчин. В период социально-политических преобразований наибольший всплеск смертности наблюдался в трудоспособном возрасте — от 25 до 64 лет. По сравнению с 1990 г. этот показатель вырос на 37% у мужчин и на 15% — у женщин [33].

Большое количество отечественных и зарубежных ученых в XXI веке посвятили свои научные работы исследованию медико-социальных аспектов различных ССЗ и выработке предложений по их профилактике. Так, И.Е. Сазонов [34] провел комплексное медико-социальное исследование и на основе экспертного оценивания разработал научно обоснованные рекомендации по совершенствованию профилактики заболеваемости острого инсульта с учетом медико-социальных факторов риска, характерных для Воронежской области. М.М. Юсупова [35] выполнила комплексное медико-социальное исследование больных, перенесших инсульт, с учетом социальной ситуации в Чеченской Республике в послевоенный период, создала

социально-психологический портрет больного, перенесшего инсульт, и на этой основе определила последовательность и приоритеты восстановления отдельных звеньев системы здравоохранения республики. И.Д. Гербекова [36] на основе изучения медико-социальных аспектов заболеваемости инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения у населения муниципального района Карачаево-Черкесской республики разработала целевую программу профилактики болезней системы кровообращения и определила комплекс мероприятий по их профилактике. Д.Д. Давлятова [37] исследовала уровень информированности населения Республики Таджикистан в области ССЗ, готовности лиц с факторами риска к изменению образа жизни. Использование математического анализа сердечного ритма дало возможность автору определить степень напряжения регуляторных механизмов и своевременно диагностировать донозологические состояния с целью проведения первичных профилактических мероприятий, направленных на сокращение ССЗ в Таджикистане.

В исследовании [38], посвященном рассмотрению медико-социальных аспектов болезней системы кровообращения среди сельского населения, З.Р. Ибрагимова выполнила комплексную оценку заболеваемости, инвалидности и смертности сельского населения от ССЗ, разработала обобщенную медико-социальную характеристику больных и разработала комплекс мероприятий по профилактике ССЗ и совершенствованию медицинской помощи больным. Е.Н. Гаас в своем исследовании [39] проанализировала роль амбулаторно-поликлинических учреждений на примере сердечно-сосудистой патологии в сокращении предотвратимых потерь здоровья трудоспособного населения. Результатом работы стали предложения по оптимизации деятельности поликлиник, направленные на сокращение предотвратимых потерь здоровья от изученной патологии. М.Ю. Грищенко [40] в работе, посвященной изучению динамики эпидемиологической ситуации по факторам риска ССЗ в крупном промышленном регионе на уровне субъекта федерации, провел сравнительный анализ распространенности основных ФР ССЗ за пятилетний период. Им были установлены пятилетние изменения и тенденции в распространенности основных ФР ССЗ и определен глобальный суммарный риск смертельных осложнений, связанный с ССЗ в популяции, мужчин и женщин для одного из крупных промышленных регионов.

Исследования, проведенные в США и ряде европейских стран [41-43], показали, что надежды, возлагавшиеся на высокотехнологичные виды помощи (транскатетерную баллонную ангиопластику, операции аортокоронарного шунтирования и др.), как средства первой линии для борьбы с ССЗ, не оправдались. В то же время показано, что на финансирование профилактических программ, основанных на коррекции ФР и способных отсрочить развитие ИМ или мозговых инсультов, требуется гораздо меньше средств, чем на лечение уже развившихся кардиоваскулярных катастроф. Моделирование ситуации в 5 европейских странах (Германии, Франции, Швеции, Италии и Великобритании), где АГ страдает 33% взрослого населения, показывает, что адекватная коррекция только одного ФР, такого, как АГ, позволила бы обеспечить экономию в 1,26 млрд евро ежегодно.

Изучением количественной оценки вклада

различных ФР в ССЗ и смертность занимались и другие соотечественники [43-45], однако данные о применении практических результатов проведенных исследований немногочисленны. Имеются лишь единичные проспективные исследования прогностической значимости суммарного ССР и факторов, его составляющих.

На сегодняшний день имеется незначительное количество подходов, позволяющих решить затронутую проблему, при этом существующие и применяемые подходы, рассмотренные выше, нельзя назвать целостными и универсальными. Наиболее распространенные из них: выделение определенной группы населения, анкетирование и компьютерная обработка полученных данных или анализ медицинской документации пациентов, обратившихся за помощью в различные медицинские организации и составление общих выводов на основании полученных данных. Эти подходы не являются комплексными, так как рассматривают только одну из сторон вопроса, чего недостаточно для решения проблемы смертности населения от ССЗ. В намеченном направлении также работают Федеральное медико-биологическое агентство, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Российский геронтологический научно-исследовательский центр, МГМУ имени И.М. Сеченова и многие другие организации, заинтересованные в решении проблемы чрезвычайно высокой смертности населения в РФ от ССЗ. При этом, по данным большинства проанализированных исследований, значительная часть смертей, обусловленных ССЗ, является предотвратимой, особенно если речь идет о населении трудоспособного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что высокая ССЗ и смертность являются острой медико-социальной проблемой, наносящей ощутимый урон и влияющей на ухудшение демографической ситуации в стране, требующей решения как на федеральном, так и на региональном уровнях. Несмотря на наличие положительных тенденций в региональном здравоохранении, превышение смертности от ССЗ выше среднего значения по РФ и ЦФО, требования Указа Президента Российской Федерации «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» и Плана выполнения мероприятий федерального и регионального проектов «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» являются основанием для проведения научных исследований по поиску путей ее снижения.

Изучение и анализ большого количества научных трудов отечественных и зарубежных ученых, посвященных решению обозначенной проблемы, показал, что универсального метода ее решения не существует.

Поэтому разработка подхода, направленного непосредственно на выявление закономерности между влиянием различных медико-социальных ФР и смертностью населения от ССЗ, а также разработка комплекса мероприятий по профилактике ССЗ и совершенствованию медицинской помощи больным Воронежского региона с целью дальнейшего сокращения смертности от ССЗ и увеличения ожидаемой продолжительности жизни, является актуальной с научной и практической точки зрения задачей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Статистика ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире за период 2000-2019 гг. – Url: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (дата обращения: 15.02.2021).
2. Большой словарь медицинских требований / под ред. В. И. Смирнова. – М.: Центрполиграф, 2007. – 959 с.
3. Жилина, Н. М. Анализ смертности населения г. Новокузнецка на основе электронной базы данных за период 1999–2007 гг. / Н. М. Жилина, А. Е. Фадеева, Г. И. Чеченин // Санитария и гигиена – 2009. – № 6. – С. 38.
4. Бегун, Д. Н. Болезни системы кровообращения как медико-социальная проблема / Д. Н. Бегун, Т. А. Морозова, А. В. Сурикова // Молодой ученый. – 2019. – № 8 (246). – С. 25–28.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Url: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2016-god> (дата обращения: 15.02.2021).
6. Здравоохранение в России: Официальное издание Федеральной службы государственной статистики (Росстат). – М.: Росстат, 2019. – 170 с.
7. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения по субъектам Российской Федерации за 2019 год. – Url: <https://rosstat.gov.ru/search?q=> (дата обращения: 15.02.2021).
8. Оганов, Р. Г. Факторы риска и профилактика сердечнососудистых заболеваний // Качество жизни. Медицина. – 2003. – № 2. – С. 10–15.
9. Харченко, В. И. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах / В. И. Харченко, Е. П. Какорина, М. В. Корякин // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 65–77.
10. Huhtasaari, F. Cardiovascular risk factors in the Northern Sweden Monica Study / F. Huhtasaari, K. Asplund, P. Wester // Acta Med Scand. 1988. – № 224. – P. 99–108.
11. Аналитический доклад «Итоги работы здравоохранения Воронежской области за 2019 и задачи на 2020 год»: Сборник аналитических материалов по итогам работы департамента здравоохранения Воронежской области и подведомственных медицинских организаций // Департамент здравоохранения Воронежской области. – Воронеж: Кварта, 2020. – 244 с.
12. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» // «Российская газета» — Федеральный выпуск – № 97с (7560).
13. Отчет главного внештатного специалиста-кардиолога департамента здравоохранения о работе кардиологической службы Воронежской области в 2019 году. – Воронеж: Кварта, 2020. – 175 с.
14. О ходе реализации на территории региона национального проекта «Здравоохранение». – Url: <https://news.myseldon.com/ru/news/index/224104165> (дата обращения: 15.02.2021).
15. Мясников, А. Л. Сто вопросов и ответов о заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Москва: Медицина, 1965. – 62 с.
16. Dawber, T. R. Epidemiological approaches to heart disease: the framingham study / T. R. Dawber, G. F. Meadors, F. E. J. Moore // American Journal of Public Health. – 1951. – Vol. 41 (3). – 279–81.
17. Keys, A. Coronary heart disease in seven countries // Circulation. – 1970. – Vol. 41 (suppl. 1). – P. 11–121.
18. Epstein, Fh. An epidemiological study in a total community: the Tecumseh project // Published Medical bulletin (Ann Arbor, Mich.). – 1960 – P. 45–78.

19. Большая медицинская энциклопедия / под ред. Б. В. Петровский. – М. : Советская энциклопедия. – 1998. – 235 с.
20. Аскаров, Р. А. Медико-социальные факторы и их пространственное влияние на смертность населения от болезней системы кровообращения (на примере республики Башкортостан) / Р. А. Аскаров, И. А. Лакман, З. Ф. Аскарова, А. А. Агапитов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6 (146) – С. 146–151.
21. Береславская, Е. Б. Заболевания сердечно-сосудистой системы. Современный взгляд на лечение и профилактику / Е. Б. Береславская. – М. : ИГ «Весь», 2010. – С. 45–57.
22. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016 г.) // European Heart Journal. – 2016. – Т. 37, вып. 29. – 85 с.
23. Шарипова, Е. В. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях / Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко, А. С. Левина // Журнал инфектологии. – 2017. – № 9 (4). – С. 14–23.
24. Корнеева, О. Н. Синдром обструктивного апноэ сна глазами кардиолога. – Url: <https://internist.ru/publications/detail/sindrom-obstruktivnogo-apnoe-sna-glazami-kardiologa/> (дата обращения: 15.02.2021).
25. Socio-economic status allows predicting the second cardiovascular event / Ohm, J. et al. // European Journal of Preventive Cardiology. – 2018. – 25 (9). – P. 985–993.
26. Валторта, Н. К. Одиночество, социальная изоляция и риск сердечно-сосудистых заболеваний в Английском лонгитюдном исследовании старения // Европейский журнал профилактической кардиологии. – 2018. – № 25 (13). – P. 1387–1396.
27. Richards, S. H. Psychological interventions in coronary heart disease: A Cochrane Systematic Review and meta-analysis // European Journal of Preventive Cardiology. – 2018 – Vol. 25 (3). – P. 247–259.
28. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals/ K. M. Anderson, P. W. Wilson, P. M. Odell, W. B. Kannel // Circulation – 1991. – № 83. – P. 356–362.
29. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation/ R. B. Sr D'Agostino, S. Grundy, L. M. Sullivan, P. Wilson // JAMA – 2001. – № 286. – P. 180–187.
30. Conroy, R. M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. M. Conroy, K. Pyörälä, A. P. Fitzgerald // Eur Heart J. – 2003. – № 24. – P. 987–1003.
31. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. – 2003 – Vol. 10 (4). – P. 1–10.
32. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации / под ред. О. Г. Оганова // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия. Теория и практика» – 2011 – № 10 (6). – С. 35–48.
33. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Шальнова, С. А. Имаева А. Э. и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – № 15 (4). – С. 450–466.
34. Сазонов, И. Э. Медико-социальные аспекты острого инсульта и пути его профилактики в современных условиях : автореферат ... канд. мед. наук / И. Э. Сазонов. – Воронеж, 2011. – 26 с.
35. Юсупова, М. М. Медико-социальные аспекты заболеваемости инсультом населения : автореферат ... канд. мед. наук / М. М. Юсупова. – М. – 2011. – 24 с.
36. Гербекова, И. Д. Комплексное медико-социальное исследование заболеваемости населения инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения и мероприятия по их профилактике на муниципальном уровне : автореферат ... канд. мед. наук / И. Д. Гербекова. – М., 2011. – 26 с.
37. Давлятова, Д. Д. Особенности профилактики гипертонической болезни в зависимости от состояния автономной нервной системы у больных и здоровых с наличием и без факторов риска : дис. ... канд. мед. наук / Д. Д. Давлятова. – Душанбе, 2011. – 125 с.
38. Ибрагимова, Э. Р. Медико-социальные аспекты болезней системы кровообращения среди сельского населения и мероприятия по их профилактике тема диссертации и автореферата : автореферат ... канд. мед. наук / Э. Р. Ибрагимова. – М., 2011. – 23 с.
39. Гаас, Е. Н. Роль амбулаторно-поликлинических учреждений в сокращении предотвратимых потерь здоровья трудоспособного населения (на примере сердечно-сосудистой патологии) : Автореферат ... канд. мед. наук / Е. Н. Гаас. – Красноярск, 2011. – 22 с.
40. Грищенко, М. Ю. Динамика эпидемиологической ситуации по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном промышленном регионе (по данным пятилетнего мониторинга) : Автореферат ... канд. мед. наук / М. Ю. Грищенко. – Челябинск, 2009. – 23 с.
41. Harding, S. All cause and cardiovascular mortality in African migrants living in Portugal: evidence of large social inequalities / A. Teyhan, M. Rosato, P. Santana // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. – 2008. – Vol. 15 (6). – P. 670–676.
42. Ethnic group disparities in 10-year trends in stroke incidence and vascular risk factors: the South London Stroke Register (SLSR) / P. U. Heuschmann, A. P. Grieve, A. M. Toschke, [et al.] // Stroke. – 2008. – Vol. 39 (8). – P. 2204–2210.
43. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group / K. Honjo, H. Iso, M. L. Inoue, S. Tsugane // Stroke. – 2008. – Vol. 39 (10). – P. 2886–2890.
44. Баланова, Ю. А. Оценка и прогноз эпидемиологической ситуации в отношении сердечно-сосудистых заболеваний среди мужского населения г. Москвы 35–64 лет (26-летнее наблюдение) : дис. ... канд. мед. наук / Ю. А. Баланова. – М., 2008. – 25 с.
45. Гаврилова Н. Е. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, их динамика за 25-летний период и значение для здоровья пожилых : автореферат дисс. ... канд. мед. наук / Н. Е. Гаврилова. – М., 2006. – 24 с.
46. Киреев, С. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, смертность и ожидаемая продолжительность жизни среди женского населения 35–64 лет г. Москвы за период с 1980 по 2001 гг. : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Киреев. – М., 2008. – 25 с.

Сведения об авторах

Косолапов Владимир Петрович, д.м.н. профессор
ФГБОУ ВО «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж, Россия.

Ярмонова Маргарита Викторовна, аспирант
ФГБОУ ВО «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж, Россия.
Email: mv.yarmonova@mail.ru

Information about the authors

Vladimir P. Kosolapov, PhD, Professor
Voronezh N.N. Burdenko State Medical University,
Voronezh, Russia.

Margarita V. Yarmonova, graduate student
Voronezh N.N. Burdenko State Medical University,
Voronezh, Russia.
Email: mv.yarmonova@mail.ru

Клиническое наблюдение

@ Лисовская Т.В., Смирнова С.С., Гзгзян А.М., Киреев Д.Е., Салимов Д.Ф., Попов Р.Э., Буев Ю.Е., 2021

УДК 618.177-089.888.11-006:347.631:616.98

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-65-69

СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО И ВИЧ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ПРИ КОМОРБИДНОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ

Т.В. Лисовская^{1, 2}, С.С. Смирнова³, А.М. Гзгзян⁴,
Д.Е. Киреев⁵, Д.Ф. Салимов², Р.Э. Попов⁴, Ю.Е. Буев²

¹ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

² ООО «Клинический институт репродуктивной медицины», г. Екатеринбург, Российская Федерация

³ ФГБУ «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Москва, Российская Федерация

Введение. Значительное повышение качества и увеличение продолжительности жизни больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) на фоне лечения антиретровирусными препаратами (АРВП), обуславливает потребность в реализации репродуктивной функции этих пациентов. Участие суррогатной матери в лечении бесплодия у ВИЧ-инфицированных потенциальных родителей, предусмотренное российским законодательством, требует дополнительных решений ряда клинических и организационных проблем. **Цель работы:** на примере конкретной клинической ситуации с учетом литературных данных обосновать программу суррогатного материнства в качестве метода выбора для лечения бесплодия у пациентов с ВИЧ-позитивным статусом и коморбидным онкологическим заболеванием, а также междисциплинарный подход к организации его проведения. **Материалы.** Сообщение касается случая применения программы суррогатного материнства для супружеской пары с позитивным ВИЧ-статусом в 4-й стадии заболевания с использованием спермы мужа и донорских ооцитов. Применение донорских ооцитов в данной ситуации обусловлено наступившей менопаузой на фоне коморбидного тяжелого онкозаболевания, потребовавшего многократных курсов химиотерапии. **Заключение.** Потенциальные биологические родители с положительным ВИЧ-статусом в 4 стадии заболевания могут иметь коморбидную онкологическую патологию, которая сама по себе, а также ее лечение способствуют снижению фертильности, а для будущей биологической мамы являются препятствием для самостоятельного вынашивания беременности. В связи с этим программа суррогатного материнства является методом выбора для лечения бесплодия в данной клинической ситуации. Информирование суррогатной мамы о потенциальных рисках инфицирования при участии генетических родителей с ВИЧ-позитивным статусом на различных этапах ЭКО и о профилактических мероприятиях в период вынашивания беременности целесообразно проводить акушерам-гинекологам (репродуктологам) совместно с инфекционистом областных центров по профилактике и борьбе со СПИДом.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, суррогатное материнство, ВИЧ, коморбидное онкологическое заболевание.

Цитирование: Суррогатное материнство и ВИЧ: особенности клинического случая при коморбидном онкологическом заболевании / Т. В. Лисовская, С. С. Смирнова, А. М. Гзгзян [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 65-69. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-65-69.

Cite as: Surrogacy and HIV: features of a clinical case in comorbid oncological cancer / T. V. Lisovskaya, S. S. Smirnova, A. M. Gzgyan [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 65-69. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-65-69.

Рукопись поступила: 20.02.2021. Принята в печать: 07.04.2021

SURROGACY AND HIV: FEATURES OF A CLINICAL CASE IN COMORBID CANCERT.V. Lisovskaya^{1, 2}, S.S. Smirnova³, A.M. Gzgyan⁴,
D.E. Kireev⁵, D.F. Salimov², R.E. Popov⁴¹ Ural Research Institute for Maternal and Child Welfare, Ekaterinburg, Russian Federation² Clinical Institute of Reproductive Medicine, Ekaterinburg, Russian Federation³ Research Institute of Viral Infections, Ekaterinburg, Russian Federation⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation⁵ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Introduction. A significant increase in the quality and increase in the life expectancy of HIV patients during treatment with antiretroviral drugs necessitates the implementation of the reproductive function in these patients. The participation of a surrogate mother in the treatment of infertility in HIV-infected potential parents, provided by the Russian legislation, requires additional solutions to a number of clinical and organizational problems. The aim was to substantiate a surrogacy program as a method of choice for the treatment of infertility in patients with HIV-positive status and comorbid cancer and also a multidisciplinary approach to organizing it on the example of a specific clinical situation and based on the analysis literature data. **Materials.** We report a case of using a surrogacy program for a married couple with a positive HIV status in the 4th stage of the disease using the husband's sperm and donor oocytes. The use of donor oocytes in this situation is due to the onset of menopause against the background of a comorbid severe cancer that required multiple courses of chemotherapy. **Conclusion.** Potential biological parents with a positive HIV status in stage 4 of the disease may have a comorbid oncological pathology, which in itself, as well as its treatment, contributes to a decrease in fertility, and for the future biological mother, it is an obstacle to independently carrying a pregnancy. In this regard, the surrogacy program is the method of choice for the treatment of infertility in this clinical situation. It is advisable for obstetricians-gynecologists (reproductologists) to inform the surrogate mother about the potential risks of infection with the participation of genetic parents with HIV-positive status at various stages of IVF and about preventive measures during gestation in conjunction with the infectious disease specialist of the regional centers for the prevention and control of AIDS.

Keywords: in vitro fertilization, surrogacy, HIV infection, comorbid cancer.

ВВЕДЕНИЕ

С увеличением в Российской Федерации числа лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), достигшего на конец 2019 года 1 420 975 человек, отмечается значительный рост заболеваемости среди лиц репродуктивного возраста, 36,8% из которых составляют женщины. Так, среди женщин в возрастной группе 20-40 лет инфицировано ВИЧ уже более 1% популяции, а в возрасте 35-39 лет этот показатель достиг 2,07% [1]. Особое внимание следует обратить на ежегодный прирост заболеваемости во многих странах в гетеросексуальной популяции, практикующей незащищенные половые контакты и являющейся наиболее сексуально активной [2]. При этом значительные последствия активности и увеличение продолжительности жизни больных ВИЧ на фоне лечения антиретровирусными препаратами (АРВП) обуславливает потребность в реализации репродуктивной функции у данной категории пациентов [3]. Клинические протоколы ВОЗ предусматривают поддержку сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ/СПИД [4]. Зачатие естественным путем при ВИЧ для серодискордантных пар считается возможным при обязательном соблюдении ряда условий [5]:

- вирусная нагрузка, устойчиво неопределяемая в течение, по крайней мере, 6 месяцев на фоне приема антиретровирусной терапии;
- отсутствие половых инфекций или поражений слизистых оболочек;
- фертильность обоих партнеров (после соответствующей оценки);

– незащищенный половой акт только в период овуляции.

При этом сохраняются риски контаминации ВИЧ при естественном зачатии, и в 4,3% инфицирование половым путем серонегативного партнера происходит даже в случае неопределяемой вирусной нагрузки в крови инфицированного партнера [6, 7]. Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для пациентов с ВИЧ является не только методом лечения бесплодия, но и способом предотвращения контаминации в серодискордантных парах при сохраненной фертильности [8].

Утверждение порядка оказания медицинской помощи при бесплодии с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе для ВИЧ-инфицированных, способствовало увеличению числа пациентов данной категории в клиниках ВРТ России [9]. Значительно возросло число обращений пациентов с ВИЧ в клиники ВРТ России с начала 2016 года, когда ВРТ для данной категории пациентов были включены в перечень медицинских услуг по программам обязательного медицинского страхования (ОМС). В зарубежных клиниках, например, в Канаде, применение программ ВРТ для ВИЧ-инфицированных пациентов также значительно увеличилось за последние 15 лет [10].

Цель работы: на примере конкретной клинической ситуации с учетом литературных данных обосновать программу суррогатного материнства в качестве метода выбора для лечения бесплодия

у пациентов с ВИЧ-положительным статусом и коморбидным онкологическим заболеванием, а также междисциплинарный подход к организации его проведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пара, состоящая в зарегистрированном браке, постоянно проживающая в г. Москве, обратилась в медицинский центр г. Екатеринбурга по поводу бесплодия.

Из анамнеза известно, что пациентка С., 53 года, состоит во втором браке. От первого брака, в котором состояла 12 лет, имеет двоих здоровых детей 32-х и 33-х лет. В анамнезе — использование внутриматочной спирали в качестве контрацепции. Во втором браке состоит 11 лет. Супруг Я., 37 лет, детей нет.

У супруга восемь лет назад диагностирована ВИЧ-инфекция. Мужчина находится под наблюдением инфекциониста Центра профилактики и борьбы со СПИД (г. Москва), получает антиретровирусную терапию (АРВТ). На момент обращения у пациента диагностирована 4 Б стадия заболевания ($CD4\ 0,34 \times 10^9/l$), недетектируемая вирусная нагрузка в крови более 6 месяцев. По результатам спермограммы — нормозооспермия.

У пациентки ВИЧ диагностирован шесть лет назад, находится под наблюдением инфекциониста Центра профилактики и борьбы со СПИД (г. Москва), получает АРВТ. На момент обращения у пациентки 3 стадия ВИЧ ($CD4\ 0,28 \times 10^9/l$), недетектируемая вирусная нагрузка в крови более шести месяцев. Четыре года назад выявлена лимфома Ходжкина, по поводу чего проведено 12 курсов химиотерапии; в течение последних трех лет — ремиссия заболевания. Менопауза в течение 3-х лет. Гормоны крови: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 115,80 мМЕ/мл; лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 86,7 мМЕ/мл; эстрадиол — 22,0 пмоль/л; тиреотропный гормон (ТТГ) — 3,2 мМЕ/мл, пролактин — 117,2 мМЕ/мл; антимюллеров гормон (АМГ) — 0 нг/мл. При УЗИ органов малого таза: матка с четкими контурами, размерами $53 \times 48 \times 46$ мм. М-эхо — 2 мм, структура неоднородная с небольшим количеством включений. Яичники с четкими контурами, размерами: правый — $30 \times 28 \times 17$ мм, левый — $30 \times 26 \times 15$ мм, структура неоднородна. Дополнительных образований в области малого таза не обнаружено.

Учитывая наличие менопаузы в течение трех лет, сопутствующее онкозаболевание у женщины, а также ВИЧ-статус обоих супругов, лечащим врачом для лечения бесплодия была рекомендована программа суррогатного материнства с донорскими ооцитами и спермой мужа.

Договор между пациентами и двумя потенциальными суррогатными мамами был ранее заключен в одной из юридических компаний. Лечащим врачом было выяснено, что на момент обращения в клинику потенциальные суррогатные мамы не были проинформированы о ВИЧ-статусе генетических родителей. Для консультирования по данным вопросам суррогатные мамы были направлены перед программой ВРТ в Свердловский Центр профилактики и борьбы со СПИД. Суррогатными мамами и супругом одной из суррогатных мам, состоящей в браке, были оформлены подробные информированные согласия.

Проведена программа ЭКО с донорскими ооцитами и спермой мужа и программа суррогатного материнства с участием 2-х суррогатных матерей:

одной, состоящей в зарегистрированном браке, другой, не состоящей в браке. Перед программой ЭКО проведена лабораторная обработка спермы ВИЧ-положительного мужа с последующим анализом на наличие РНК/ДНК ВИЧ в порции эякулята. В результате переноса по одному эмбриону каждой суррогатной матери у обеих наступили одноплодные беременности. У одной из суррогатных матерей в сроке 6-7 недель была диагностирована неразвивающаяся беременность, проведен медикаментозный аборт. Беременность у второй суррогатной матери развивалась нормально. При постановке на учет по поводу беременности по месту жительства и при дальнейшем наблюдении в течение беременности (в 10 недель и 32 недели) анализ на ВИЧ — отрицательный.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Важно отметить, что проведение ЭКО в соответствии с российскими нормативными документами возможно для ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии 3 или 4А, 4Б, 4В заболевания при отсутствии его прогрессирования в течение шести месяцев. При этом обязательным условием является получение пациенткой АРВТ как в программе ЭКО, так и в период всей беременности [9]. Именно поэтому для минимизации дополнительной лекарственной нагрузки ВИЧ-серопозитивным женщинам, как правило, применяются короткие протоколы стимуляции овуляции с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), в том числе и в программах суррогатного материнства. При этом авторы отмечают сниженный овариальный резерв у ВИЧ-инфицированных женщин и более низкую эффективность любых программ ЭКО [11].

К более сложным клиническим случаям, безусловно, относятся ситуации, при которых необходимо применение программы суррогатного материнства в связи с невозможностью вынашивания беременности ВИЧ-инфицированной пациенткой из-за отсутствия матки, анатомических и функциональных особенностей [12, 13].

Следует отметить, что во многих зарубежных странах суррогатное материнство запрещено по этическим и религиозным соображениям, в некоторых запрещено или активно обсуждается вопрос о запрете суррогатного материнства на коммерческой основе [14, 15, 16].

Учитывая, что российское законодательство не исключает возможность применения данного вида лечения бесплодия [17], а также законодательно закрепленные права ВИЧ-инфицированных граждан на получение любых видов лечения наравне со всеми другими гражданами [18], определенный контингент пациентов с ВИЧ-положительным статусом будет нуждаться в проведении данного вида лечения.

Участие здоровой суррогатной матери в лечении бесплодия ВИЧ-инфицированных потенциальных родителей допускается нормативными документами [9] при условии ее информированного добровольного согласия, полученного после консультации врачом-инфекционистом Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, а также предоставления ей полной информации о возможных рисках для ее здоровья. Вопросы информирования суррогатной матери о ВИЧ-статусе потенциальных биологических родителей активно обсуждаются не только в отечественной, но и зарубежной литературе. При этом указывается на необходимость информиро-

вать суррогатную мать не только о самом ВИЧ-статусе биологических родителей, но и о процедуре специальной подготовки спермы ВИЧ-позитивного мужчины в программе ВРТ, направленной на профилактику контаминации инфекции [19].

Однако следует отметить, что врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями не всегда в полной мере компетентен в особенностях технологии суррогатного материнства и, значит, не в состоянии предоставить полную информацию о возможных рисках для здоровья суррогатной матери, ее супруга (в случае, если она состоит в браке) и будущего ребенка (в случае наступления беременности). В этой связи следует также помнить и о закрепленной законодательно [17] ответственности лечащего врача за организацию лечебно-диагностического процесса, в том числе за полноту предоставленной информации о потенциальных для здоровья рисках.

Технология применения ЭКО, в том числе в программах суррогатного материнства, ВИЧ-позитивным пациентам, безусловно, максимально способствует предотвращению возможной передачи ВИЧ. Так, порядком оказания медицинской помощи таким пациентам рекомендовано [9] проведение экспертизы качества очистки эякулята ВИЧ-инфицированного мужчины перед экстракорпоральным оплодотворением (рис.).



Возможность контаминации ВИЧ в процедурах ЭКО в случаях ВИЧ-позитивного статуса у женщины считается маловероятной. Высказано предположение, что обнаружение ВИЧ на клетках тканей репродуктивных органов женщины (ооцитах, фолликулярной жидкости, эндометрия) связано с контаминацией менструальной кровью [21].

Однако суррогатная мама гипотетически может рассматриваться как контактное лицо ВИЧ-позитивных генетических родителей, так как она имеет потенциальную возможность инфицироваться. Очевидно, что информированное согласие суррогатной мамы на участие в программе ВРТ для ВИЧ-инфицированных генетических родителей должно содержать следующую информацию:

- о низких рисках инфицирования суррогатной матери через гаметы и эмбрион генетических родителей с ВИЧ;

- о рисках инфицирования супруга и/или других половых партнеров суррогатной матери в период наступившей беременности половым или гемоконтактным путем, что не связано с проведением программы экстракорпорального оплодотворения;

- о низких рисках инфицирования плода;
- о возможном наблюдении суррогатной матери инфекционистом центра профилактики СПИД в случае наступления беременности.

Следует подчеркнуть, что юридические и финансовые аспекты отношений между биологическими родителями и суррогатными мамами прописываются, как правило, юристами различных юридических учреждений до обращения в медицинские организации. Данные договоры, как правило, не предусматривают все возможные медицинские ситуации и связанные с ними юридические коллизии, которые могут возникнуть при применении программ суррогатного материнства для ВИЧ-инфицированных пациентов, что является поводом для дальнейшего совершенствования нормативно-правовой базы, касающейся суррогатного материнства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ВИЧ-позитивным статусом в 4-ой стадии заболевания могут иметь коморбидную онкологическую патологию, которая сама по себе, а также ее лечение способствуют снижению фертильности, а для будущей биологической мамы являются препятствием для самостоятельного вынашивания беременности. В связи с этим программа суррогатного материнства является методом выбора для лечения бесплодия в данной клинической ситуации.

При проведении программы суррогатного материнства необходимо в обязательном порядке предусмотреть все мероприятия, направленные на минимизацию потенциальных рисков контаминации ВИЧ как в протоколе ЭКО, так и в период вынашивания беременности.

Информирование суррогатной мамы о потенциальных рисках инфицирования при участии генетических родителей с ВИЧ-позитивным статусом, о профилактических мероприятиях на различных этапах ЭКО и в период вынашивания беременности целесообразно проводить совместно акушерам-гинекологам (репродуктологам) и инфекционистом областных центров по профилактике и борьбе со СПИДом.

Конфликты интересов. Авторы сообщают об отсутствии каких-либо конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 45 / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова, Е. В. Буравцова; Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2020. – 56 с.
2. Characterising HIV transmission risk among US patients with HIV in care: a cross-sectional study of sexual risk behaviour among individuals with viral load above 1500 copies/mL / Stirratt M. J., Marks G., O'Daniels C. [et al.] // Sexually Transmitted Infections J. – 2018. – Vol. 94 (3). – P. 206-11. – Doi: 10.1136/sextrans-2017-053178.
3. Case series of fertility treatment in HIV-discordant couples (male positive, female negative): the Ontario experience / Newmeyer T., Tecimer S. N., Jaworsky D. [et al.] // PLoS. One. – 2011. – Vol. 6 (9). – P. 248-53. – Doi: 10.1371/journal.pone.0024853.
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for

- a public health approach. – Second edition / World Health Organization. – 2016. – 480 p.
5. Pregnancy and linkage to care among women diagnosed with HIV infection in 61 CDC-funded health departments in the United States / FitzHarris L. F., Hollis N. D., Nesheim S. R. [et al.] // *AIDS Care*. – 2017. – Vol. 29. – P. 1-8.
 6. Human immunodeficiency virus infection and fertility care in the United Kingdom: demand and supply / L. C. Frodsham, F. Boag, S. Barton, C. Gilling-Smith // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 85 (2). – P. 285-89.
 7. Pathology of the endometrium in women with chronic hepatitis C and HIV infection as a cause of unsuccessful in vitro fertilization attempts / Lisovskaya T. V., Mal'gina G. B., Perepletina T. A. [et al.] // *Gynec. Endoc.* – 2015. – Vol. 31 (SI). – P. 18-21.
 8. Weber, S. Safer conception options for HIV serodifferent couples in the United States: the experience of the National Perinatal HIV Hotline and Clinicians' Network / S. Weber, J. F. Waldura, D. Cohan // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2013. – Vol. 63 (4). – P. e140-1. – Doi: 10.1097/QAI.0b013e3182948ed1.
 9. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению : Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н – Url: <http://base.garant.ru/74776088> (дата обращения 3.04.2020).
 10. Access to fertility services in Canada for HIV-positive individuals and couples: a comparison between 2007 and 2014 / Lo C. K., Kennedy V. L., Yudin M. H. [et al.] // *AIDS Care*. – 2017. – Vol. 29 (11). – P. 1433-36. – Doi: 10.1080/09540121.2017.1332332.
 11. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques / Ohl J., Partisani M., Wittemer C. [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20 (11). – P. 3136-40. – Doi: 10.1093/humrep/dei185.
 12. Gestational surrogacy in the Czech Republic / Rumpik D., Rumpikova T., Pohanka M. [et al.] // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.* – 2019. – Vol. 163 (2). – P. 155-60. – Doi: 10.5507/bp.2018.040.
 13. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation / Schüring A. N., Fehm T., Behringer K. [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 297 (1). – P. 241-55. – Doi: 10.1007/s00404-017-4594-3.
 14. Kristinsson S. Legalizing altruistic surrogacy in response to evasive travel? An Icelandic proposal // *Reprod. Biomed. Soc. Online*. – 2017. – Vol. 3. – P. 109-119. – Doi: 10.1016/j.rbms.2016.12.003.
 15. Saran, J. New laws ban commercial surrogacy in India / J. Saran, J. R. Padubidri // *International Journal of Legal Medicine*. – 2020. – Vol. 88 (3). – P. 148-50. – Doi: 10.1177/0025817219891881.
 16. Hevia M. Surrogacy, privacy, and the American Convention on Human Rights // *Journal of Law and the Biosciences*. – 2018. – Vol. 5 (2). – P. 375-97. – Doi: 10.1093/jlb/lsy013.
 17. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федер. закон № 323-ФЗ от 21.11. 2011 : принят Гос. Думой 1 ноября 2011 : Законодательство Российской Федерации : Сборник основных федеральных законов РФ № 31 от 30 июля 2012 г. ст.55.
 18. О предупреждении ВИЧ : Федер. закон № 38 от 24 февраля 1995 года : принят Гос. Думой 24 февраля 1995 : Законодательство Российской Федерации : Сборник основных федеральных законов РФ № 31 от 30 июля 2012 г. гл. 2. ст. 14.
 19. Wordaan, J. D. Surrogacy commission in fathers and HIV // *South Afr. Med. J.* – 2013. – Vol. 104 (1). – P. 12-13. – Doi: 10.7196/samj.7498.
 20. Радзинский, В. Е. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред. В. Е. Радзинского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 281 с.
 21. Failure of HIV-1 to infect human oocytes directly / Baccetti B., Benedetto A., Collodel G. [et al.] // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 1999. – Vol. 21 (5). – P. 355-61.

Сведения об авторах

Лисовская Татьяна Валентиновна, д.м.н., доцент
ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства
и младенчества» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ООО «Клинический институт репродуктивной
медицины», г. Екатеринбург, Россия.
Email: tv.lis@mail.ru

Смирнова Светлана Сергеевна, к.м.н.
ФБУН «Екатеринбургский научно-исследовательский
институт вирусных инфекций» Роспотребнадзора,
г. Екатеринбург, Россия
Email: smirnova_ss69@mail.ru
Гзгзян Александр Мкртичевич, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «СПбГУ», г. Санкт-Петербург, Россия.
Email: agzgzyan@mail.ru

Киреев Дмитрий Евгеньевич, к.б.н.
ФБУН «Центральный научно-исследовательский
институт эпидемиологии» Роспотребнадзора,
г. Москва, Россия.
Email: dmitkireev@yandex.ru

Салимов Даниил Фратович
ООО «Клинический институт репродуктивной
медицины», г. Екатеринбург, Россия.
Email: dfsalimov@mail.ru

Попов Роман Эдуардович, аспирант
ФГБОУ ВО «СПбГУ», г. Санкт-Петербург, Россия
Email: roman.popov@me.com

Information about the authors

Tatyana V. Lisovskaya, PhD, associate professor
Ural Research Institute for Maternal
and Child Welfare, Ekaterinburg, Russia.
Clinical Institute of Reproductive Medicine,
Ekaterinburg, Russia.
Email: tv.lis@mail.ru

Svetlana S. Smirnova, MD,
Research Institute of Viral Infections,
Ekaterinburg, Russia
Email: smirnova_ss69@mail.ru

Alexander M. Gzgzyan, PhD, associate professor
Saint Petersburg State University,
Saint Petersburg, Russia
Email: agzgzyan@mail.ru

Dmitry E. Kireev, Candidate of Biological Sciences
Central Research Institute of Epidemiology,
Moscow, Russia.
Email: dmitkireev@yandex.ru

Daniil F. Salimov
Clinical Institute of Reproductive Medicine,
Ekaterinburg, Russia.
Email: dfsalimov@mail.ru

Roman E. Popov, Post-graduate student
Saint Petersburg State University,
Saint Petersburg, Russia.
Email: roman.popov@me.com

Обзор литературы

@ Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баязитова Н.Н., Миляева Н.М., Каюмова А.В., 2021

УДК 618.3:615.03

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-70-75

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСПИРИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Е.В. Кудрявцева¹, В.В. Ковалев¹, Н.Н. Баязитова¹, Н.М. Миляева¹, А.В. Каюмова^{1, 2}¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация² ГАУЗ СО «ОДКБ» Областной перинатальный центр, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Преэклампсия — это гипертензивное расстройство беременности, которое остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Превентивная стратегия профилактики ацетилсалициловой кислотой дает лишь относительное снижение риска, и в значительной части случаев является неэффективной. При этом вопрос профилактики преэклампсии чрезвычайно актуален, так как эффективных методов лечения этого состояния нет, за исключением завершения гестации. **Цель исследования.** Основываясь на данных научной литературы, оценить эффективность аспирина при проведении профилактики преэклампсии и определить возможные причины отсутствия эффективности такой профилактики. **Материалы и методы.** Нами был проведен поиск научной литературы, в результате которого для итогового научного обзора было отобрано 39 источников 2010-2020 гг. Для поиска научной литературы использовались базы PubMed, ResearchGate и Elibrary. **Результаты и обсуждение.** В статье представлен литературный обзор анализа эффективности аспирина для профилактики преэклампсии за последние 5 лет, описан механизм действия аспирина, представлены исследования, в которых подтверждается или опровергается эффективность аспирина в зависимости от дозировки и срока гестации. Рассмотрены потенциальные альтернативные агенты для профилактики преэклампсии в случае неэффективности аспирина. **Заключение.** Данные литературного обзора показывают, что эффективность аспирина для профилактики преэклампсии зависит от хронобиологического эффекта, комплаентности, гестационного срока назначения и дозировки. Необходимо продолжать исследования эффективности аспирина, поскольку на сегодняшний день их недостаточно. Особую ценность для РФ будут представлять исследования, выполненные на российской популяции.

Ключевые слова: преэклампсия, аспирин, арахидоновая кислота, антикоагулянты, перинатальная смертность.

Цитирование: Анализ эффективности аспирина для профилактики преэклампсии и альтернативные методы профилактики / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 70-75. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-70-75.

Cite as: Closest and long-term prospects of 3d printing for obstetrics and gynecology / Kudryavtseva E.V., Kovalev V. V., Zakurinova E. S. [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20(1). – P. 70-75. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-70-75.

Рукопись поступила: 19.02.2021. Принята в печать: 02.03.2021

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ASPIRIN FOR THE PREVENTION OF PREECLAMPSIA AND ALTERNATIVE METHODS OF PREVENTION

E.V. Kudryavceva¹, V.V. Kovalev¹, N.N. Bayazitova¹, N.M. Milyaeva¹, A.V. Kaumova^{1, 2}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Regional perinatal center, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. The preventive strategy of prophylaxis with acetylsalicylic acid gives only a relative reduction in risk, and in a significant part of cases is ineffective. At the same time, the issue of preeclampsia prophylaxis is extremely relevant, since there are no effective methods for treating this condition, with the exception of the completion of gestation. **Purpose of the study.** Based on the scientific literature, to evaluate the effectiveness of aspirin in the prevention of preeclampsia and to determine the possible reasons for the lack of effectiveness of such prevention. **Materials and methods.** We conducted a search for scientific literature, as a result of which 39 sources were selected for the final scientific review (2010-2020). The PubMed, ResearchGate and Elibrary databases were used to search for scientific literature. **Results and discussion.** The article presents a literature review of the analysis of the effectiveness of aspirin for the prevention of preeclampsia over the past 5 years, describes the mechanism of action of aspirin, presents studies that confirm or refute the effectiveness of aspirin depending on the dosage and gestational age. Potential alternative agents for the prevention of preeclampsia in cases of aspirin ineffectiveness have been reviewed. **Conclusion.** Literature review data show that the effectiveness of aspirin for the prevention of preeclampsia depends on the chronobiological effect, compliance, gestational duration and dosage. It is necessary to continue research on the effectiveness of aspirin, and studies carried out on the Russian population will be of particular value for the Russian Federation.

Keywords: preeclampsia, aspirin, arachidonic acid, anticoagulant agents, perinatal mortality.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) — это гипертензивное расстройство беременности, которое остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Проблема ПЭ может быть решена только путем завершения беременности, других методов эффективного ее лечения нет. Поэтому вопрос о проведении профилактики ПЭ является чрезвычайно актуальным. Наиболее перспективным кандидатом на роль ведущего препарата для профилактики ПЭ является ацетилсалициловая кислота (аспирин) в низких дозах [1-4]. Недавние метаанализы показали, что раннее начало приема ацетилсалициловой кислоты (до 16 недель беременности) связано с профилактикой ранней преэклампсии и снижением уровня перинатальной смертности и заболеваемости. В то же время некоторые отдельные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали минимальную его эффективность или отсутствие статистически значимой пользы [5-8].

Вопрос эффективности аспирина в профилактике ПЭ остается актуальным. Во-первых, с 1991 года уже 21 раз пересматривались рекомендации по его применению [2], во-вторых, отдельные исследования на больших группах женщин (9356 женщин) не показали статистически значимое снижение риска преэклампсии при назначении аспирина [7, 9, 10], но мета-анализы постоянно показывают, что прием препарата улучшает исходы беременности [6, 8, 11, 12]. При этом есть предположение, что малые дозы аспирина снижают риск не только ПЭ, но также задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) и преждевременных родов (ПР) [1, 12, 13, 14].

Цель работы. Основываясь на данных научной литературы оценить эффективность аспирина при проведении профилактики преэклампсии и определить возможные причины отсутствия эффективности такой профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен поиск научной литературы, в результате которого для итогового научного обзора было отобрано 39 источников (2010-2020 гг.), всего было просмотрено 253 источника. Для поиска научной литературы использовались базы PubMed, ResearchGate и Elibrary. Поиск научных источников проводился с помощью ключевых слов «преэклампсия + аспирин», дополнительные ключевые слова — «аспиринорезистентность», «скрининг преэклампсии», «антикоагулянты + беременность». Большинство источников — это научные статьи высокорейтинговых журналов в области акушерства и гинекологии, а также медицины в целом, опубликованные за последние 5-10 лет. Из анализа были исключены статьи, опубликованные более 10 лет назад; научные исследования, выводы в которых не соответствовали содержанию статьи; публикации одних и тех же авторов, выполненные на одном и том же материале и частично или полностью повторяющие результаты и выводы, содержащиеся в работах, уже включенных нами в научный поиск.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика ПЭ

В соответствии с рекомендациями FIGO после скрининга в первом триместре беременности на раннюю ПЭ женщины, оказавшиеся в группе высокого риска, должны получать профилактику аспи-

рином, начиная с 11-14+6 недель беременности, в дозе ~150 мг, которую следует принимать на ночь до 36 недель беременности. Низкие дозы аспирина не следует назначать всем беременным женщинам [15]. Согласно клиническим рекомендациям РФ «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016), низкие дозы аспирина не рекомендованы у первородящих с низким риском развития преэклампсии [4]. Беременным группы высокого риска развития ПЭ показаны низкие дозы аспирина (75-162 мг в день), начиная с 12 недель до родов (А-1а), который улучшает глубину плацентации и кровотоков в спиральных артериях матки [4].

Тройной тест FMF имеет прогностическую частоту обнаружения ранней и поздней преэклампсии 90% и 75% соответственно, с частотой ложноположительных результатов 10%. Такая эффективность скрининга превосходит традиционные методы только по факторам материнского риска. Было показано, что использование модели прогнозирования FMF с последующим введением низких доз аспирина снижает частоту ранней преэклампсии на 62% [10, 16, 17, 18, 19].

Механизм действия аспирина

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) относится к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) [20, 21]. Традиционно НПВС используются как обезболивающие, жаропонижающие и противовоспалительные средства [20]. Аспирин помимо этого используется для профилактики ряда сердечно-сосудистых заболеваний, благодаря своему антиагрегантному действию. Ряд эффектов аспирина патогенетически взаимосвязан с преэклампсией, хотя на сегодняшний день четко не установлено, за счет чего именно он может снижать риск развития преэклампсии.

Аспирин ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и необратимо тормозит циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, блокирует синтез ПГ (ПГА₂, ПГD₂, ПГF₂альфа, ПГЕ₁, ПГЕ₂ и др.) и тромбоксана [22-25]. Арахидоновая кислота регулирует функцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, потенциалзависимые ионные каналы, образование оксида азота (NO), воспаление и иммунные реакции, которые, в свою очередь, участвуют в регуляции артериального давления (АД). Изменения содержания арахидоновой кислоты коррелирует с уровнем вазоактивных соединений, источником которых она является [26, 27]. Хотя полное понимание патогенеза ПЭ остается неясным, предполагается, что в основе развития этого состояния лежит дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами и эндотелиальная дисфункция [15]. Аспирин подавляет циклооксигеназу в тромбоцитах и эндотелии таким образом, что изменяет баланс между сосудосуживающим тромбоксаном и сосудорасширяющим простагландином. Это усиливает вазодилатацию и снижает агрегацию тромбоцитов [25].

Ряд авторов утверждает, что на субклеточном уровне преэклампсия — это митохондриальное расстройство. Митохондрии регулируют клеточный метаболизм и являются важным источником активных форм кислорода (АФК). Синцитиотрофобласт при ПЭ демонстрирует измененную структуру и функцию митохондрий, что приводит к перепроизводству АФК, окислительному стрессу, повреждению и гибели клеток. Митохондриальная дисфункция может быть результатом изме-

ненной экспрессии нескольких молекул, включая связанный с динамином белок 1 и митофузины. Активность комплекса IV (цитохром С-оксидаза) и экспрессия основных белков, участвующих в цепи переноса электронов, снижаются, что приводит к снижению окислительного фосфорилирования и митохондриального дыхания в преэкламптической плаценте. Исследования у больных с преэклампсией предполагают, что агенты, повышающие антиоксидантную способность плаценты, могут быть защитными против развития преэклампсии [28-31]. Аспирин смягчает выраженность эндотелиальной дисфункции за счет ингибирования активации NLRP3 (NOD-подобных рецепторов, содержащих пириновый домен 3) инфламмасом, которая происходит за счет образования митохондриальных АФК [20]. Ацетилсалициловая кислота имеет антиоксидантный эффект и может ингибировать внутриклеточную продукцию АФК [20].

Эффективность аспирина

Показания к применению аспирина во время беременности являются предметом дискуссий, и в последнее время наблюдается тенденция к увеличению срока назначения и чрезмерному использованию аспирина во время беременности. Аспирин эффективен во вторичной профилактике преэклампсии в основном у пациентов с преэклампсией в анамнезе [11, 32, 33, 34]. Влияние аспирина на агрегацию тромбоцитов и на баланс TXA₂/PGI₂ зависит от дозы. Оптимальная дозировка от 75 мг/сут. до 150 мг/сут. Данные по безопасности для плода дозы 150 мг/сут. все еще ограничены.

Метаанализ Roberge S., Sibai B. [9] не подтверждает большей пользы низких доз аспирина (по 60 мг в день) при начале лечения до 17 недель беременности для профилактики преэклампсии.

Другой метаанализ Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. [18] показал, что аспирин в дозе <100 мг в сутки не оказывал влияния на риск отслойки плаценты или послеродового кровотечения независимо от того, был ли он начат при сроке беременности ≤16 недель (относительный риск 1,11; 95% доверительный интервал 0,52-2,36) или при сроке беременности >16 недель (относительный риск 1,32; 95% доверительный интервал 0,73-2,39). При ≥100 мг в сутки аспирин не был связан со значимым изменением риска отслойки плаценты или послеродового кровотечения независимо от того, было ли лечение начато при ≤16 неделях беременности (относительный риск 0,62; 95% доверительный интервал 0,31-1,26) или при >16 неделях беременности (относительный риск 2,08; 95% доверительный интервал 0,86-5,06), но разница между подгруппами была значимой (P=0.04) [7].

Эффективность аспирина, по-видимому, зависит от хронобиологического эффекта. Хронобиологический эффект — это изменчивость фармакодинамических и фармакокинетических показателей лекарственных средств в зависимости от временных факторов его введения (периода суток, месяца, сезона года), а также оценка влияния лекарственных препаратов на биологические ритмы. Использование полученных знаний для оптимизации лечебного процесса путем увеличения эффективности терапии и уменьшения риска побочных эффектов за счет учета временного фактора составляет сущность хронофармакотерапии. Рекомендуется назначать прием препарата вечером или перед сном. Аспирин в первичной профилактике преэклампсии, назначаемый пациентам высокого риска, выявленным в первом триместре

скрининговыми тестами, по-видимому, снижает частоту возникновения ранней преэклампсии [34]. Тем не менее, данных для внедрения таких процедур скрининга на практике недостаточно [6, 8, 19, 32].

В исследовании Ганеевой А.В., Габидуллиной Р.И. и др. [3] отмечено, что применение низких доз аспирина (75 мг/сут.) у беременных с высокой вариабельностью АД приводило к снижению частоты ПЭ в несколько раз. При этом на фоне проведения профилактики было отмечено снижение вариабельности АД. Механизм влияния аспирина на вариабельность АД точно неизвестен, однако предполагается, что препарат оказывает ангиопротективное действие вследствие воздействия на продукцию цитокинов и снижение апоптоза [14]. Исходя из вышеизложенного, был сделан вывод, что прием аспирина в дозировке 75 мг/сут. с 14 до 36 недель беременности является эффективной мерой профилактики ПЭ у женщин с высоким риском ее развития и высокой вариабельностью АД [3].

По данным авторов Wright D., Poon L.C. и др., ранняя ПЭ сформировалась у 5/555 (0,9%) участников в группе аспирина с комплаентностью $\geq 90\%$, у 8/243 (3,3%) участников — в группе аспирина с комплаентностью $< 90\%$, у 22/588 (3,7%) участников — в группе плацебо с комплаентностью $\geq 90\%$ и у 13/234 (5,6%) участников — в группе плацебо с комплаентностью $< 90\%$ [11]. Комплаентность оценивали с помощью теста Мориски-Грин. Согласно его критериям, комплаентными считаются пациенты, ответившие «нет» на 4 вопроса:

1. Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?
2. Относите ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Различия между аспирином и плацебо статистически значимы при высокой комплаентности, но при низкой комплаентности различия не являются статистически достоверными. Отношение шансов в группе аспирина для ПЭ было 0,24 (95% доверительный интервал, 0,09–0,65) для соблюдения $\geq 90\%$ и 0,59 (доверительный интервал 95%, 0,23–1,53) — для соблюдения $< 90\%$ [11]. Исходя из этих данных, благотворное влияние аспирина на профилактику ранней преэклампсии, по-видимому, зависит от комплаентности.

По данным авторов Mallampati D., Grobman W. и др., универсальное введение аспирина связано с меньшим количеством случаев преэклампсии и меньшими затратами по сравнению с отсутствием приема аспирина и введением аспирина на основе сывороточных и ультразвуковых показателей или клинических факторов риска [33]. Исходя из этого, авторы не рекомендуют скрининг в 11–13 недель, а рекомендуют принимать аспирин в малых дозах всем.

Исследование Duley L. et al. [6] показало, что аспирин, вероятно, несколько увеличивал риск послеродового кровотечения более 500 мл, однако качество доказательств этого исхода было понижено до умеренного из-за опасений клинической неоднородности измерений кровопотери. Антитромбоцитарные препараты, вероятно, незначительно увеличивают отслойку плаценты, но качество доказательств было понижено до уме-

ренного из-за низкого числа событий и, следовательно, широкого 95% ДИ. В целом антитромбоцитарные препараты улучшили исходы, и в дозах 75 мг/сут. они кажутся безопасными. Применение более высоких доз аспирина было связано с увеличением побочных эффектов. Выявление женщин, которые с наибольшей вероятностью ответят на низкие дозы аспирина, улучшит таргетирование лечения. Поскольку почти все женщины в этом исследовании [6] были привлечены к испытаниям после 12 недель беременности, неясно, будет ли начало лечения до 12 недель иметь дополнительные преимущества без какого-либо увеличения побочных эффектов. Стоит отметить побочные эффекты аспирина, а именно: аллергические реакции (бронхоспазм, кожная сыпь), боли в желудке, снижение числа тромбоцитов в крови. При частом и длительном применении в редких случаях возможно развитие желудочно-кишечного кровотечения, которое сопровождается упорными болями в животе, черным (дегтеобразным) стулом, общей слабостью, анемией [22].

Согласно инструкции к препарату, у аспирина имеются абсолютные и относительные противопоказания.

Абсолютные:

- состояния, сопровождающиеся повышенной склонностью к кровотечению;
- отмеченная ранее повышенная чувствительность к салицилатам и другим НПВС.

Относительные:

- одновременная терапия антикоагулянтами (производные кумарина, гепарин);
- недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- бронхиальная астма;
- хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки;
- нарушение функции почек;
- подагра;
- сахарный диабет.

Согласно российским клиническим рекомендациям, при назначении ацетилсалициловой кислоты (аспирина) необходимо письменное информированное согласие женщины, т. к. в соответствии с инструкцией по применению беременность относится к состояниям, при которых аспирин следует принимать «с осторожностью», и прием ацетилсалициловой кислоты противопоказан в первые 3 месяца и после 36 недели беременности [4, 34].

Причины неэффективности применения аспирина

По данным Poon L.C., Wright D., Rolnik D.L. [35], у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией ранняя преэклампсия имела место в 10,2% (5/49) в группе аспирина и в 8,2% (5/61) — в группе плацебо (ОШ 1,29, ДИ 95% 0,33–5,12); различия статистически не значимые. Соответствующие значения у лиц без хронической артериальной гипертензии составили 1,1% (8/749) в группе аспирина и 3,9% (30/761) — в группе плацебо (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,12–0,60); различия являются статистически значимыми [35]. Исходя из этого следует, что у пациенток с хронической артериальной гипертензией применение аспирина для профилактики ПЭ не эффективно [35].

Также существует такое понятие, как аспиринорезистентность. В настоящее время наиболее вероятными причинами резистентности к аспирину признаны: усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липооксигеназному

пути, приводящих к ингибированию синтеза простаглицина в эндотелиальных клетках, несмотря на снижение продукции тромбоксана A₂; дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением активности фактора Виллебранда и снижением уровня простаглицина; гиперхолестеринемия, увеличивающая ригидность мембран тромбоцитов и ухудшающая чувствительность гликопротеиновых рецепторов [36]. К аспиринорезистентности могут приводить и некоторые генетические полиморфизмы: полиморфизм гена циклооксигеназы, приводящий к синтезу аспиринчувствительной или аспиринорезистентной изоформ фермента; полиморфизмы генов гликопротеинов GP IIIa (ITGB3) и GPIa (ITGA2), обуславливающие синтез гликопротеинов с повышенным сродством к фибриногену за счет конформационных изменений на сайте связывания фибриногена [36, 37, 38]. Однако исследования, посвященные взаимосвязи генетической предрасположенности и аспиринорезистентности в аспекте эффективности профилактики ПЭ не проводились.

Альтернативные препараты

Многочисленные лекарственные препараты были исследованы в качестве потенциальных средств для профилактики преэклампсии. Статистика показала перспективность для профилактики преэклампсии в экспериментальных исследованиях на животных моделях и людях, при этом никаких данных об их возможной тератогенности не получено, использование данных препаратов можно считать безопасным при беременности. Использование метформина также приобрело популяр-

ность в экспериментальных исследованиях, но наблюдения из рандомизированных клинических испытаний не были последовательными в отношении его полезности в качестве возможного вмешательства для профилактики преэклампсии. Также был исследован препарат эзомепразол — ингибитор H⁺-K⁺-АТФ-азы. Первоначальные исследования, оценивающие эзомепразол, были многообещающими, но в дальнейшем рандомизированные исследования не показали его пользы в отношении профилактики ПЭ [39].

Гепарин и низкомолекулярные гепарины могут быть альтернативными антитромботическими и противовоспалительными средствами для профилактики преэклампсии как самостоятельно, так и в комбинации с аспирином. Однако на сегодняшний день результаты исследований в отношении эффективности профилактики ПЭ и других осложнений беременности с помощью этих препаратов противоречивы [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературного обзора за последние пять лет показывают, что эффективность применения аспирина для профилактики преэклампсии зависит от хронобиологического эффекта, комплаентности, гестационного срока назначения и дозировки, но в настоящее время количество исследований ограничено. Необходимо продолжать исследования эффективности аспирина, причем особую ценность для РФ будут представлять именно исследования, выполненные на российской популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 133 (1). – P. e1-e25. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.
2. Оленев, А. С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – № 3. – С. 48-57.
3. Ганеева, А. В. Эффективность низких доз аспирина в профилактике преэклампсии у беременных группы риска с высокой вариабельностью артериального давления / А. В. Ганеева, Р. И. Габидулина, С. Д. Маянская // *ПМ.* – 2019. – № 4.
4. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). – 2016.
5. Aspirin vs Heparin for the Prevention of Preeclampsia / Katsi V, Kanellopoulou T, Makris T. [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* – 2016. – Vol. 18 (7). – P. 57. – Doi: 10.1007/s11906-016-0664-3. PMID: 27251704.
6. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications / Duley L, Meher S, Hunter K. E. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 2019 (10). – P. CD004659. – Doi: 10.1002/14651858.CD004659.
7. Roberge, S. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage / S. Roberge, E. Bujold, K. H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (5). – P. 483-489. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.238.
8. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 116 (2 Pt 1). – P. 402-414. – Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a. P.
9. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials / S. Roberge, B. Sibai, A. McCaw-Binns, E. Bujold // *Am J Perinatol.* – 2016. – Vol. 33 (8). – P. 781-785. – Doi: 10.1055/s-0036-1572495.
10. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis / Roberge S., Nicolaides K., Demers S. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 216 (2). – P. 110-120.e6. – Doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
11. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia / Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217 (6). – P. 685.e1-685.e5. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.110.
12. Roberge, S. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis / S. Roberge, E. Bujold, K. H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (3). – P. 287-293.e1. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
13. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia / Rolnik D. L., Wright D., Poon L. C. Y. [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 50 (4). – P. 492-495. – Doi: 10.1002/uog.18816.
14. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia / Panagodage S., Yong H. E., Da Silva Costa F. [et al.] // *Am J Pathol.* – 2016. – Vol. 186, № 12. – P. 3217-3224.
15. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / Poon L. C., Shennan A., Hyett J. A. [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2019. – Vol. 145 (1). – P. 1-33. – Doi: 10.1002/ijgo.12802.
16. Chaemsathong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsathong, D. S. Sahota, L. C. Poon // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – № 16. – P. S0002-9378(20)30741-9. – Doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.

17. Fantasia, H. C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preeclampsia // Nurs Womens Health. – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 87-92. – Doi: 10.1016/j.nwh.2017.12.002.
18. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Г. М. Савельева, Р. И. Ша-лина, А. Г. Конопляников, М. А. Симухина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – 6 (4). – 25-30. – Doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14002.
19. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / Brown M. C., Best K. E., Pearce M. S. [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 1-19.
20. Aspirin alleviates endothelial gap junction dysfunction through inhibition of NLRP3 inflammasome activation in LPS-induced vascular injury / Zhou X., Wu Y., Ye L. [et al.] // Acta Pharm Sin B. – 2019. – Vol. 9 (4). – P. 711-723. – Doi: 10.1016/j.apsb.2019.02.008.
21. Aspirin and its pleiotropic application / Hybiak J., Broniarek I., Kiryczyński G. [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2020. – Vol. 866. – P. 172762. – Doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172762.
22. Регистр лекарственных средств России : сайт. – Url: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_375.htm (дата обращения: 02.06.2021).
23. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? / Mirabito Colafella K. M., Neuman R. I., Visser W. [et al.] // Basic Clin Pharmacol Toxicol. – 2020. – Vol. 127 (2). – P. 132-141. – Doi: 10.1111/bcpt.13308.
24. Aspirin and its pleiotropic application / Hybiak J., Broniarek I., Kiryczyński G. [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2020. – № 866. – P. 172762. – Doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172762.
25. Khalid, A. Aspirin In The Prevention Of Pre-Eclampsia: Where Are We Now? / A. Khalid, B. M. // Byrne Ir Med J. – 2018. – Vol. 111 (3). – P. 704.
26. Das, U. N. Arachidonic acid in health and disease with focus on hypertension and diabetes mellitus: A review // J Adv Res. – 2018. – № 11. – P. 43-55. – Doi: 10.1016/j.jare.2018.01.002.
27. Disbalans vazoaktivnykh komponentov i arakhidonovoi kisloty v platsente i okoloploдных vodakh pri preéklampsii [The imbalance of vasoactive components and arachidonic acid in the placenta and amniotic fluid in preeclampsia] / Pogorelova T. N., Krukier I. I., Gunko V. O. [et al.] // Biomed Khim. – 2019. – Vol. 65 (3). – P. 245-250. – Doi: 10.18097/PBMC20196503245.
28. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia / Marin R., Chiarello D. I., Abad C. [et al.] // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. – 2020. – Vol. 1866 (12). – P. 165961. – Doi: 10.1016/j.bbdis.2020.165961.
29. Бобров, М. Ю. Внеклеточные везикулы и микроРНК: перспективные объекты исследования для понимания патогенеза преэклампсии // Medica mente. Лечим с умом. – 2016. – № 2. – С. 3-8.
30. Физиология и патология внеклеточных везикул / Пантелеев М. А., Абаева А. А., Нечипуренко Д. Ю. [и др.] // Онко-гематология. – 2017. – № 1. – С. 62-70.
31. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии / Г. О. Керкешко, А. В. Кореневский, Д. И. Соколов, С. А. Сельков // Медицинская иммуно-логия. – 2018. – № 4. – С. 485-514.
32. Aspirine et prééclampsie [Aspirin and preeclampsia] / Atallah A., Lecarpentier E., Goffinet F. [et al.] // Presse Med. – 2019. – Vol. 48 (1 Pt 1). – P. 34-45. – Doi: 10.1016/j.lpm.2018.11.022.
33. Strategies for Prescribing Aspirin to Prevent Preeclampsia: A Cost-Effectiveness Analysis / D. Mallampati, W. Grobman, D. J. Rouse, E. F. Werner // Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 134 (3). – P. 537-544. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000003413.
34. Инициатива по преэклампсии международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) : практическое руко-водство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания / Пун Л. К., Шеннан А., Хайет Дж. А. [и др.]; [адапти-рованная версия на русском языке под ред. З. С. Ходжаевой, Е. Л. Яроцкой, И. И. Баранова] // Акушерство и гинеколо-гия: новости, мнения, обучение. – 2019. – Vol. 4 (26). – P. 32-60.
35. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history / Poon L. C., Wright D., Rolnik D. L. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 217 (5). – P. 585.e1-585.e5. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.038.
36. Танащян, М. М. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно генетические методики оценки / М. М. Танащян, М. А. Домашенко, А. А. Раскуражев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – № 1. – С. 41-46.
37. Суслина, З. А. Индивидуализация антиагрегантной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / З. А. Суслина, М. М. Танащян, М. А. Домашенко // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 20 (5). – С. 70-74.
38. Кудрявцева, Е. В. Тромбофилии в акушерстве: от генотипа к фенотипу : учебное пособие для врачей / Е. В. Кудряв-цева, В. В. Ковалев. – Екатеринбург : Из-во УГМУ, 2019. – 96 с.
39. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia / M. Ma'ayeh, K. M. Rood, D. Kniss, M. M. Costantine // Curr Hypertens Rep. – 2020. – Vol. 22 (2). – P. 17. – Doi: 10.1007/s11906-020-1026-8.

Сведения об авторах

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Баязитова Наталья Николаевна
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: korol_bayazet@mail.ru

Миляева Наталья Маратовна, д.м.н.
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: soneta64@rambler.ru

Каюмова Алена Владимировна, к.м.н.
ГАУЗ СО «ОДКБ» Областной перинатальный центр
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: kaum-doc@mail.ru

Information about the authors

Elena V. Kudryavtseva, PhD, associate professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Natalia N. Bayazitova
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: korol_bayazet@mail.ru

Natalia M. Milyaeva
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: soneta64@rambler.ru

Alena V. Kaumova
Regional Children's Clinical Hospital, Regional perinatal center
Ural Medical State University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: kaum-doc@mail.ru

Обзор литературы

@ Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Закуринова Е.С., Камский Г.В., Попов В.В., 2021

УДК: 681.6:618

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-76-81

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ 3D-PRINTING В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Е.В. Кудрявцева ¹, В.В. Ковалев ¹, Е.С. Закуринова ¹, Г.В. Камский ², В.В. Попов ²¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация² Израильский институт металлов, Технион, Хайфа, Израиль

Введение. Несмотря на заметный и быстрый прогресс, достигнутый в развитии медицинской 3D-печати в последние годы, об использовании этой технологии в области акушерства и гинекологии известно не так много. **Целью** подготовленного нами обзора научной литературы явилось определение современного уровня развития 3D-печати, обсуждение ближайших и отдаленных перспектив использования этой технологии в акушерстве и гинекологии, анализ ее потенциальных преимуществ и недостатков. **Материалы и методы.** Нами был проведен поиск научной литературы. Трехступенчатый скрининг прошли 378 работ, в результате для итогового научного обзора было отобрано 42 источника. **Результаты и обсуждение.** Основные области, в которых может использоваться объемная печать в акушерстве и гинекологии — это создание симуляционных моделей и обучение студентов, создание анатомических моделей для предоперационной подготовки, печать хирургических инструментов, создание новых лекарственных форм (в том числе трансвагинальных), биопечать органов и тканей. **Заключение.** Представленный литературный обзор позволяет сделать вывод, что 3D-печать в области акушерства и гинекологии — актуальное, набирающее обороты направление. Организация лабораторий 3D моделирования и печати может существенно повысить эффективность обучения студентов и ординаторов. Кроме этого, следует информировать акушеров-гинекологов и хирургов о возможности печати на 3D-принтере хирургических инструментов по индивидуальному дизайну. Это может вдохновить их на воплощение собственных идей и развитие отечественных инновационных разработок. Трехмерная печать лекарственных форм и биопротезов требует более сложных технологических решений и в клинической практике в настоящее время не применяется. Однако, учитывая огромные перспективы данных направлений, следует предусмотреть различные гранты для их развития в России.

Ключевые слова: 3D печать, таз, анатомическая модель.

Цитирование: Ближайшие и отдаленные перспективы 3D-printing в акушерстве и гинекологии / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев, Е. С. Закуринова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 76-81. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-76-81.

Cite as: Closest and long-term prospects of 3d printing for obstetrics and gynecology / E. V. Kudryavtseva, V. V. Kovalev, E. S. Zakurina, et al. // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 76-81. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-76-81.

Рукопись поступила: 20.02.2021. Принята в печать: 03.03.2021

CLOSEST AND LONG-TERM PROSPECTS OF 3D-PRINTING FOR OBSTETRICS AND GYNECOLOGYE.V. Kudryavtseva¹, V.V. Kovalev¹, E.S. Zakurina¹, G. Muller-Kamskii², V.V. Popov²¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation² Israel Institute of metals, Technion's R&D Foundation, Haifa, Israel

Introduction. Despite the notable and rapid progress in the development of medical 3D printing in recent years, not much is known about the use of this technology in obstetrics and gynecology. **The purpose** of our review of scientific literature was to determine the current level of 3D printing development, discuss the closest and long term prospects for using this technology in obstetrics and gynecology, and analyze its potential advantages and disadvantages. **Materials and methods.** We searched for scientific literature. 378 papers passed a three-step screening, as a result of which 42 sources were selected for the final scientific review. **Results and discussion.** The main areas in which dimensional printing can be used in this area of medicine is the creation of simulation models and training for students, the creation of anatomical models for preoperative preparation, the printing of surgical instruments, the creation of new dosage drug forms (including transvaginal ones), and bioprinting of organs and tissues. **Conclusion.** The presented literary review allows us to conclude that 3D printing in the obstetrics and gynecology is a current rapidly developing direction. The organization of 3D modeling and printing laboratories can significantly increase the efficiency of teaching students and residents. In addition, obstetricians-gynecologists and surgeons should be informed about the possibility of 3D printing surgical instruments according to an individual design. It can inspire them to implement their own ideas and develop domestic innovative developments. Three-dimensional printing of dosage forms and bioprotheses requires more complex technological solutions, and is not yet used in clinical practice. However, given the enormous prospects for these areas, various grants should be envisaged for their development in Russia

Keywords: 3D printing, pelvis, anatomical model.**ВВЕДЕНИЕ**

Технология аддитивного производства, так же называемая 3D-печать (3D-printing), позволяет создавать физические объекты из CAD-моделей (Computer Aided Design — системы автоматизированного проектирования). Причем построение объекта происходит слой за слоем, путем последовательного добавления материала.

3D-печать позволяет изготавливать сложные геометрические объекты из широкого спектра материалов: металлов [1, 2], полимеров [3, 4], керамических материалов [5, 6, 7], продуктов питания и лекарств [8], органических материалов (ткани и органы для человека и животных) [9, 10].

Технологии 3D-печати все чаще применяются для любых типов проектов в области сельского хозяйства, здравоохранения [11-14], автомобилестроения [15-17] и авиационной промышленности [1, 18]. Среди множества практических приложений 3D-печати особо следует отметить несомненный успех этой прорывной технологии в области биологии и медицины [19].

В медицине можно выделить четыре основных направления применения 3D печати: создание анатомических моделей нормальных и измененных органов, изготовление хирургических инструментов, печать лекарственных форм с модифицированным высвобождением препарата, создание имплантов и протезов [12, 19-21].

Однако несмотря на заметный и быстрый прогресс, достигнутый в развитии медицинской 3D-печати в последние годы, об использовании этой технологии в области акушерства и гинекологии известно не так много. **Целью** подготовленного нами обзора научной литературы явилось определение современного уровня развития

3D-printing, обсуждение ближайших и отдаленных перспектив использования этой технологии в акушерстве и гинекологии, анализ ее потенциальных преимуществ и недостатков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен поиск научной литературы в базах PubMed, ScienceDirect, SpringerNature, Taylor&Francis и ResearchGate. Трехступенчатый скрининг прошли 378 работ, в результате для итогового научного обзора было отобрано 42 источника (рис. 1).



Рис. 1. Структура научного обзора

Поиск научных источников проводился с помощью ключевых слов 3D-printing в сочетании с fibroids, fetus, prolapse, surgery, obstetrics, ovary, uterus, vagina. Были отобраны научные публикации за последние пять лет. Большинство источников – это научные статьи, опубликованные в высокорейтинговых журналах в области акушерства и гинекологии, медицины в целом, а также в передовых журналах по аддитивным технологиям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3D-печать анатомических моделей

Объекты, напечатанные на 3D-принтере, можно использовать для изучения сложных клинических случаев, при предоперационном планировании, обучении студентов и консультировании пациентов и их родственников.

С помощью 3D-печати возможно создание полноразмерных 3D-моделей репродуктивных органов — матки, маточных труб и яичников, в полной мере соответствующих реальным прототипам. Они могут с успехом применяться в обучении врачей, работающих в области вспомогательных репродуктивных технологий. На 3D-принтере возможна печать таких устройств, как катетер для переноса эмбриона, а также создание модели собственно эмбриона. 3D-печати в репродуктологии посвящена работа M.Z. Barbosa et al [22]. Авторы утверждают, что качественное предоперационное планирование с помощью 3D-моделей яичников, разработанных по магнитно-резонансным томограммам конкретной пациентки, способствует снижению количества осложнений, снижению травматизации во время процедуры получения ооцитов и сохранению овариального резерва.

В другом исследовании описаны две напечатанные 3D-модели мультифиброидной матки, созданные для планирования миомэктомии [23]. Первая модель была создана на основе магнитно-резонансной томографии (МРТ) снимков 42-летней пациентки, имеющей симптомы нарушения функции органов малого таза в связи со сдавлением их растущей миомой матки. Во втором случае была напечатана 3D-модель для планирования миомэктомии у 45-летней пациентки, которая в дальнейшем планировала деторождение и настаивала на органосохраняющей операции [23]. Просмотр цифровой 3D-модели и печатной модели повлиял на технику операции: были четко запланированы предполагаемый объем операции, методы гемостаза, время операции, оценен ожидаемый риск осложнений. Уверенность в намеченном хирургическом плане положительно повлияла на результат операции. Авторы подчеркивают, что 3D-модели органов, созданные на основе клинических данных конкретных пациентов, улучшают понимание сложной анатомии в гинекологической хирургии, повышают эффективность предоперационного планирования, шансы на положительный исход для пациентов [23].

С помощью 3D-печати можно повысить эффективность планирования оперативного родоразрешения [24]. A. Maskey et al. описывают трехмерную модель для печати, построенную из данных МРТ беременной матки с множественными миомадозными узлами [24]. Модель была распечатана для полной визуализации объекта и наиболее точного, оптимального планирования хирургического вмешательства в объеме кесарева сечения.

3D-печать может использоваться также для лучшей визуализации пороков развития плода.

3D-модели плода или его органов могут быть созданы на основе компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также ультразвукового исследования (УЗИ).

Особенно высока образовательная ценность моделей 3D-печати, выполненных с помощью микрофокусной компьютерной томографии (микро-КТ), которые позволяют визуализировать даже очень небольшие морфологические структуры. Данная методика, например, позволяет создавать модели сердца плода с 11-й недели внутриутробного развития, и, оценивая их в динамике, проследить формирование определенных пороков сердца [25]. D. Jarvis et al. описали опыт демонстрации нормального и аномального головного мозга плода [26]. По словам авторов, одной из главных их целей было улучшение понимания анатомии и обучение навыкам нейровизуализации [26]. Shelmerdine et al. сообщили о примере 3D-печати с помощью микро-КТ модели сердца плода на 16-й неделе беременности, демонстрирующей как основные сердечные сегменты (предсердия, желудочки и магистральные сосуды), так и более мелкие компоненты (сердечные клапаны, разветвление легочной артерии и аорты), сосочковые мышцы и трабекулы желудочков [27].

Виртуальные и печатные модели в настоящее время используются в дидактических и исследовательских целях. Эти модели потенциально могут представлять собой ценный ресурс для изучения анатомии репродуктивных органов женщины и строения внутриутробного плода студентами-медиками и врачами-стажерами, демонстрируя как нормальную анатомию, так и врожденные пороки развития различной сложности.

Появляются данные, свидетельствующие о том, что точные 3D-печатные копии могут улучшить процесс обучения, уменьшая потенциально негативные реакции со стороны студентов, которые могут возникнуть при наблюдении за реальными человеческими эмбрионами и плодами, а также дают возможность показать структуру эмбриона и плода на разных стадиях развития [25].

При обучении студентов медицинских вузов в России в настоящее время используются различные учебные пособия, изготовленные из гипса, резины и пластика. Данные предметы имеют достаточно высокую стоимость, при этом, учитывая активное их использование, в процессе эксплуатации возникают различные повреждения, требующие замены. 3D-печать может быть крайне полезна в данной ситуации. Для того чтобы проиллюстрировать перспективы 3D-печати для изготовления таких моделей, в рамках представленной работы была напечатана из PLA-пластика методом экструзионной печати (FDM) модель костного таза (рис. 2). Модель таза была изготовлена в натуральную величину из трех сегментов в течение 24 часов.

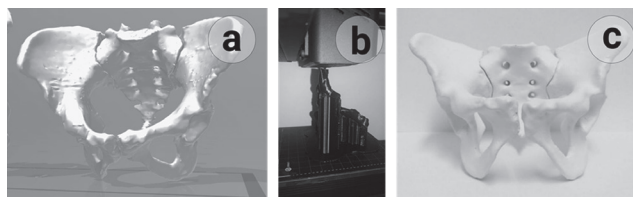


Рис. 2. Применение метода 3D-печати для изготовления медицинских моделей: а — CAD-модель, построенная на основе данных МРТ; б — процесс полимерной экструзионной 3D печати одного из трех сегментов; в — напечатанная и собранная модель

Использование 3D-печати при хирургических вмешательствах

При проведении гинекологических операций также могут быть использованы предметы, изготовленные с помощью 3D-печати. Инструменты, изготовленные с помощью трехмерной печати, могут быть полезны как в повседневной клинической практике, так и при проведении уникальных операций. Трехмерная печать позволяет модифицировать и индивидуально настраивать существующие предметы и инструменты, используемые в хирургии, а также создавать новые модели с нуля. Эта технология имеет большой потенциал для снижения экономических затрат при изготовлении новых инструментов и для генерации и распространения новых идей для создания хирургического инструментария [28, 30]. Преимущества 3D-печати по сравнению с традиционными методами производства включают отсутствие увеличения стоимости из-за повышенной сложности, ускорение проектирования до времени производства и модификации, специфичные для хирургов [28].

3D-печать можно использовать в том числе для изготовления вагинальных стентов и расширителей для детей и подростков по индивидуальным размерам на основе компьютерных моделей и использования компьютерной томографии при атрезии влагалища. 3D-печать представляет собой огромные перспективы исследований в области детской и подростковой гинекологии [31].

В работе J. Hakim et al. [32] представлены гинекологические устройства, созданные с помощью трехмерной печати, для оценки растяжимости тканей влагалища. После хирургического создания влагалищного канала большинству пациентов необходимо использовать вагинальный стент в послеоперационном периоде в течение некоторого периода времени, чтобы обеспечить репарацию тканей влагалища без соприкосновения друг с другом. Представлена методика объемной оценки полости влагалища и изготовления индивидуальных гинекологических устройств с помощью 3D-печати. Предполагается, что такой подход может способствовать увеличению потенциала заживления тканей с помощью гормонально-опосредованных и механотерапевтических подходов, которые можно настраивать в зависимости от возраста ткани, степени и направления растяжения [32].

Трехмерная печать лекарственных форм

С 2017-2018 гг. проводится разработка пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением лекарств. Время высвобождения препарата регулируется толщиной стенки напечатанной капсулы и может составить от 12 до 198 минут. На сегодняшний день такие препараты не используются в клинической практике, продолжается исследование их безопасности *in vitro*, а также *in vivo* (на собаках) [33].

Очень интересной разработкой следует признать инновационные интравагинальные кольца с 3D-печатью: AnelleO PRO, первое интравагинальное кольцо, созданное с помощью трёхмерной печати и применяемое при лечении бесплодия [34]. Интравагинальные кольца (IVR — intravaginal rings) были разработаны и изготовлены таким образом, чтобы иметь сложную геометрическую форму для контроля дозированного высвобождения прогестерона. Первоначально были изготовлены кольца для высвобождения модельного лекарственного средства — β -эстрадиола. Далее процесс

был переведен на целевой препарат — прогестерон. В процессе создания данного устройства использовалось автоматизированное проектирование с указанием формы и геометрии, которые воссоздаются в процессе фотополимеризации. На изготовление одного кольца из биосовместимого полимера затрачивается примерно 15 минут. Оценка безопасности устройства проводилась на овцах. Это абсолютно новый подход к дизайну и изготовлению IVR-колец для лечения бесплодия, достоинством которого является персонализированный подход. Возможно изготовление «О»-, «М»- или «Y»-образных колец, а от формы кольца зависит доза и время выхода препарата [34, 35].

Трехмерная печать органов и тканей

Особенно интересной областью применения 3D печати является создание биопротезов органов и тканей [36-40]. В настоящее время существует острая нехватка донорских органов и тканей, и изготовление органов с использованием каркасов из биоматериалов и собственных клеток человека может стать потенциальным решением этой проблемы [40].

В статье K. Paul et al. [41] представлен первый отчет о биопринтинге мезенхимальных стволовых клеток, полученных из женского эндометрия (eMSC), которые потенциально могут применяться для лечения пролапса тазовых органов. Пролапсом тазовых органов различной степени тяжести в настоящее время страдают примерно 50% пожилых женщин и большинство из них не получает адекватного лечения. Сообщается о стратегии лечения, направленной на восстановление влагалищной стенки с использованием биопечати eMSC, инкапсулированных в гидрогель, и трехмерной электроспряденной сетки. Трехмерная сетка обеспечивает эффективную структурную поддержку, в то время как стволовые клетки эндометрия с биопечатью встраиваются в сетку, чтобы модулировать взаимодействие с клетками-хозяевами [41].

Инженерная разработка функциональных тканей и трехмерная печать могут использоваться для создания биопротезов яичников. Фолликулы яичников — это сферические многоклеточные агрегаты, включающие ооцит и окружающие его опорные клетки, гранулезу и тека-клетки. Сфероидная форма фолликула имеет решающее значение для его выживания и функционирования, поскольку поддерживающие клетки должны контактировать с ооцитом до тех пор, пока он не созреет и не будет готов к овуляции. Именно для поддержания этих межклеточных взаимодействий и формы фолликула может использоваться трехмерная материальная среда. В качестве первых шагов к этой цели были использованы извилистые трехмерные печатные пористые гидрогелевые каркасы с мышинными фолликулами, засеянными на всю глубину слоев каркаса, чтобы создать мышинный биопротез яичника. Было предположено, что эти каркасы будут обеспечивать трехмерную поддержку фолликулов и при этом позволять происходить васкуляризации и овуляции, для чего требуется определенная пористость структуры. В исследовании Laronda M.M. et al. на 3D-принтере были напечатаны микропористые гидрогелевые каркасы [42]. Исследовалось, как изменение геометрии пор, достигаемое за счет изменения угла продвижения между напечатанными слоями, влияет на выживание фолликулов яичников. В исследовании, проведенном на хирургически стерилизованных мышах, показано, что засеянные фолликулами

каркасы становятся сильно васкуляризованными, а функция яичников полностью восстанавливается [42]. Аналогичные результаты были получены и на собаках: после создания биопротеза яичника у собак породы бигль в результате естественного спаривания рождались щенки, которые в дальнейшем хорошо развивались в период лактации матери [42]. Подобные работы открывают огромные перспективы для пациенток, которые в результате лечения определённых заболеваний (например, онкологических) могут в дальнейшем столкнуться с развитием преждевременной недостаточности яичников и бесплодием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный литературный обзор позволяет сделать вывод, что 3D-печать в области акушерства и гинекологии — актуальное, набирающее обороты направление.

В настоящее время в России существует возможность создания анатомических моделей репродуктивных органов, костного таза, внутриутробного плода. Эта технология должна активно применяться для создания различных симуляторов и обучения студентов, ординаторов и врачей-курсантов. Организация лабораторий 3D-моделирования и печати может существенно повысить эффективность обучения студентов и ординаторов. Подоб-

ные навыки позволяют видеть проблему «в объёме», с учетом смежных систем, тканей и органов, искать персонализированные решения для каждого пациента, радикально снижая неблагоприятные последствия хирургического вмешательства.

Кроме этого, следует информировать акушеров-гинекологов и хирургов о возможности печати на 3D-принтере хирургических инструментов по индивидуальному дизайну, это может вдохновить их на воплощение собственных идей и развитие отечественных инновационных разработок. Трёхмерная печать лекарственных форм и биопротезов требуют более сложных технологических решений и в клинической практике в настоящее время еще не применяется. Однако, учитывая огромные перспективы данных направлений, следует предусмотреть различные гранты для их развития в России.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность Институту физики металлов УрО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Powder-bed additive manufacturing for aerospace application: Techniques, metallic and metal/ceramic composite materials and trends / Katz-Demyanetz A., Popov V. V., Kovalevsky A. [et al.] // *Manuf. Rev.* – 2019. – Vol. 6. – Doi: 10.1051/mfreview/2019003.
2. Popov, V. V. Hybrid additive manufacturing of steels and alloys / V. V. Popov, A. Fleisher // *Manuf. Rev.* – 2020. – Vol. 7. – Doi: 10.1051/mfreview/2020005.
3. MakeShaper. Types of 3D Printing. – 2020. – Url: <https://makeshaper.com/types-3d-printing/>.
4. Selective laser sintering responses of keratin-based bio-polymer composites / S. Singamneni, R. Velu, M. P. Behera [et al.] // *Mater. Des.* – 2019. – Vol. 183. – Doi: 10.1016/j.matdes.2019.108087
5. Laser-based powder bed fusion of alumina toughened zirconia / F. Verga, M. Borlaf, L. Conti [et al.] // *Addit. Manuf.* – 2020. – Vol. 31. – Doi: 10.1016/j.addma.2019.100959.
6. Reaction bonding of silicon carbides by Binder Jet 3D-Printing, phenolic resin binder impregnation and capillary liquid silicon infiltration / A. Fleisher, D. Zolotaryov, A. Kovalevsky [et al.] // *Ceram. Int.* – 2019. – Vol. 45 (14). – P. 18023-18029. – Doi: 10.1016/j.ceramint.2019.06.021.
7. Ceramic binder jetting additive manufacturing: Particle coating for increasing powder sinterability and part strength / W. Du, X. Ren, C. Ma, Z. Pei // *Mater. Lett.* – 2019. – Vol. 234. – P. 327-330. – Doi: 10.1016/j.matlet.2018.09.118.
8. 3D printing of responsive hydrogels for drug-delivery systems / Larush L., Kaner I., Fluksman A. [et al.] // *J. 3D Print Med.* – 2017. – Vol. 1. – P. 219-229. – Doi: 10.2217/3dp-2017-0009.
9. Dababneh, A. B. Bioprinting Technology: A Current State-of-the-Art Review / A. B. Dababneh, I. T. Ozbolat // *J. Manuf. Sci. Eng.* – 2014. – Vol. 136. – P. 1-11. – Doi: 10.1115/1.4028512.
10. Bioprinted 3D Primary Human Intestinal Tissues Model Aspects of Native Physiology and ADME/Tox Functions / Madden L. R., Nguyen T. V., Garcia-Mojica S. [et al.] // *iScience.* – 2018. – Vol. 2. – P. 156-167. – Doi: 10.1016/j.isci.2018.03.015.
11. Design and 3D-printing of titanium bone implants: brief review of approach and clinical cases / Popov V. V., Muller-Kamskii G., Kovalevsky A. [et al.] // *Biomed. Eng. Lett.* – 2018. – Vol. 8 (4). – P. 337-344. – Doi: 10.1007/s13534-018-0080-5.
12. Patient-Specific Clavicle Reconstruction Using Digital Design and Additive Manufacturing / Cronskär M., Rännar L. E., Bäckström M. [et al.] // *J. Mech. Des. Trans. ASME.* – 2015. – Vol. 137 (11). P. 1-4. – Doi: 10.1115/1.4030992.
13. Additive Manufacturing Applications Targeting Practical Surgery / A. Koptyug, L. E. Rännar, M. Backstorm, S. F. Franzen // *Int. J. Life Sci. Med. Res.* – 2013. – Vol. 3 (1). P. 15-24. – Doi: 10.1016/j.proeng.2013.07.037.
14. Custom-Made Titanium 3-Dimensional Printed Interbody Cages for Treatment of Osteoporotic Fracture-Related Spinal Deformity / Siu T. L., Rogers J. M., Lin K. [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 111. – P. 1-5. – Doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.160.
15. Sarvankar, S. G. Additive Manufacturing in Automobile Industry / Sarvankar S. G., Yewale S. N. // *Int. J. Res. Aeronaut. Mech. Eng.* – 2019. – Vol. 7 (4). – P. 1-10.
16. Scott, C. BMW Impresses with 3D Printed Roof Bracket for BMW i8 Roadster. – 2018. – Url: <https://3dprint.com/222268/bmw-3d-printed-roof-bracket/>.
17. Ford tests large-scale 3D printing. – 2017. – Vol. 72 (3). – P. 208-209.
18. Aerospace applications of laser additive manufacturing / Liu R., Wang Z., Sparks T. [et al.] // *Elsevier Ltd.* – 2017. – P. 351-371. – Doi: 10.1016/B978-0-08-100433-3.00013-0.
19. Wohlers Associates. Wohlers Report 2020. – Url: <https:// Wohlersassociates.com/>.
20. Reconstruction of the temporomandibular joint: a comparison between prefabricated and customized alloplastic prosthetic total joint systems / B. J. Siegmund, K. Winter, P. Meyer-Marcotty, J. Rustemeyer // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2019. – Vol. 48 (8). – P. 1066-1071. – Doi: 10.1016/j.ijom.2019.02.002.
21. Three-dimensional printing in surgery: a review of current surgical applications / Malik H. H., Darwood A. R., Shaunak S. [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 199 (2). – P. 512-522. – Doi: 10.1016/j.jss.2015.06.051.
22. Three-dimensionally-printed models in reproductive surgery: systematic review and clinical applications / M. Z. Barbosa, D. S. Zylbersztejn, L. A. de Mattos, L. F. Carvalho // *Minerva Ginecol.* – 2019. – Vol. 71 (3). – P. 235-244. – Doi: 10.23736/S0026-4784.19.04319-3.

23. 3D Printing in Gynecologic Surgery – an Innovative Tool for Surgical Planning / Cooke C., Flaxman T., Sheikh A. [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2019. – Vol. 26 (7). – P. S19-S20. – Doi: 10.1016/j.jmig.2019.09.508.
24. Three-Dimensional-Printed Uterine Model for Surgical Planning of a Cesarean Delivery Complicated by Multiple Myomas / Mackey A., Ng J.I., Core J. [et al.] // Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 133 (4). – P. 720-724. – Doi: 10.1097/AOG.00000000000003107.
25. Three dimensional printing of archived human fetal material for teaching purposes / Young J.C., Quayle M. R., Adams J. W. [et al.] // Anat Sci Educ. – 2019. – Vol. 1. – P. 90-96. – Doi: 10.1002/ase.1805.
26. Jarvis, D. Demonstration of normal and abnormal fetal brains using 3D printing from in utero MR imaging data / D. Jarvis, P. D. Griffiths, C. Majewski // AJNR Am J Neuroradiol. – 2016. – Vol. 37 (9). – P. 1757-1761. – Doi: 10.3174/ajnr.A4783.
27. 3D printing from microfocus computed tomography (micro-CT) in human specimens: education and future implications / Sheldermine S. C., Simcock I. C., Hutchinson J. C. [et al.] // Br J Radiol. – 2018. – Vol. 91 (1088). – 20180306. – Doi: 10.1259/bjr.20180306.
28. 3D Printed Surgical Instruments: The Design and Fabrication Process / George M., Aroom K. R., Hawes H. G. [et al.] // World J Surg. – 2017. – Vol. 41 (1). – P. 314-319. – Doi: 10.1007/s00268-016-3814-5.
29. Stitely, M. L. Using Three-Dimensional Printing to Fabricate a Tubing Connector for Dilation and Evacuation / M. L. Stitely, H. Paterson // Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 127 (2). – 317-9. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000001237.
30. Hoang D., Perrault D., Stevanovic M., Ghiassi A. Surgical applications of three-dimensional printing: a review of the current literature & how to get started / D. Hoang, D. Perrault, M. Stevanovic, A. Ghiassi // Ann Transl Med. – 2016. – Vol. 4 (23). – P. 456. – Doi:10.21037/atm.2016.12.18.
31. Innovative Use of 3D Printers in Pediatric and Adolescent Gynecology / J. Hakim, P. A. Smith, W. E. Cohn, J. E. Dietrich // Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. – 2016. – Vol. 29 (2). – P. 205-206. – Doi:10.1016/j.jpag.2016.01.108.
32. Can We Improve Vaginal Tissue Healing Using Customized Devices: 3D Printing and Biomechanical Changes in Vaginal Tissue / Hakim J., Smith P. A., Singh M. [et al.] // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2019. – Vol. 84 (2). – P. 145-153. – Doi:10.1159/000491696.
33. 3D Printed Capsules for Quantitative Regional Absorption Studies in the GI Tract / Smith, D., Kapoor, Y., Hermans, A. [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 3 (s1). – P. 58. – Doi: 10.1016/j.ijpharm.
34. Januszewicz, R. 3466 Innovative 3D Printed Intravaginal Rings: Developing AnelleO PRO, the First Intravaginal Ring for Infertility / R. Januszewicz, Rahima J. S. Benhabbour // J. Clin. Transl. Sci. – 2019. – Vol. 3 (s1). – P. 58. – Doi: 10.1017/cts.2019.137.
35. Fu, J. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone / J. Fu, X. Yu, Y. Jin // Int. J. Pharm. – 2018. – Vol. 539 (1-2). – P. 75-82. – Doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.01.036.
36. Murphy S.V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs / S. V. Murphy, A. Atala // Nat Biotechnol. – 2014. – Vol. 32 (8). – P. 773-85. – Doi: 10.1038/nbt.2958.
37. Jakus A.E., Rutz A. L., Shah R.N. Advancing the field of 3D biomaterial printing / A. E. Jakus, A. L. Rutz, R. N. Shah // Biomed Mater. – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 014102. – Doi: 10.1088/1748-6041/11/1/014102.
38. 3D biofabrication strategies for tissue engineering and regenerative medicine / Bajaj P., Schweller R. M., Khademhosseini A. [et al.] // Annu Rev Biomed Eng. – 2014. – Vol. 16. – P. 247-276. – Doi: 10.1146/annurev-bioeng-071813-105155.
39. Three-dimensional bioprinting of thick vascularized tissues / D. B. Kolesky, K. A. Homan, M. A. Skylar-Scott, J. A. Lewis // Proc Natl Acad Sci USA. – 2016. – Vol. 113 (12). – P. 3179-84. – Doi: 10.1073/pnas.1521342113.
40. Lee, V. K. Printing of Three-Dimensional Tissue Analogs for Regenerative Medicine / V. K. Lee, G. Dai // Ann Biomed Eng. – 2017. – Vol. 45 (1). – 115-131. – Doi: 10.1007/s10439-016-1613-7.
41. 3D bioprinted endometrial stem cells on melt electrospun poly ϵ -caprolactone mesh for pelvic floor application promote anti-inflammatory responses in mice / Paul K., Darzi S., McPhee G. [et al.] // Acta Biomater. – 2019. – Vol. 97. – P. 162-176. – Doi: 10.1016/j.actbio.2019.08.003.
42. A bioprosthesis ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice / Laronda M. M., Rutz A. L., Xiao S. [et al.] // Nat Commun. – 2017. – Vol. 8. – P. 15261. – Doi: 10.1038/ncomms15261.

Сведения об авторах

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Закуринова Екатерина Сергеевна
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0001-9452-008X
Email: zakurinoevakaterina@gmail.com

Камский Григорий Владимирович
Израильский институт металлов,
Технион, Хайфа, Израиль
ORCID: 0000-0001-9143-5736
Email: garym@technion.ac.il

Попов Владимир Владимирович, к.т.н.
Израильский институт металлов,
Технион, Хайфа, Израиль
ORCID: 0000-0003-4850-9212
Email: vvp@technion.ac.il

Information about the authors

Elena V. Kudryavtseva, PhD, associate professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Ekaterina S. Zakurinova
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0001-9452-008X
Email: zakurinoevakaterina@gmail.com

Gary Muller-Kamskii, MSc
Israel Institute of metals,
Technion's R&D Foundation, Israel, Haifa
ORCID: 0000-0001-9143-5736
Email: garym@technion.ac.il

Vladimir V. Popov, PhD
Israel Institute of metals,
Technion's R&D Foundation, Israel, Haifa
ORCID: 0000-0003-4850-9212
Email: vvp@technion.ac.il

Обзор литературы

@ Миляева Н.М., Ковалев В.В., Бортник Е.А., Сивов Е.В., Кудрявцева Е.В., Баязитова Н.Н., Коровина А.В., 2021

УДК: 618.14-007.44

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-88

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕТЕНДЕНТЫ НА УЧАСТИЕ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН

Н.М. Миляева¹, В.В. Ковалев¹, Е.А. Бортник², Е.В. Сивов^{3, 1},
Е.В. Кудрявцева¹, Н.Н. Баязитова¹, А.В. Коровина¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

² МАУ ГКБ № 14, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³ ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии России»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. В публикации представлен обзор результатов современных доказательных научных исследований, посвященных механизмам формирования пролапса гениталий как одной из основополагающих причин недостаточности мышц тазового дна у женщин. Проведен систематический анализ данных современной литературы об участии клинических, анамнестических и патогенетических мотивов в развитии пролапса тазовых органов у женщин. **Цель исследования:** расширить представление о роли анамнестических и биологических факторов в патогенезе пролапса гениталий у женщин. **Материалы и методы.** В обзор включен масштаб публикаций отечественных и зарубежных авторов, вошедших в базу данных PubMed по данной теме с глубиной поиска 20 лет. Критериями включения статей для системного анализа явились статьи, соответствующие тематике, выбранной для изучения проблемы гинекологии, а именно — патогенезу пролапса гениталий у женщин с глубиной поиска двадцать лет. Критерии исключения из исследования — давность опубликованных научных работ, превышающая двадцатилетний период, несоответствие выбранной тематике. **Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ демонстрирует основополагающую роль эпигенетических факторов и молекулярно-генетической предрасположенности у пациенток в прогрессировании пролапса гениталий, что формирует возможность разработки персонализированного прогнозирования и профилактики дисфункции тазового дна у женщин, предупреждению социального выгорания. **Заключение.** Дальнейшее изучение механизмов формирования, определение наиболее значимых молекулярно-генетических полиморфизмов, повышающих риск развития пролапса тазовых органов у женщин, является перспективным вектором научных исследований. Эти работы помогут сформировать патофизиологическую основу, позволяющую при тщательном обследовании выявлять предрасположенность к развитию заболевания тяжелой степени задолго до его возникновения.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, дисплазия соединительной ткани, коллаген, матриксные металлопротеиназы, генетические полиморфизмы, несостоятельность тазового дна.

Цитирование: Клинико-анамнестические и биологические претенденты на участие в механизмах формирования пролапса гениталий у женщин / Н. М. Миляева, В. В. Ковалев, Е. А. Бортник [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 82-88. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-886.

Cite as: Clinical and anamnestic and biological candidates for participation in the mechanisms of genital prolapse formation in women / N. M. Milyaeva, V. V. Kovalev, E. A. Bortnik [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 82-88. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-88.

Рукопись поступила: 24.02.2021. Принята в печать: 02.03.2021

CLINICAL AND ANAMNESTIC AND BIOLOGICAL CANDIDATES FOR PARTICIPATION IN THE MECHANISMS OF GENITAL PROLAPSE FORMATION IN WOMEN

N.M. Milyaeva¹, V.V. Kovalev¹, E.A. Bortnik², E.V. Sivov^{3, 1},
E.V. Kudryavtseva¹, N.N. Bayazitova¹, A.V. Korovina¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² City Clinical Hospital №14, Ekaterinburg, Russian Federation

³ 5 Military Clinical Hospital of the Russian National Guard Troops, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. The article presents an overview of the results of modern evidence-based scientific research on the mechanisms of formation of genital prolapse as one of the fundamental causes of pelvic floor muscle insufficiency in women. A systematic analysis of the current literature data on the involvement of clinical, anamnestic and pathogenetic motives in the development of pelvic organ prolapse in women was carried out. Objective: to expand the understanding of the role of anamnestic and biological factors in the pathogenesis of genital prolapse in women. **Material and method.** The review includes the scale of publications of domestic and foreign authors included in the PubMed database on this topic with a search depth of 20 years. The criteria for inclusion of articles for the system analysis were articles corresponding to the topic chosen for the study of the problem of gynecology, namely, the pathogenesis of genital prolapse in women with a search depth of twenty years. The criteria for exclusion from the study are the age of published scientific works, exceeding a twenty-year period, and inconsistency with the chosen topic. **Results.** The conducted analysis demonstrates the fundamental role of epigenetic factors and molecular genetic predisposition in patients in the progression of genital prolapse, which makes it possible to develop personalized prediction and prevention of pelvic floor dysfunction in women, prevention of social burnout. **Conclusion.** Further study of the mechanisms of formation, determination of the most significant molecular and genetic polymorphisms that increase the risk of pelvic organ prolapse in women, is a promising vector of scientific research. These studies will help to form a pathophysiological basis that allows for a thorough examination to identify a predisposition to the development of a severe disease long before its occurrence.

Keywords: pelvic organ prolapse, connective tissue dysplasia, collagen, matrix metalloproteinase (MMP), genetic polymorphism, pelvic floor dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе принято определять пролапс тазовых органов (ПТО) как мультифакторное заболевание с синдромальным течением, различным временем манифестации патологии, с наличием генетической предрасположенности в формировании и прогрессировании и признается одним из клинических проявлений недостаточности мышц тазового дна [1, 2]. Актуальность проблемы пролапса гениталий обусловлена кроме ранней манифестации высокой частотой рецидивов после хирургического лечения. Кроме того, длительная консервативно-выжидательная тактика наблюдения ранних неосложненных форм пролапса гениталий в репродуктивном возрасте способствует росту частоты заболевания у пациенток старшего возраста, что повышает риск неблагоприятных исходов терапии [3]. Известно, что у 85,5% пациенток ПТО сопровождается недержанием мочи, нарушением дефекации, сексуальными расстройствами, диспареунией. В связи с этим абсолютно оправданно, что пролапс гениталий у женщин признается междисциплинарной проблемой во всем мире [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

По данным ряда авторов, в структуре гинекологической патологии несостоятельность тазового дна (НТД) составляет не менее 31,4% в популяции женщин репродуктивного возраста [7, 10], ПТО занимает до 28% больных с прогрессом частоты заболевания. Статистические данные зарубежных

авторов подтверждают широту распространения ПТО у женщин: в странах Европы пролапсом гениталий страдают 30,8% женщин; в странах Ближнего Востока — до 49,6%; в Северной и Восточной Африке частота заболеваемости ПТО составляет 46-56% среди гинекологической патологии [3, 4]. Однако в мировой практике отсутствует истина в статистике ПТО: во-первых, пациентки с легкой степенью заболевания редко обращаются за медицинской помощью, во-вторых, отсутствует система диспансеризации пациенток с опущением и выпадением женских половых органов [7]. Так какие же группы факторов сегодня реально влияют на формирование ПТО и НТД?

Цель исследования: расширить представление о роли анамнестических и биологических факторов в патогенезе пролапса гениталий у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзор включен масштаб публикаций отечественных и зарубежных авторов, вошедших в базу данных PubMed по данной теме с глубиной поиска 20 лет. Критериями включения статей для системного анализа явились статьи, соответствующие тематике выбранной для изучения проблемы гинекологии, а именно патогенезу пролапса гениталий у женщин с глубиной поиска двадцать лет. Критерии исключения из исследования — давность опубликованных научных работ, превышающая двадцатилетний период, несоответствие выбранной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнестические и клинические стартовые претенденты на участие в патогенезе пролапса гениталий у женщин

На протяжении многих десятилетий отечественные и зарубежные исследователи ведут активную дискуссию об этиологии и патогенезе ПТО, однако единого мнения по сей день не достигнуто. Среди причин и факторов риска формирования ПТО, как правило, выделяют роды, осложненные травмой промежности и макросомией, большое количество влагалищных родов, ожирение, наличие заболеваний, сопровождающихся повышением внутрибрюшного давления, гипострогении, дисплазии соединительной ткани, нарушение иннервации и кровоснабжения тазовых органов, изменение тонуса мышц тазового дна, выполняемый тяжелый физический труд [7].

Ни одна из описанных теорий, предложенных на основании результатов фундаментальных исследований, не объясняет в полной мере этиологию формирования ПТО, его рецидивов после хирургического лечения, а порой даже носят противоречивый характер [7, 12, 13, 14]. На современном этапе науки все исследователи сходятся в единой позиции, что стартовой и основополагающей точкой в формировании пролапса гениталий у женщин являются нарушения структуры и функций тазового дна, в основе патогенеза которых лежит функциональная несостоятельность фиксирующих матку связок, слабость мускулатуры тазового дна, травма мягких тканей родовых путей (шейка матки, влагалище, промежность) [7, 15, 16, 17]. Современные представления о структуре, функциональной значимости, клинических аспектах тазового дна не вызывают противоречий, однако толкование ученых (анатомы, гистологи, хирурги, акушеры гинекологи) во многом неоднозначны [14]. Поэтому для выявления этиологической истины с учетом хирургической активности на промежности на современном этапе целесообразно уделить особое внимание изучению структурных и функциональных связей нарушений анатомической и функциональной состоятельности органов тазового дна с позиции потребностей клиники и выбора оптимального этапа терапии [14, 18, 19, 20]. Известно, что тазовое дно как самостоятельное образование представляет собой комплекс мягких тканей (кожа, мышцы, фасции), закрывающие выход из полости таза (*aperture pelvis inferior*) вместе с кровоснабжением, иннервацией, лимфатическими образованиями. Среди всех структурных образований всецело с позиции функционального предназначения самой важной частью тазового дна признаются его мышцы с фасциальными футлярами [14]. Из всех мышц тазового дна наиболее важной признается *m. levator ani*, степень выраженности которой весьма варьирует. На основании результатов исследования путем макро- и микропрепарирования, визуализации мышц тазовой диафрагмы и их морфологических связей с мышцами мочевого пузыря, костной основы и органами малого таза, аналитико-морфологическим методом и макрофотографированием Бурак Г.Г. и соавт. (2018) было показано, что основными функционально значимыми функционалами данной мышцы являются укрепление тазового дна, фиксирование положения тазового дна, опора для тазовых органов при повышении внутрибрюшного давления. В случае слабого ее развития между пучками мышцы образуются щели, где *fasciae superior et inferior*

соединяются между собой, являясь воротами для формирования промежностной грыжи [14]. Следовательно, с большой долей вероятности есть основания полагать, что мышечная несостоятельность (травма, функциональная недостаточность обменных процессов мышц врожденная и приобретенная, физиологический процесс старения) в общем, мышечная недостаточность *m. levator ani* в частности, служит стартом формирования пролапса гениталий у женщин.

Наиболее понятной причиной ПТО принято считать вынашивание беременности и вагинальные роды [7]. Однако в последние годы появились данные о формировании ПТО у женщин после абдоминального оперативного родоразрешения (0,9%; Deval et al, 2002), у нерожавших женщин (0,96%; Смольнова Т.Ю. и др., 2002) [21]. Так, Deval et al (2002) не выявили достоверных различий в заболеваемости ПТО среди двух групп пациенток — роды *per vias naturalis* и при абдоминальном оперативном родоразрешении. Данная ситуация дает основание полагать, что не собственно метод родоразрешения, а беременность *per se* способствует пролапсу гениталий [21, 22, 23].

На этапе современности широкое распространение получила теория системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как ведущей причины пролапса тазовых органов [21, 22, 23, 24]. Было показано, что чем активнее проявления ДСТ, тем чаще формируется ПТО, в том числе в молодом возрасте, рецидивы заболевания после его оперативного лечения. В пользу данной теории формирования ПТО свидетельствуют фундаментальные морфологические и иммуногистохимические исследования, результаты которых показали наличие деструктуризации составляющих элементов соединительной ткани, мышечных волокон в кардинальных связках, тканях тазового дна, нарушение иннервации и кровоснабжения тазовых органов. При этом, как демонстрирует практика, у пациенток диагностируется наличие дисплазии соединительной ткани на системном и полиорганном уровнях. Активным клиническим проявлением ДСТ являются сколиоз, плоскостопие I-II степени, варикозная болезнь, дивертикулы, тяжелые анафилактические реакции, грыжи [7, 23, 24, 25]. При тщательном иммуногистохимическом исследовании в процессе изучения качества соединительной ткани и ее составляющих элементов (фибробластов) у пациенток с ПТО было отмечено преобладание пролиферативных процессов и синтеза наименее прочного коллагена III и IV типов, а содержание самого прочного, являющегося основой связочного аппарата, коллагена I типа представлялось значительно уменьшенным. Следовательно, вероятнее всего, большую роль в механизмах ПТО играет наряду с механизмом перерастяжения связок, наличие глубоких биохимических изменений в соединительной ткани, а именно — нарушения обменных процессов коллагена, важнейшего элемента ее структуры. Результаты иммуногистохимических исследований при изучении особенностей накопления коллагенов I, III типов и эластина в связочном аппарате матки выявили идентичные изменения при пролапсе гениталий и ДСТ — наличие фибрирования и отека экстрацеллюлярного матрикса, дистрофии гладкомышечных клеток, разрыхление соединительной ткани. Также было выявлено снижение количества эластических волокон, их морфологическая недостаточность в виде фрагментации [12, 13, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Полученные результаты

позволили авторам рекомендовать обследование пациенток с ПТО на недифференцированную дисплазию соединительной ткани для прогноза прогресса и его рецидива. Однако результаты исследований Васина Р.В. и соавт. (2019) при изучении корреляции клинической стадии ПТО с гистологической структурой и данными иммуногистохимических исследований стенки влагалища с определением тканевого содержания коллагена типов I, III; матриксных металлопротеиназ 1 и 2; тканевого ингибитора металлопротеиназ 1; виментина; гладкомышечного актина продемонстрировали, что при пролапсе гениталий преобладают процессы фиброобразования и деградации соединительной ткани стенки влагалища, а изменения, наблюдаемые в ней, служат следствием, а не причиной ПТО. И данное заключение явилось инновационным с позиции признания причинно-следственной связи изменения анатомии при ПТО [4].

В современной литературе представлены данные о том, что вне зависимости от причин формирования НТД и ПТО нарушение функции тазового дна, состояние промежности представляются факторами высокого риска формирования заболеваний шейки матки, влагалища вследствие нарушенной структуры для поддержания нормоцеptoноза влагалища [10, 32, 33]. Результаты научных исследований Тотчиева Г.Ф. и соавт. (2013) продемонстрировали, что наличие раннего признака начальной формы тазовой десценции — зияния половой щели — способствует формированию воспалительного процесса, при этом достоверно чаще при НТД отмечалось нарушение кислотности влагалища (в 1,7 раза), воспалительные заболевания влагалища (в 1,8 раза), эктопия и эктропион шейки матки (в 1,2 раза) [10]. На наш взгляд, изложенные выше факты формируют глобальную проблему в акушерстве и гинекологии и усиливают актуальность научных исследований в векторе патогенеза ПТО и НТД.

Биологические претенденты на участие в механизмах формирования пролапса гениталий у женщин

Биология, как наука, вносит существенный вклад в понимание научной картины мира, основанной на систематизации установленных в ходе научных исследований фактов и их обобщению до уровня теорий, правил и законов. Транскрипция генов определяет развитие, дифференцировку и функционирование клеток. Нервные клетки как основные структурно-функциональные элементы нервной системы для обеспечения интегративных функций в организме содержат в своих мембранах различного рода рецепторы, ионные каналы и транспортеры. Все эти молекулярные структуры и являются ионными исполнительными механизмами процессов интеграции: восприятия, переработки, хранения и воспроизведения информации, кодируемой как уровнем возбудимости и функционального состояния клеток, так и характером генерируемых ими электрических и химических импульсов [34, 35, 36, 37].

На современном этапе во всем мире широко обсуждаются вопросы влияния молекулярно-генетических факторов на формирование ПТО у женщин, единого мнения пока не достигнуто, научные исследования активно продолжаются в этом направлении для выделения этиологических персонафицированных механизмов пролапса гениталий у женщин [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

Многие годы ученые исследуют экспрессию генов в тканях тазового дна при пролапсах. В настоящее время доказано, что причиной развития пролапса гениталий у женщин молодого возраста в большинстве случаев являются наследственные заболевания соединительной ткани. С позиции широко обсуждаемой теории системной дисплазии соединительной ткани как ведущей причины ПТО, по данным Радзинского В.Е., 2010; Смольновой Т.Ю. и др., 2001, процесс пролапса гениталий представлен как наследственно детерминированный дефект в молекулярно-биохимической структуре коллагена, приводящий к несостоятельности фасций тазового дна и связок гениталий [7, 13, 21]. Достаточно изучена роль гена GPIIIa и генов-рецепторов эстрогенов ER α и ER β в развитии пролапса гениталий [15].

Результаты современных отечественных и зарубежных исследований позволили выделить маркеры, относящиеся к генетическим детерминантам слабости и несостоятельности мышечной и соединительной ткани, приводящие к формированию ПТО. К таким предикторам были отнесены коллаген-альфа-1 (COL1A1), матриксная металлопротеиназа 2 (MMP-2), тканевой ингибитор (TIMP-2), гладкомышечный актин (SMA) и трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF- β 1) [13, 16, 26, 27, 30, 38, 42].

Однако в литературе представлены удивительные результаты научных исследований Вишневецкого Д.А. и соавт. (2018). Вразрез с общепринятыми взглядами учеными было показано, что полиморфизмы rs 1800255 в гене COL3A1 и rs1800012 в гене COL1A1 не участвуют в формировании предрасположенности к ПТО и недержанию мочи. Следовательно, делают выводы авторы, дальнейшее исследование этих полиморфизмов не является целесообразным [23].

Накопленные знания за последнее десятилетие свидетельствуют, что генетически обусловленная активность ряда ферментов фазы II системы детоксикации (NAT2, GSTs) является одним из патогенетических условий формирования и прогрессирования ПТО [39, 40]. Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором клинического течения ПТО была представлена комбинация «медленного» генотипа NAT2 в сочетании с «нулевым» генотипом GSTs [8, 30, 39, 40, 41, 42].

Участие MMP в ремоделировании тканей, регуляция ангиогенеза, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, апоптозе регулируется на нескольких уровнях — ядерном, клеточном, тканевом [12]. Представителями групп MMP являются интерстициальные коллагеназы (MMP -1, -2, -3), которые расщепляют коллаген соответствующих типов. Матриксная металлопротеиназа 2 кодируется геном MMP2 на 16 хромосоме. MMP-2 является специфически активным ферментом по отношению к коллагену IV, гидролиз которого позволяет усилить процессы синтеза коллагенов I и II типа. Вклад MMP в возрастание коллагенолиза может быть обусловлен особенностями генетических полиморфизмов, определяющими сложное молекулярно-биохимическое взаимодействие в структуре соединительной ткани тазового дна при ПТО [12, 27]. Ю.В. Хоронько, С.И. Дударевым, К.А. Глебовым (2016) было установлено, что различия в количестве, характере распределения и локализации коллагеновых и эластических волокон наряду с нарушением экспрессии кодирующих белки генов MMP и TIMP определяют глубокие изменения микроар-

хитектоники тазового дна при ПТО. Основой структурно-функциональных дефектов тазового дна являются патологические биохимические процессы с нарушением процессов пролиферации, синтеза и апоптоза элементов соединительной и мышечной тканей, особенно при сочетании дисфункции тазового дна, ПТО, дисплазии соединительной ткани. Интересными являются результаты исследований по изучению спектра мутаций в гене TIMP2. Хандзаян М.Л. и соавт. (2017) показали, что наличие тенденции к превалированию полиморфного варианта rs 2277798 гена TIMP2 при пролапсе гениталий с большей степенью вероятности позволяет утверждать о генетической детерминированности к развитию данного заболевания. В отношении роли MMP-9, как маркера развития ПТО, по сей день мнение исследователей противоречиво [7, 13, 25, 38].

В последние годы большой интерес уделяется исследованию роли экспрессии кальциевых каналов CAV 1.2 в акушерстве и гинекологии [46]. Ионные каналы, формирующие потенциалы действия возбудимых клеток, представляют собой интегральные мембранные белки, имеющие в своем составе трансмембранные спирализованные участки (домены), которые однократно или многократно пересекают липидный двойной слой [34, 35]. Три главных семейства формируют основу этого класса: K^+ , Na^+ и Ca^{2+} каналы. Потенциал управляемые Ca^{2+} каналы идентифицированы в мембране клеток, обладающих электрической возбудимостью (сердечная мышца, гладкомышечные клетки, нейроны, эндокринные клетки). Молекулярная структура Ca^{2+} каналов представлена пятью белковыми субъединицами: α -1, α -2, β , γ , δ . Наиболее крупная α -1 субъединица несёт большинство функциональных свойств канала, таких как селективность, проводимость, чувствительность к мембранному потенциалу и блокирующим агентам [34, 35]. В последние годы во многих работах показана исключительно многообразная и важная роль кальциевых каналов в ряде клеточных и системных функций организма [46, 47, 48, 49]. Выделяют несколько типов Ca^{2+} каналов, отличающихся друг от друга уровнями активации и инактивации, временем нахождения в открытом состоянии, величиной проводимости и фармакологическими свойствами. В свое время мы уже указывали в наших работах на особую роль активации щелевых каналов, кальциевых каналов в регуляции активности гладкомышечных клеток матки, степень их участия в формировании аномалий родовой деятельности, в частности первичной слабости родовой деятельности [50]. L тип (Long lasting) Ca^{2+} каналов формируется субъединицами: α_1 , α_{1d} , α_{1p} от α_1 , α_2 , и β_3 . Активность этих каналов подавляется дигидропиридинами, фенилалкиламинами, бензотиазепинами и кальцизептином. Что касается локализации каналов, то она практически доказана: α_{1s} — в скелетной мышце; α_{1d} — в мозге (тело нервной клетки и проксимальные дендриты); α_{1c} — в сердечной мышце; α_{1d} — в нейроэндокринных клетках и α_{1f} — в сетчатке. Каналы Cav1.1 (A1S) в скелетной мышце функционируют так же, как сенсор напряжения, а Cav1.2 (A1C) встречаются в сердце и гладкой мышце [34, 35]. α -1-субъедини-

цу кальциевых каналов кодируют семь различных генов: A, B, C, D, E, F и G. Ген C кодирует α -1-субъединицу в скелетной мышце, другие шесть генов были найдены в мозгу. Каждый из генов может кодировать по крайней мере 18 различных каналов, которые и были идентифицированы в нервной системе. Многочисленные болезни и патофизиологические состояния в организме могут быть связаны с генетическими нарушениями и экспрессией неполноценных соответствующих субъединиц тех или иных типов Ca^{2+} каналов (синдром внезапной сердечной смерти, моногенные аритмические синдромы: синдром внезапной сердечной смерти, врожденном синдроме удлинённого QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, идиопатическая фибрилляция желудочков) [47, 48, 49]. Клинические эффекты патологии кальциевых каналов зависят от уровня экспрессии гена CACNA1C [46]. В большинстве обзорных современных публикаций показана взаимосвязь уровня экспрессии α -1-субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала CAV 1.2 и уровня экспрессии белка в гладкомышечных клетках при ПТО [34, 35, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги литературного обзора, понятно, что ни одна из существующих теорий формирования пролапса тазовых органов мировой науки не дает в полной мере представления о механизмах развития и прогрессирования данной патологии. За последние десятилетия накоплен достаточный международный опыт, позволяющий формировать на основе научно-практических доминант рекомендации для клинического применения. Тем не менее, существует ряд неоднозначных вопросов, требующих оптимальных решений (особенно в части прогнозирования формирования тяжелых форм болезни, рецидивов после хирургического лечения), которые диктуют необходимость продолжения научных исследований. Действительно, есть все основания полагать, что исследование генома человека может быть признанным одним из наиболее точных методов регистрации предрасположенности и раннего прогнозирования формирования патологии. Итак, дальнейшее изучение механизмов формирования, определение наиболее значимых молекулярно-генетических полиморфизмов, повышающих риск развития пролапса тазовых органов у женщин, является перспективным вектором научных исследований. Эти работы помогут сформировать патофизиологическую основу, позволяющую при тщательном обследовании выявлять предрасположенность к развитию заболевания тяжелой степени задолго до его возникновения. Результаты исследований могут быть использованы для ранней диагностики дисфункции тазового дна у пациенток с генитальным пролапсом, персонифицированной стратификации групп риска, прогнозирования прогресса патологического процесса, определения профилактических мероприятий развития тяжелых и рецидивных форм пролапса, а также для выбора оптимального вида хирургического вмешательства с целью улучшения качества жизни современной женщины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов / Оразов М. Р., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б. [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – № 1- 2. – С. 9-15.
2. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин / С. В. Камоева, Т. Н. Савченко, А. В. Иванова, Х. А. Абаева // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2013. – № 7 (1). – С. 17-21.

3. Взгляд хирурга на нерешенные вопросы пролапса тазовых органов / Чурсин В. В., Жорова В. Е., Буралкина Н. А. [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 1. – 88-91.
4. Морфологическая структура и иммуногистохимический анализ стенок влагалища у женщин с пролапсом гениталий / Васин Р. В., Филимонов В. Б., Мнихович А. Д. [и др.] // Урология. – 2019. – № 6. – С. 12-20.
5. Вазенмиллер, Д. В. Акушерский травматизм в генезе урогенитального пролапса / Д. В. Вазенмиллер, Н. Т. Абатов, Ж. О. Башжанова // Медицина и экология. – 2015. – № 4. – С. 16-24.
6. Русина, Е. И. Дисфункция нижних мочевых путей у женщин с пролапсом тазовых органов // Проблемы диагностики. Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 4-12.
7. Перинеология : Учебное пособие / под ред. В. Е. Радзинского. – М. : РУДН, 2010.
8. Expression of transforming growth factorbeta 1 and connective tissue growth factor in women with pelvic organ prolapse / Qi X. Y., Hong L., Guo F. Q. [et al.] // Saudi Med J. – 2011. – Vol. 32. – P. 474-8.
9. Weber A.M., Brubaker L., Brown M.B. Corrections to report of a trial of burch colposuspension. NICHHD Pelvic Floor Disorders Network Investigators / A. M. Weber, L. Brubaker, M. B. Brown // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374, № 23. – P. 2295.
10. Состояние влагалищного биотопа у пациенток репродуктивного возраста, страдающих несостоятельностью тазового дна / Г. Ф. Тотчиев, Л. Р. Токтар, А. В. Тигиева, Е. В. Завазина // Вестник РУДН. Медицина. – 2013. – № 3. – С. 146-50.
11. Lien, Y. S. Prevalence of and risk factors for pelvic organ prolapse and lower urinary tract symptoms among women in rural Nepal / Y. S. Lien, G. D. Chen, S. C. Ng // Int. J. Gynaecol. Obstetr. – 2012. – Vol. 119 (2). – P. 185-8.
12. Маркеры ремоделирования соединительной ткани при пролапсе гениталий / М. Л. Ханзадян, В. Е. Радзинский, Т. А. Демура, А. Е. Донников // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 3. – С. 91-100.
13. Особенности накопления коллагенов I и III типов и эластина в связочном аппарате матки при пролапсах гениталий / В. Е. Радзинский, М. Л. Ханзадян, Т. А. Демура, Р. Коннон // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 3. – С. 95-100.
14. Перинеология: анатомо-функциональные и клинические аспекты. Часть 1. Анатомия и функции мышц анальной области / Г. Г. Бурак, Т. И. Ким, И. В. Буянов, Ю. В. Моргаева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 43-51.
15. Генетические маркеры пролапса гениталий у женщин. Вестник РУДН, сер. Медицина / Р. Коннон, Л. Я. Салимова, И. М. Ординец, М. Л. Ханзадян // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 393-400.
16. Пролапс тазовых органов в XXI веке / Лологаева М. С., Арютин Д. Г., Оразов М. Р. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 76-82.
17. Караева, К. Ю. Пролапс тазового дна: от топографо-анатомических изменений к клиническим проявлениям / К. Ю. Караева, В. Г. Владимиров, М. А. Курцер // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 36-40.
18. Effect of cystocele repair on cervix location in women with uterus in situ / DeLancey J. O., Swenson C. W., Morgan D. M. [et al.] // Female Pelvic Med Reconstr Surg. – 2017. – № 10. – P. 1097.
19. Lubowski, D. Z. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence: medium-term follow-up from a single institution / D. Z. Lubowski, V. Patton, E. Abraham // Aust N Z J Surg. – 2017. – Vol. 87 (6). – P. 462-6.
20. Management of pelvic floor disorder in a diethylstilbestrol daughter / C. P. Chung, S. Cao, G. Wakabayashi, E. S. Han // Proc (Bayl Univ Med Cent). – 2017. – Vol. 30 (3). – P. 291-2.
21. Смольнова, Т. Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – 57 с.
22. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий / Т. Ю. Смольнова, С. Н. Буянова, С. В. Савельев, В. Д. Петрова // Урология. – 2001. – № 2. – С. 25-30.
23. Роль коллагенопатий в развитии пролапса гениталий и недержания мочи у женщин недержания мочи / Вишневский Д. А., Касян Г. Р., Акуленко Л. В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 113-7.
24. Прогностические факторы возникновения рецидива пролапса гениталий / Филимонов В. Б., Васин Р. В., Васина И. В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 152-7.
25. Vaginal fibroblastic cells from women with pelvic organ prolapse produce matrices with increased stiffness and collagen content / Kerkhof M. H., Ghazanfari S., Zandieh-Doulabi B. [et al.] // Sci Rep. – 2016. – № 6. – P. 22971.
26. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse / Vulic M., Strinic T., Tomic S. [et al.] // Eur J ObstetGynecolReprod Biol. – 2011. – Vol. 155 (2). – P. 225-8.
27. Lysyl hydroxylase 3-mediated glucosylation in type I collagen: Molecular Loci and biological significance / Sricholpech M., Perdivara I., Yokoyama M. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287 (27). – P. 22998-3009.
28. Zhao, B. H. Decreased expression of elastin, fibulin-5 and lysyl oxidase-like 1 in the uterosacral ligaments of postmenopausal women with pelvic organ prolapse / B. H. Zhao, J. H. Zhou // J. Obstet. Gynaec. Res. – 2012. – Vol. 38 (6). – P. 925-31.
29. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина D в несостоятельности тазового дна у женщин / З. Р. Мехтиева, А. Г. Ящук, Р. М. Зайнуллина, И. И. Мусин // Практическая медицина. – 2017. – Т. 7, № 108. – С. 102-5.
30. Изучение роли генов рецептора витамина D (VDR), α -рецептора эстрогенов (ESR α) и α -1 цепи коллагена 1-го типа (COL1A1) в заболеваемости остеопорозом у женщин в постменопаузе / Тагиева А. Н., Сметник В. П., Сухих Г. Т. [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – № 4 (2). – С. 90-5.
31. Имельбаева, А. Г. Гистологические особенности связочного аппарата у женщин с пролапсом гениталий в менопаузе и постменопаузе / А. Г. Имельбаева, И. И. Мусин, А. Г. Ящук // Практическая медицина. – 2017. – Т. 7, № 108. – С. 98-101.
32. Характеристика факторов риска и клинических проявлений пролапса гениталий у нерожавших женщин / Зиганшин А. М., Кулавский В. А., Ящук А. Г. [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 2. – С. 58-63.
33. Коррекция нарушения биоценоза влагалища у женщин с несостоятельностью тазового дна / Каримова Г. А., Токтар Л. Р., Хамошина М. Б. [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 73-8.
34. Мельников, К. Н. Кальциевые каналы возбудимых мембран : Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 28-42.
35. Мельников, К. Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – № 6 (1-2). – С. 1139-55.
36. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse / Boreham M. K., Wai C. Y., Miller R. T. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2013. – № 187. – P. 56-63.
37. Labouesse, M. Role of the extracellular matrix in epithelial morphogenesis: A view from C. elegans // Organogenesis. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 65-70.

38. Ханзадян, М. Л. Генетические основы патобиохимических особенностей соединительной ткани больных с пролапсом гениталий / М. Л. Ханзадян, В. Е. Радзинский // Гинекология. – 2017. – № 19. – С. 38-42.
39. Гены «предрасположенности» пролапса тазовых органов / Дегтярева Ю. А., Иващенко Т. Э., Насыхова Ю. А. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 3. – С. 15-21.
40. Особенности полиморфизма генов NAT2, GST T1, GST M1у женщин с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи / Русина Е. И., Беженарь В. Ф., Иващенко Т. Э. [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. Снегирева. – 2014. – № 2. – С. 36-40.
41. Ящук, А. Г. Медико-генетическое прогнозирование десценции тазового дна у женщин Уральского региона // Казанский мед. журнал. – 2008. – Т. 89, № 2. – С. 169-73.
42. Ящук, А. Г. Генетические аспекты развития пролапса гениталий: обзор // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 31-4.
43. Баранов, В. С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб. : Н-Л, 2009.
44. Атоян, М. Р. Генетические детерминанты пролапсов гениталий и недержания мочи у женщин: дис. ... к.м.н. – М., 2005.
45. Генетические аспекты эффективности пролапса тазовых органов / А. Н. Овчинникова, А. Н. Крижановская, Л. Р. Токтар, Ю. М. Дурандин // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 181-5.
46. Роль экспрессии кальциевых каналов CAV1.2 в развитии некоторых патологических состояний в акушерстве и гинекологии / Т. Ю. Смольнова, А. М. Красный, А. А. Садекова, В. Д. Чупрынин // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 5-11.
47. Бокерия, О. Л. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца / О. Л. Бокерия, А. А. Ахобекоев // Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 177-184.
48. Моногенные аритмические синдромы: от молекулярно-генетических аспектов к постели больного / Голухова Е. З., Громова О. И., Шомахов Р. А. [и др.] // ACTA NATURAE. – 2016. – Т. 8, № 2/29. – С. 70-83.
49. Павленко, Т. А. Синдром Бругада: от первичной электрической болезни сердца к морфологическому субстрату / Т. А. Павленко, О. В. Благова // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 2, № 28. – С. 61-9.
50. Степень растяжения миометрия — важный регулятор сократительной активности матки / Ковалев В. В., Цывьян П. Б., Миляева Н. М. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 62-7.

Сведения об авторах

Миляева Наталья Маратовна, д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: soneta64@yandex.ru

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Бортник Евгений Арнольдович
МАУ ГКБ № 14,
г. Екатеринбург, Россия.

Сивов Евгений Васильевич
ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь
войск национальной гвардии России,
г. Екатеринбург, Россия.

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Баязитова Наталья Николаевна
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Коровина Анастасия Валерьевна
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.

Information about the authors

Natalya M. Milyaeva
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: soneta64@yandex.ru

Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Evgenij A. Bortnik
City Clinical Hospital №14,
Ekaterinburg, Russia.

Sivov E.V.
5 Military Clinical Hospital of the
Russian National Guard Troops,
Ekaterinburg, Russia.

Elena V. Kudryavtseva, PhD, associate professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Natalya N. Bayazitova
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Anastasya V. Korovina
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.

Обзор литературы

@ Прохорова О.В., Олина А.А., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., 2021

УДК 618.2:615.03

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-89-96

ПЕПТИДНЫЙ ГОРМОН РЕЛАКСИН: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ЭФФЕКТОВ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕЗУЛЬТАТАМ

О.В. Прохорова¹, А.А. Олина^{2, 3, 4}, Г.Х. Толибова², Т.Г. Траль²¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация

Введение. Пептидный гормон релаксин, вырабатывающийся клетками желтого тела при беременности и вне ее, обладает огромным количеством клинически значимых эффектов, опосредуя многие биологические механизмы, включая антифиброзное, вазодилатирующее, ангиогенное, противовоспалительное и антиапоптотическое действие. **Цель исследования:** на основе изучения современных литературных данных провести анализ результатов научных исследований, представляющих актуальную систему взглядов на физиологические и патофизиологические эффекты релаксина. **Материалы и методы.** Проведено изучение научных публикаций за период с 2005 по 2020 годы в базах данных PubMed, Elibrary по ключевым словам relaxin, pregnancy, relaxin signaling pathway, reproductive system, extracellular matrix. **Результаты и их обсуждение.** Изучение современных взглядов на физиологию релаксина показало, что этот гормон опосредует свои эффекты путем связывания со специфическим рецептором RXFP1, локализованным в большом количестве репродуктивных и непродуктивных тканей. Показано, что релаксин выполняет множество функций, связанных с ремоделированием внеклеточного матрикса и сосудистой сети. Основные утеротропные эффекты данного пептида включают стимуляцию роста и васкуляризацию матки, ремоделирование компонентов внеклеточного матрикса и регулирование фактора роста эндотелия сосудов при подготовке к имплантации. **Заключение.** Произошедший в течение последнего десятилетия прогресс в понимании биохимии гормона релаксина лег в основу более глубокого проникновения во все многообразие его физиологических ролей. Участие релаксина в механизмах расслабления миометрия при беременности, ремоделировании соединительной ткани органов-мишеней в антенатальном периоде повышает его потенциальную клиническую значимость. Перспектива возможного терапевтического применения препаратов релаксина при стимулировании антенатальной трансформации шейки матки, экстракорпоральном оплодотворении, терапии презкламписии, острой сердечной недостаточности и ишемии миокарда превращает его в потенциальное терапевтическое средство при указанных патологических состояниях.

Ключевые слова: релаксин, беременность, репродуктивная система, внеклеточный матрикс.

Цитирование: Пептидный гормон релаксин: от молекулярных эффектов к клиническим результатам / О. В. Прохорова, А. А. Олина, Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 89-96. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-89-96.

Cite as: Peptide hormone relaxin: from molecular effects to clinical results / O. V. Prokhorova, A. A. Olina, G. Kh. Tolibova, T. G. Tral // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 89-96. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-89-96.

Рукопись поступила: 25.02.2021. Принята в печать: 29.03.2021

PEPTIDE HORMONE RELAXIN: FROM MOLECULAR EFFECTS TO CLINICAL RESULTS

O.V. Prokhorova¹, A.A. Olina^{2, 3, 4}, G.Kh. Tolibova², T.G. Tral²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Introduction. The peptide hormone relaxin, which is produced by cells of the corpus luteum during and outside pregnancy, has a huge number of clinically significant effects, mediating many biological mechanisms, including antifibrotic, vasodilatory, angiogenic, anti-inflammatory and antiapoptotic effects. **Purpose of the study:** based on the study of modern literature data, to analyze the results of scientific research, representing the current system of views on the physiological and pathophysiological effects of relaxin. **Materials and methods.** A study of scientific publications for the period from 2005 to 2020 in the PubMed and Elibrary databases was carried out using the keywords: relaxin, pregnancy, relaxin signaling pathway, reproductive system, extracellular matrix. **Results and Discussion.** The study of modern views on the physiology of relaxin has shown that this hormone mediates its effects by binding to the specific receptor RXFP1, which is localized in a large number of reproductive and nonproductive tissues. Relaxin performs many functions related to the remodeling of the extracellular matrix and vasculature. The main uterotrophic effects of this peptide include stimulation of growth and vascularization of the uterus, remodeling of extracellular matrix components, and regulation of vascular endothelial growth factor in preparation for implantation. **Conclusion.** The progress of the last decade in understanding the biochemistry of the hormone relaxin has formed the basis for a deeper penetration into all the variety of its physiological roles. The participation of relaxin in the mechanisms of relaxation of the myometrium during pregnancy, remodeling of the connective tissue of target organs in the antenatal period increases its potential clinical significance. The prospect of a possible therapeutic use of relaxin preparations in stimulating antenatal transformation of the cervix, in vitro fertilization, therapy of preeclampsia, acute heart failure and myocardial ischemia turns it into a potential therapeutic agent for these pathological conditions.

Keywords: relaxin, pregnancy, reproductive system, extracellular matrix.

ВВЕДЕНИЕ

Пептидный гормон релаксин был открыт в 1926 году Фредериком Хисо, который заметил, что инъекция сыворотки крови от беременных морских свинок приводила к «расслаблению» тканей лобкового симфиза у небеременных морских свинок [1]. Из-за препятствий, связанных с методами выделения этого белка, и сложностью приготовления чистого релаксина исследование его физиологии и химии оказалось непростой задачей [2]. Лишь в середине 70-х годов прошлого века усовершенствованные методы синтеза и производства достаточных количеств очищенного релаксина позволили ученым впервые определить его первичную структуру. Дальнейшие исследования показали, что релаксин представляет собой 6-кДа пептидный гормон с высокой структурной сходностью с инсулином, который вырабатывается желтым телом и циркулирует в крови во время беременности у людей, приматов, крыс и мышей [3].

Цель исследования: на основе изучения современных литературных данных провести анализ результатов отечественных и зарубежных научных исследований, представляющих актуальную систему взглядов на физиологические и патофизиологические эффекты пептидного гормона релаксина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено изучение научных публикаций по ключевым словам: relaxin, pregnancy, relaxin signaling pathway, reproductive system, extracellular matrix за период с 2005 по 2020 годы в базах дан-

ных PubMed, Elibrary. Оценку публикаций проводили в соответствии с тремя базисными принципами доказательной медицины: рандомизация, наличие контроля и достаточная по величине выборка участников или образцов исследования. Всего изучению были подвергнуты 126 публикаций, из которых 52 вошли в настоящее исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Научные изыскания на протяжении последующих лет определили многочисленные биологические роли, которые релаксин играет на протяжении всей беременности у многих видов млекопитающих. Эти важные биологические действия привели к тестированию релаксина в качестве терапевтического средства по ряду показаний. Открытие рецептора релаксина, RXFP1, в 2002 году способствовало лучшему пониманию клеточных мишеней релаксина, его механизма действия и позволило разработать его миметики, а также провести скрининг низкомолекулярных агонистов. Кроме того, быстрое расширение баз данных генома и инструментов биоинформатики значительно расширило наше понимание эволюции сигнальной системы релаксин / RXFP1. В настоящее время ясно, что сигнальная ось релаксин-RXFP1 гораздо более древняя, чем считалось ранее, и играет важную роль в реализации эффектов релаксиноподобных пептидов в репродуктивных и непродуктивных системах организма человека [4-6].

В ходе дальнейших исследований было выяснено, что существует семейство человеческих релаксиновых пептидов, которое состоит из семи

богатых цистинном пептидов: человеческий релаксин 1 (релаксин H1), человеческий релаксин 2 (релаксин H2), релаксин человека 3 (релаксин H3), инсулиноподобный пептид 3 (INSL3, также известный как фактор, подобный релаксину или инсулиноподобный пептид Лейдига), инсулиноподобный пептид 4 (INSL4 или плацентин), инсулиноподобный пептид 5 (INSL5) и инсулиноподобный пептид 6 (INSL6). При этом известно, что у высших приматов и человека существуют две формы релаксина: релаксин 1 и релаксин 2 [7, 8]. Все члены семейства релаксиновых пептидов задействованы в широчайшем спектре физиологических функций и играют важную клиническую роль в целом ряде патологических состояний. Группа ученых Мельбурнского Университета (Австралия) в 2017 году суммировала современные знания и результаты собственных исследований относительно физиологической роли пептидов семейства релаксинов (табл.) [9].

Физиологическая роль пептидов семейства релаксинов и их потенциальное клиническое значение

Пептид-рецепторная пара	Физиологическая роль	Клиническое значение
релаксин 1	неизвестна	неизвестно
человеческий релаксин 2-RXFP1	ремоделирование матки на протяжении всей беременности развитие соска молочной железы сердечнососудистые адаптации	развитие фиброза
инсулиноподобный пептид 3-RXFP2	рост и развитие направляющей связи яичника и яичка выживаемость мужских и женских гамет функциональная активность фолликулов в яичниках	проблемы бесплодия
человеческий релаксин 3-RXFP3	модулирующая роль в процессах возбуждения, кормления грудью формирование стрессовых реакций, познавательная деятельность участие в формировании приверженности к приему наркотических препаратов	наркотическая зависимость
инсулиноподобный пептид 4	возможная роль в остеогенезе	неизвестно
инсулиноподобный пептид 5-RXFP4	регулирование аппетита метаболизм глюкозы	анорексия ожирение, сахарный диабет
инсулиноподобный пептид 6	возможная роль в механизмах мужской фертильности	неизвестно

Физиологические и патофизиологические эффекты релаксина

Инсулиноподобный пептид релаксин, первоначально идентифицированный как гормон беременности, оказывает ряд плейотропных (то есть множественных) эффектов, включая сосудорасширяющее, антифиброзное, ангиогенное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие как у мужчин, так и у женщин. Релаксин реализует данные влияния, связываясь с родственным рецептором RXFP1 и активируя множество сигнальных путей, включая цАМФ, цГМФ, а также изменяя экспрессию генов фактора роста опухоли-β, матриксных металлопротеиназ (ММП), ангиогенных факторов роста и рецепторов эндотелина [10, 11]. Релаксинзависимая стимуляция образования оксида азота посредством различных молекулярных

сигнальных событий дала основание для рассмотрения данного вещества в качестве плейотропного и кардиопротективного гормона при многих сердечно-сосудистых заболеваниях. На животных моделях сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что пептид эффективен в предотвращении или устранении таких состояний, как ишемия и реперфузионное повреждение тканей миокарда, например, при ишемической болезни сердца или гипертонической болезни, а также при кардиомиопатии [12-14].

Многочисленные исследования, которые продемонстрировали кардиопротекторное действие релаксина, предоставили возможность рассматривать данный пептид как потенциальное терапевтическое средство при сердечно-сосудистых заболеваниях и привели к крупномасштабным клиническим испытаниям его применения при острой сердечной недостаточности [15-17]. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование, проведенное в 2016 году в Медицинском Университете Польши, для оценки гемодинамических эффектов серелаксина у пациентов с острой сердечной недостаточностью показало быстрое (в течение 2 часов) индуцированное релаксином снижение системного сосудистого сопротивления и артериального давления, тенденцию к увеличению сердечного индекса и отсутствие влияния на частоту сердечных сокращений [18].

Хотя исследования гемодинамики, проведенные как на моделях грызунов, так и на выборках пациентов, подтверждают вывод о том, что релаксин может вызывать быструю вазодилатацию, определенные различия в результатах работ отражают некие ограничения использования модели животных для понимания и анализа человеческой фармакологии релаксина [19]. Дальнейшее тщательное изучение сосудистых эффектов релаксина показало, что данный пептид действует только на определенные сосудистые русла (почечные, брыжеечные, аортальные), а не на другие (бедренная, средняя мозговая артерия) [20].

В 2013 году в журнале Lancet были опубликованы многообещающие результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования RELAX-AHF-1. Было показано, что непрерывное внутривенное введение рекомбинантного человеческого релаксина (30 мкг/кг в день) в течение 48 часов значимо уменьшало одышку в покое или при минимальных усилиях и приводило к снижению смертности от всех причин через 180 дней у пациентов с острой сердечной недостаточностью с нормальным или повышенным артериальным давлением [21]. Более поздние исследования этой группы авторов не описывали превосходство препарата релаксина по сравнению с плацебо относительно улучшения отдаленных клинических результатов терапии острой сердечной недостаточности [22]. Возможно, это связано с тем, что релаксин представляет собой молекулу с коротким периодом полувыведения и связанными с ней

ограничениями по продолжительности клинически возможного эффекта. Данная особенность, вероятно, позволит рассматривать его применение в случаях необходимости быстрого получения значимого клинического эффекта. Отдельно следует учитывать невозможность в настоящее время использовать данный пептид энтерально, поскольку он расщепляется в процессе пищеварения и не способен в нужных концентрациях всасываться в системное кровообращение. Этот факт также может быть ключевым ограничением в терапевтическом развитии релаксина.

Антифиброзные свойства релаксина были продемонстрированы на различных доклинических моделях заболеваний дыхательной и мочевыделительной систем, а также печени, кожи и сухожилий [23, 24]. По своим молекулярным эффектам релаксин соответствует нескольким критериям эффективного антифиброзного средства, основанного на его специфической способности ингибировать про-фиброзные цитокины и/или опосредованный фактором роста, пролиферацию, дифференцировку и продуцирование фибробластов. Более того, релаксин усиливает деградацию матрикса благодаря своей способности активировать высвобождение и активацию различных матриксных металлопротеиназ, разрушающих матрикс, и/или способности подавлять тканевый ингибитор активности металлопротеиназ [25]. Релаксин также способен косвенно ингибировать процессы фиброобразования тканей через другие хорошо изученные эффекты — противовоспалительные, антиоксидантные, антигипертензивные, антиапоптотические, ангиогенные, ранозаживляющие и сосудорасширяющие.

Во время физиологически протекающей беременности происходят значительные изменения в сердечно-сосудистой системе матери, в том числе увеличение ударного объема, сердечного выброса и скорости клубочковой фильтрации с сопутствующим снижением системного сосудистого сопротивления и среднего артериального давления. Обширные исследования на грызунах показывают, что релаксин играет существенную роль в модулировании этих глубоких изменений [26, 27]. Пептидный гормон релаксин традиционно связан с материнской адаптацией сердечно-сосудистой системы в течение первого триместра беременности. Внутривенное применение рекомбинантного человеческого релаксина у небеременных животных имитировало многие сердечно-сосудистые изменения, возникающие во время беременности [28].

Релаксин также недавно рассматривался в качестве потенциального терапевтического средства при гипертензии, связанной с беременностью, что связано с его вазопротективными функциями. Была высказана гипотеза о том, что лечение релаксином может обеспечивать системную и почечную вазодилатацию, воздействуя на механизмы формирования эндотелиальной дисфункции [29]. Молекулярные механизмы действия релаксина варьируются в зависимости от продолжительности его воздействия — так называемых «быстрых» (в течение нескольких минут) или «длительных» (от часов до дней) вазодилататорных реакций и зависят от исходного состояния эндотелия сосудов. Быстрые ответы опосредуются связыванием G-белка с фосфоинозитол-3 киназой и активацией синтазы оксида азота. Устойчивые ответы опосредуются эндотелиальными и плацентарными факторами роста сосудов, а также повышением активности желатиназы в артериальной крови беременных.

Исследование эффектов релаксина в данном контексте было изучено в исследовании группы ученых под руководством Santiago-Font JA (2016). Цель работы состояла в проверке гипотезы о том, что рекомбинантный человеческий релаксин-2 может снижать среднее артериальное давление и улучшать индекс резистентности маточной артерии в модели преэклампсии с пониженным давлением перфузии матки у лабораторных животных (крыс) [30]. Также проводилась оценка лабораторных маркеров, ассоциированных с преэклампсией, таких как препроэндотелин-1, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1). Было обнаружено, что применение релаксина приводило к снижению среднего артериального давления и циркулирующих TNF- α , sFlt-1 и препроэндотелина, нормализации показателей кровотока в маточной артерии. Одновременно с этим у лабораторных животных происходило повышение биодоступности оксида азота (измеряемого концентрациями NO-метаболитов в плазме). Таким образом, были получены доказательства значимой роли релаксина в различных механизмах нормализации повышенного тонуса сосудов в модели преэклампсии.

Релаксин и репродуктивная система

Релаксин обнаруживается в крови у женщин во время лютеиновой фазы, и, если происходит зачатие, его сывороточные концентрации быстро растут, достигая пика в 1 нг/мл в конце первого триместра беременности. После этого уровни релаксина падают до промежуточного значения 0,5 нг/мл, оставаясь таковыми на протяжении всего срока беременности [31].

Децидуализация эндометрия, которая включает морфологическую и функциональную дифференцировку удлинённых фибробластоподобных мезенхимальных клеток стромы матки в округлые эпителиоподобные клетки, имеет важное значение для возникновения и успешного протекания беременности. Это морфологическое изменение происходит в середине секреторной фазы менструального цикла в результате повышения уровня прогестерона и эстрадиола и начинается со стромальных клеток, окружающих спиральные артерии в верхних двух третях эндометрия [32]. Децидуализация является результатом сложного взаимодействия цитокинов, регуляторов клеточного цикла и сигнальных путей.

Современное понимание физиологической роли релаксина показало, что он является критически значимым эндометриальным фактором у женщин на преградивидном этапе [33]. Связано это с тем, что релаксин является чрезвычайно мощным стимулятором секреции различных гормонов и факторов роста, включая белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста, и пролактин [34]. Известно, что релаксин-специфическая мРНК экспрессируется в эндометрии человека *in situ* в стадию пролиферации и секреции. Группа ученых Отделения Акушерства, Гинекологии и Женского Здоровья Нью-Джерси (США) обнаружили, что релаксин избирательно увеличивает количество нейтрофилов, CD56-позитивных (маточных NK) клеток и CD68-позитивных клеток (макрофагов) в эндометрии и не оказывает влияния на CD3-позитивные клетки (Т-лимфоциты) [35]. Стимулирующее действие релаксина на определенные типы клеток лимфоцитов является принципиально важным, поскольку NK-клетки матки имеют решающее значение для ремоделирования спиральных

артерий и вырабатывают различные цитокины, ангиогенные факторы и синтазу оксида азота, необходимые для имплантации и поддержания беременности [36].

Эстроген и прогестерон являются важными регуляторами развития эндометрия и необходимы для успешного поддержания беременности. В нашей модели макаки-резуса релаксин значительно ингибирует уровни белка альфа-рецептора эстрогена эндометрия (ER) и не влияет на уровни бета-рецептора эстрогена [35]. Релаксин значительно ингибирует уровни белка рецепторов прогестерона эндометрия — PR B и PR A. Способность релаксина ингибировать уровни зрелого ER альфа в эндометрии, а также белков PRB и A может объяснить снижение уровней ER и PR в слизистой оболочке матки в секреторной фазе цикла, в то время, когда циркулирующие уровни релаксина повышаются.

Целостность соединительной ткани эндометрия, необходимая для децидуализации и поддержания беременности на ранних сроках, регулируется балансом между поддержанием коллагена I типа и его деградацией. Релаксин значительно ингибирует уровни эндометриальных предшественников ММП-1 и ММП-3, одновременно с этим увеличивая уровни эндогенного тканевого ингибитора ММП-1. Следовательно, релаксин является негативным регулятором экспрессии ММП в эндометрии. Значительная стимуляция эндометриального тканевого ингибитора ММП-1 релаксином особенно важна, поскольку ни эстроген, ни прогестерон не обладают способностью регулировать этот показатель в организме человека [37]. Следует отметить, что, хотя роли ММП и их тканевых ингибиторов на ранних сроках беременности изучены недостаточно, они, по-видимому, играют важную роль в поддержании целостности тканей эндометрия и кровеносных сосудов как на прегравидарном этапе, так и при беременности.

Несмотря на значительный прогресс в фундаментальных знаниях репродуктологии и физиологии ранней беременности, применение методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) далеко не всегда завершается успешно. Улучшение акушерских и перинатальных результатов беременности при ВРТ продолжает оставаться основным направлением в современных биомедицинских исследованиях. Одна из ведущих стратегий в данном случае заключается в воздействии на эндометриальный фактор для повышения частоты имплантации [38]. Считается, что дефицит ангиогенеза, вызванного эндотелиальным фактором роста сосудов, способствует нарушению восприимчивости эндометрия у женщин с рецидивирующей имплантационной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [39]. Ученые Университета Шеффилда (Великобритания) выяснили, что у пациенток с повторным выкидышем в анамнезе наблюдается низкий уровень циркулирующего релаксина в течение всех триместров беременности по сравнению с женщинами без выкидышей [40].

В ранних доклинических исследованиях на приматах был сделан вывод о том, что лечение релаксином может играть важную роль в ЭКО для стимуляции эндометриального ангиогенеза на ранних сроках беременности и повышения вероятности имплантации [34, 41]. Дополнительное лечение релаксином макак-резус, получавших после овариэктомии терапию эстрогенами и проге-

стероном, приводило к гипертрофии миометрия и увеличению количества эндометриальных лимфоцитов. Примечательно, что релаксин увеличивал пролиферацию эндотелиальных клеток в кровеносных сосудах эндометрия и количество артериол в эндометрии. Выявленная в данном исследовании столь возросшая васкуляризация эндометрия в сочетании с резким угнетением экспрессии матриксных металлопротеиназ свидетельствует о важной роли релаксина в механизмах эндометриальной поддержки. Утеротропность данного пептида проявлялась также в ингибировании экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона у приматов. Исследования на клетках человека показывают, что лечение релаксином модулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и множество других генов, связанных с ангиогенезом, в стромальных клетках эндометрия [42-44]. Кроме того, повышенная секреция релаксина *in vitro* культурой гранулезных клеток человека при ЭКО также является предиктором успеха имплантации [45].

Таким образом, релаксин оказывает выраженное влияние на функцию эндометрия и может быть одним из ключевых факторов поддержания ранних сроков беременности. Становится очевидной необходимость дальнейших научных изысканий, направленных на более полное раскрытие потенциала релаксина как потенциального терапевтического средства не только при самопроизвольно возникающей беременности, но и в контексте программ ЭКО.

Аntenатальная трансформация шейки матки, имеющая в своей основе обширное ремоделирование внеклеточного матрикса ткани, является ключевым процессом для успешного протекания родов. Основываясь на результатах исследований с использованием свиней, коров и грызунов, ученые в конце прошлого столетия рассматривали возможность препарата свиного релаксина как средства для ускорения «созревания» шейки матки [2, 46]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании свиной релаксин (2 мг в вязком геле), введенный в цервикальный канал вечером перед индукцией родов, продемонстрировал улучшение среднего балла шейки матки по шкале Бишопа по сравнению с плацебо [47]. При этом авторы отметили, что клинический эффект был наибольшим у первородящих пациенток с незрелыми родовыми путями. Системная абсорбция свиного релаксина после его интрацервикального применения была подтверждена измерением иммунореактивного релаксина. Таким образом, было показано, что эффект «созревания» шейки матки экзогенным релаксином может быть опосредован либо системно, либо путем непосредственного воздействия в месте применения.

Рекомбинантный человеческий релаксин был создан в 90-х годах 20 века, что стало важным достижением в развитии клинического потенциала этого гормона. Была вновь рассмотрена мысль о том, что релаксин может дополнять или заменять существующие схемы подготовки шейки матки к родам, например, применение простагландина Е₂. В 1990-х годах были опубликованы результаты 2 клинических исследований, в которых использовался рекомбинантный человеческий релаксин в дозе 1-4 мг в метилцеллюлозном геле, вводимом на задний свод влагалища накануне индукции родов. Ключевым ограничением в этих клинических испытаниях было предположение о том, что релаксин, примененный в виде вагинального геля

из метилцеллюлозы, сможет попасть в системный кровоток и в дальнейшем связаться с рецепторами шейки матки. Поскольку уровни релаксина в сыворотке (0,4-0,5 нг / мл) не увеличивались после местного применения релаксина, данное предположение подтверждено не было. В обоих исследованиях сообщалось, что лечение релаксином не оказывало эффекта в качестве средства для улучшения состояния «незрелых» родовых путей [48, 49]. Указанное ограничение было учтено в последнем клиническом исследовании 2016 года, в котором исследовали релаксин как препарат для созревания шейки матки. Беременным женщинам в сроке более 40 недель при наличии показаний для индукции родов вводили ректомбинантный человеческий релаксин внутривенно в течение 24 часов. Хотя исследование показало, что релаксин хорошо переносится женщинами на поздних сроках беременности, в нем сообщается, что супрафизиологические уровни релаксина в сыворотке (8-13 нг/мл) не способствовали активации процессов цервикальной трансформации у данных пациенток [50].

Возникает совершенно закономерный вопрос: почему цервикальные эффекты применения релаксина у животных не были воспроизведены в клинических исследованиях на людях? Данное явление может быть объяснено заметными различиями в физиологии беременности у животных по сравнению с людьми. Во-первых, существуют значительные различия в месте производства стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона). Например, у грызунов синтез прогестерона желтым телом важен до срока родов, тогда как у человека синтез прогестерона в значительной степени определяется лютеоплацентарным переходом и дальнейшим функционированием плаценты [51]. Концентрации релаксина в сыворотке также варьируют между различными видами живых организмов. У людей уровни релаксина в сыворотке крови повышаются до периода имплантации и достигают пика в первом триместре беременности [52]. У большинства исследованных видов лабораторных животных, напротив, циркулирующий релаксин впервые обнаруживается в середине беременности с подъемом его уровней перед родами [2].

Вновь появляющиеся результаты исследований свидетельствуют о потенциальной роли се-

мейства релаксиновых пептидных гормонов и их родственных GPCR в мужской репродукции. H2-релаксин участвует в функции и росте простаты, в то время как инсулиноподобный пептид 3 (INSL3) является основным продуктом клеток Лейдига яичка и, по-видимому, у взрослых модулирует стероидогенез и выживаемость половых клеток. У плода INSL3 является ключевым гормоном, экспрессирующимся вскоре после определения пола, и отвечает за первую трансабдоминальную фазу миграции яичка [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Релаксин воздействует на большинство тканей и систем организма и выполняет множество функций, связанных с ремоделированием внеклеточного матрикса и сосудистой системы, а также обладает антифибротическим эффектом. Молекулярные эффекты данного пептида реализуются посредством связей со специфическим рецептором RXFP1, который локализован в широком спектре репродуктивных и нерепродуктивных тканей. Получены многочисленные данные о том, что релаксин оказывает значительное благоприятное воздействие на сосудистую систему благодаря его последовательным и воспроизводимым вазопрокторным действиям у животных и людей. Многие утеротропные эффекты релаксина включают стимуляцию роста и васкуляризации матки, ремоделирование компонентов внеклеточного матрикса и регуляцию фактора роста эндотелия сосудов при подготовке к имплантации. Результаты имеющихся исследований также подтверждают роль релаксина в системной адаптации материнских сосудов, необходимых для физиологического протекания беременности, тогда как снижение уровня релаксина на ранних сроках беременности связано с повышенным риском выкидыша и развитием преэклампсии. Несмотря на более чем 75 лет научных исследований, современная медицинская наука до сих пор располагает весьма ограниченным пониманием роли релаксина в реализации антенатальных изменений в тканях матки, что, вероятно, диктует необходимость дальнейшего научного поиска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hisaw, F. L. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1926. – Vol. 23. – P. 661-663.
2. Friedman, A. Remembrance: the contributions of Frederick Hisaw // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 524-527.
3. Sherwood, O. D. Relaxin's physiological roles and other diverse actions // *Endocr Rev.* – 2004. – № 25. – P. 205-234.
4. International Union of Pharmacology LVII: recommendations for the nomenclature of receptors for relaxin family peptides / Bathgate R. A., Ivell R., Sanborn B. M. [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – № 58. – P. 7-31.
5. The relaxin receptor as a therapeutic target - perspectives from evolution and drug targeting / Bathgate R.A.D., Kocan M., Scott D.J. [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – № 187. – P. 114-132.
6. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: G protein-coupled receptors / Alexander S. P. H., Davenport A. P., Kelly E. [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – № 172. – P. 5744-5861.
7. Structure of a genomic clone encoding biologically active human relaxin / Hudson P., Haley J., John M. [et al.] // *Nature.* – 1983. – № 301. – P. 628-631.
8. Cloning of a cDNA for a novel insulin-like peptide of the testicular Leydig cells / Adham I. M., Burkhardt E., Benahmed M. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993. – № 268. – P. 26668-26672.
9. Relaxin family peptides: structure-activity relationship studies / Patil N. A., Rosengren K. J., Separovic F. [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* – 2017. – Vol. 174 (10). – P. 950-961.
10. Understanding Relaxin Signalling at the Cellular Level / Valkovic A. L., Bathgate R. A., Samuel C. S. [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2019. – № 487. – P. 24-33.
11. Peptide Hormone Relaxin: From Bench to Bedside / Jelincic M., Marshall S. A., Stewart D. [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2018. – Vol. 314 (6). – P. R753-R760.
12. The Actions of Relaxin on the Human Cardiovascular System / Sarwar M., Du X. J., Dschietzig T. B. [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174 (10). – P. 933-949.
13. Relaxin' the Heart: A Novel Therapeutic Modality / Raleigh J. M., Toldo S., Das A. [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 21 (4). P. 353-62.

14. Martin, B. Cardioprotective Actions of Relaxin / B. Martin, G. Romero, G. Salama // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2019. – № 487. – P. 45-53.
15. Therapeutic effects of serelaxin in acute heart failure / Du X. J., Hewitson T. D., Nguyen M. N. [et al.] // *Circ. J.* – 2014. – № 78. – P. 542-552.
16. Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies / Rojko J. L., Evans M. G., Price S. A. [et al.] // *Toxicol. Pathol.* – 2014. – № 42. – P. 725-764.
17. Serelaxin: a novel therapeutic for vascular diseases / Leo C. H., Jelincic M., Ng H. H. [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2016. – № 37. – P. 498-507.
18. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure / Ponikowski P., Mitrovic V., Ruda M. [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2014. – № 35. – P. 431-441.
19. Unemori, E. Serelaxin in clinical development: past, present and future // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – № 174. – P. 921-932.
20. Does serelaxin treatment alter passive mechanical wall properties in small resistance arteries? / Jelincic M., Kahlberg N., Parry L. J. [et al.] // *Microcirculation.* – 2016. – № 23. – P. 631-636.
21. RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial / Teerlink J. R., Cotter G., Davison B. A. [et al.] // *Lancet.* – 2013. – № 381. – P. 29-39.
22. Teerlink, J. R. RELAXin in Acute Heart Failure-2 -RELAX-AHF-2. – Url: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/05/07/16/09/relax-ahf-2>.
23. Relaxin protects against renal ischemia-reperfusion injury / Yoshida T., Kumagai H., Kohsaka T. [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2013. – № 305. – P. 1169-1176.
24. Hepatic fibrosis: Concept to treatment / Trautwein C., Friedman S. L., Schuppan D. [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – № 62. – P. 15-24.
25. Anti-fibrotic Actions of Relaxin / Samuel C. S., Royce S. G., Hewitson T. D. [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174 (10). – P. 962-976.
26. Conrad, K. P. Effects of relaxin on arterial dilation, remodeling, and mechanical properties / Conrad K. P., Shroff S. G. // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. – № 13. – P. 409-420.
27. Relaxin protects rat lungs from ischemia-reperfusion injury via inducible NO synthase: role of ERK-1/2, PI3K, and forkhead transcription factor FKHRL1 / Alexiou K., Wilbring M., Matschke K. [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8. – P. e75592-e75592.
28. Conrad, K. P. Maternal Vasodilation in Pregnancy: The Emerging Role of Relaxin // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – Vol. 301 (2). – P. R267-75.
29. Conrad, K. P. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia // *Semin. Nephrol.* – 2011. – № 31 (1). – P. 15-32.
30. Serelaxin improves the pathophysiology of placental ischemia in the reduced uterine perfusion pressure rat model of preeclampsia / Santiago-Font J. A., Amaral L. M., Faulkner J. [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2016. – № 311. – P. 1158-1163.
31. Sherwood, O. D. Relaxin. The Physiology of Reproduction, edited by Knobil E, Neill JD. – New York : Raven, 1994. – P. 861-1009.
32. Okada, H. Decidualization of the human endometrium / Okada H., Tsuzuki T., Murata H. // *Reprod. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 220-227.
33. A Possible Ambivalent Role for Relaxin in Human Myometrial and Decidual Cells in Vitro / Baston-Büst D. M., Hess A. P., Hirchenhain J. [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 280 (6). – P. 961-9.
34. Goldsmith, L. T. Relaxin in human pregnancy / L. T. Goldsmith, G. Weiss // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – № 1160. – P. 130-5.
35. Relaxin regulation of endometrial structure and function in the rhesus monkey / Goldsmith L. T., Weiss G., Palejwala S. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – № 101. – P. 4685-4689.
36. Decidual natural killer cells: key regulators of placental development / Croy B. A., Chantakru S., Esadeg S. [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2002. – № 57. – P. 151-168.
37. Production of endometrial matrix metalloproteinases, but not their tissue inhibitors, is modulated by progesterone withdrawal in an in vitro model for menstruation / Salamonsen L. A., Butt A. R., Hammond F. R. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 1409-1415.
38. The microenvironment of human implantation: determinant of reproductive success / Salamonsen L.A., Evans J., Nguyen H.P. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – № 75. – P. 218-225.
39. Associations between individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs / Boudjenah R., Molina-Gomes D., Torre A. [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9. – P. e108287.
40. Serum relaxin levels are reduced in pregnant women with a history of recurrent miscarriage, and correlate with maternal uterine artery Doppler indices in first trimester / Anumba D. O., Gelany S., Elliott S. L. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – № 147. – P. 41-45.
41. Implantation and pregnancy following in vitro fertilization and the effect of recombinant human relaxin administration in Macaca fascicularis / Hayes E. S., Curnow E. C., Trounson A. O. [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2004. – № 71. – P. 1591-1597.
42. Relaxin gene and protein expression and its regulation of procollagenase and vascular endothelial growth factor in human endometrial cells / Palejwala S., Tseng L., Wojtczak A [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2002. – № 66. – P. 1743-1748.
43. Relaxin stimulates expression of vascular endothelial growth factor in normal human endometrial cells in vitro and is associated with menometrorrhagia in women / Unemori E. N., Erikson M. E., Rocco S. E. [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1999. – № 14. – P. 800-806.
44. Relaxin deficiency results in increased expression of angiogenesis- and remodelling-related genes in the uterus of early pregnant mice but does not affect endometrial angiogenesis prior to implantation / Marshall S. A., Ng L., Unemori E. N. [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – № 14. – P. 11-11.
45. Stewart, D. R. Relaxin secretion by human granulosa cell culture is predictive of in-vitro fertilization-embryo transfer success / D. R. Stewart, C. A. VandeVoort // *Hum. Reprod.* – 1999. – № 14. – P. 338-344.
46. Steinetz, B. G. Progress in relaxin research. Relaxin '94; 2nd International Congress on the Hormone Relaxin / B. G. Steinetz, R. L. Kroc, R. O. Greep. – Singapore : World Scientific, 1995. – 3 p.
47. Ripening of the human cervix and induction of labor with intracervical purified porcine relaxin / MacLennan A. H., Green R. C., Grant P. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 68 (5). – P. 598-601.
48. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety of vaginal recombinant human relaxin for cervical ripening / Bell R. J., Permezel M., MacLennan A. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – № 82. – P. 328-333.
49. Recombinant human relaxin as a cervical ripening agent / Brennand J. E., Calder A. A., Leitch C. R. [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – № 104. – P. 775-780.
50. Recombinant human relaxin versus placebo for cervical ripening: a double-blind randomised trial in pregnant women scheduled for induction of labour / Weiss G., Teichman S., Stewart D. R. [et al.] // *BMC Preg. Childbirth.* – 2016. – № 16. – P. 260.

51. Malassiné, A. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model / A. Malassiné, J. L. Frendo, D. Evain-Brion // Hum. Reprod. Update. – 2003. – № 9. – P. 531-539.
52. Plasma immunoreactive relaxin levels in pregnant and nonpregnant women / E. M. O'Byrne, B. T. Carriere, L. Sorensen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1978. – № 47. – P. 1106-1110.
53. Ivell, R. Relaxin-like Peptides in Male Reproduction - A Human Perspective / R. Ivell, A. I. AgoulNIK, R. Anand-Ivell // Br. J. Pharmacol. – 2017. – Vol. 174 (10). – P. 990-1001.

Сведения об авторах

Прохорова Ольга Валентиновна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: Prokhorova-ov@yandex.ru

Олина Анна Александровна, д.м.н., профессор
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
г. Санкт-Петербург, Россия.
ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»,
г. Санкт-Петербург, Россия.
ФГБОУ ВО «ПМУ имени академика Е.А. Вагнера»,
г. Пермь, Россия.
Email: olina29@mail.ru

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна, д.м.н.
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
г. Санкт-Петербург, Россия.
Email: gulyatolibova@yandex.ru

Траль Татьяна Георгиевна, к.м.н.
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
г. Санкт-Петербург, Россия.
Email: ttg.tral@yandex.ru

Information about the authors

Olga V. Prokhorova, PhD, associate professor
Ural Medical State University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: Prokhorova-ov@yandex.ru

Anna A. Olina, PhD, professor
The Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott,
Saint Petersburg, Russia.
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia.
Email: olina29@mail.ru

Gulrukhsor Kh. Tolibova, PhD
The Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott,
Saint Petersburg, Russia.
Email: gulyatolibova@yandex.ru

Tatyana G. Tral, PhD
The Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott,
Saint Petersburg, Russia.
Email: ttg.tral@yandex.ru

Обзор литературы
@ Федоров И.А., Рыбакова О.Г., Горева Е.А., 2021
УДК 616.329-002:616.248-053.2
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-97-102

МИКРОАСПИРАЦИЯ НА ФОНЕ ГЭР КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ВОЗНИКНОВЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ. ИСТОРИЯ ПРОБЛЕМЫ И ДИАГНОСТИКИ

И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова, Е.А. Горева

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

Цель обзора: проанализировать эволюцию взглядов клиницистов и исследователей на взаимосвязь гастроэзофагального рефлюкса и его внепищеводных бронхиальных проявлений, и этапы становления диагностики микроаспирации нижних дыхательных путей у детей. **Материалы и методы.** Поиск публикаций для написания литературного обзора осуществлялся в электронных базах данных Elibrary, Федеральной электронной медицинской библиотеке Минздрава РФ, библиографической базе статей по медицинским наукам, созданной Национальной медицинской библиотекой США MEDLINE. **Основные положения.** Диагностика и лечение гастроэзофагального рефлюкса и его экстрапищеводных проявлений как в XX-м веке, так и в начале XXI-го века представляют определенные трудности для педиатров и пульмонологов. В настоящее время существуют многочисленные отечественные и иностранные согласительные документы, созданные с целью улучшения диагностики и подходов к лечению гастроэзофагального рефлюкса и «тихой» микроаспирации нижних дыхательных путей респираторного тракта. Однако доказательная база в отношении обсуждаемой проблемы довольно ограничена, что обусловлено недостаточной специфичностью симптомов заболевания и отсутствием «золотого стандарта» диагностики. **Заключение.** Представленный обзор литературы суммирует накопленную в течение нескольких десятилетий информацию по диагностике ГЭР и неинвазивной диагностике микроаспирации у детей с бронхиальной астмой и хроническим кашлем. Неинвазивный способ выявления лактозы в индуцированной мокроте респираторного тракта, а также дополнительное определение среднего цитохимического коэффициента макрофагов может служить эффективной альтернативой верификации «тихой» микроаспирации у детей с бронхиальной астмой и хроническим кашлем.

Ключевые слова: гастроэзофагальный рефлюкс, микроаспирация, лактозный тест, бронхиальная астма, дети.

Цитирование: Федоров, И. А. Микроаспирация на фоне ГЭР как одна из причин обострения бронхиальной астмы и возникновения хронического кашля у детей. История проблемы и диагностики / И. А. Федоров, О. Г. Рыбакова, Е. А. Горева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 97-102. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-97-102.

Cite as: Fedorov, I. A. Microaspiration in GER as one of the causes of bronchial asthma exacerbation and the occurrence of chronic cough in children. History of the problem and diagnostics / I. A. Fedorov, O. G. Rybakova, E. A. Goreva // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 97-102. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-97-102.

Рукопись поступила: 29.03.2021. Принята в печать: 05.04.2021

MICROASPIRATION IN GER AS ONE OF THE CAUSES OF BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION AND THE OCCURRENCE OF CHRONIC COUGH IN CHILDREN. HISTORY OF THE PROBLEM AND DIAGNOSTICS

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova, E.A. Goreva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

The purpose of the review: to analyze the evolution of the views of clinicians and researchers on the relationship between gastroesophageal reflux and its extraesophageal bronchial manifestations, and the stages of the formation of the diagnosis of microaspiration of the lower respiratory tract in children. **Materials and methods.** Search in electronic databases: Elibrary, Federal Electronic Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation, bibliographic database of articles on medical sciences, created by the US National Library of Medicine MEDLINE. **Main statements.** Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux and its extraesophageal manifestations both in the 20th century and at the beginning of the 21-st century present certain difficulties for pediatricians and pulmonologists. Currently, there are numerous domestic and foreign clinical guidelines created with the aim of improving diagnostics and approaches to the treatment of gastroesophageal reflux and "silent" microaspiration of the lower respiratory tract of the respiratory tract. However, the evidence base for the problem under discussion is rather limited, due to the lack of specificity of the symptoms of the disease and the absence of a "gold standard" diagnostics. **Conclusion.** The presented review gives information about non-invasive diagnosis of microaspiration in children with bronchial asthma and chronic cough what will help us decide on treatment, taking into account the concomitant gastroesophageal reflux. A non-invasive method for detecting lactose in the induced sputum of the respiratory tract and also an additional determination of the average cytochemical coefficient of macrophages can serve as an effective alternative to the verification of "silent" microaspiration in children with bronchial asthma and chronic cough.

Keywords: gastroesophageal reflux, microaspiration, lactose test, bronchial asthma, children.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) и гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) сегодня являются одним из наиболее изучаемых патологических состояний желудочно-кишечного тракта у детей. При несвоевременном и/или неадекватном лечении ГЭР и ГЭРБ заболевание быстро прогрессирует и приводит к формированию ряда нарушений, ухудшающих качество жизни пациентов и требующих иногда различных хирургических решений [1, 2, 3, 4, 5].

Экстрапищеводные проявления гастроэзофагеального рефлюкса могут ухудшать или вызывать ряд патологических состояний других органов и систем, которые находятся в непосредственной анатомической близости от пищевода (заболевания полости рта, верхних и нижних дыхательных путей респираторного тракта) [6, 7, 8, 9].

В объединенном согласительном документе NASPGHAN и ESPGHAN (2018) ГЭРБ определяется как состояние, которое развивается вследствие ГЭР желудочного или желудочно-кишечного содержимого выше нижнего пищеводного сфинктера и характеризующееся повреждением слизистой оболочки пищевода [10]. В результате этого могут наблюдаться характерные морфологические изменения, являющиеся причиной как пищеводных, так и внепищеводных клинических проявлений. К часто встречающимся внепищеводным проявлениям ГЭР и ГЭРБ относят бронхиальную астму, хронический кашель и ларингит [6, 11, 12, 13, 14].

Цель обзора — анализ эволюции взглядов клиницистов и исследователей на взаимосвязь гастроэзофагального рефлюкса и его внепищеводных бронхиальных проявлений, и этапы становления диагностики микроаспирации нижних дыхательных путей у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Метод, использованный для сбора / селекции публикаций — поиск в электронных базах данных. Использованные электронные базы данных: научная электронная библиотека Elibrary, Федеральная электронная медицинская библиотека Минздрава РФ, библиографическая база статей по медицинским наукам, созданная Национальной медицинской библиотекой США MEDLINE. Отбор публикаций происходил по соответствию изучаемой проблеме.

Глубина поиска составила 30 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Историческая справка

Патогенетическая связь гастроэзофагального рефлюкса и микроаспирации нижних дыхательных путей имеет очень давнюю историю. Так, еще Moshehben Maimon в 1204 г. писал в «Трактате об астме» о связи между приемом пищи, горизонтальным положением тела и хрипами в грудной клетке. В 1776 г. Nils Rosen von Rosenstein в учебнике по педиатрии применил термин «желудочный кашель». Автор отмечал, что такой кашель особенно вероятен при приеме большого объема пищи. Выдающийся канадский врач William Osler в 1892 г. в руководстве «Принципы и практика медицины» обратил внимание на особенности диеты при бронхиальной астме и рекомендовал не ложиться «пока не переварится пища». Он также гениально предположил возможный патогенез нарушений дыхания после приема обильной пищи и отметил еще в то время, что имеют значение два механизма: прямое раздражение кислым содержимым желудка слизистой оболочки бронхов и возможные рефлекторные влияния из пищевода [14].

Выявление нагруженных липидами альвеоляр-

ных макрофагов еще до 1928 года считалось достоверным методом для диагностики пневмоний, вызванных аспирацией экзогенного жира [15]. William Corwin и Richard Irwin в 1985 г., а затем и другие авторы предложили подсчитывать индекс липидной нагрузки или средний цитохимический коэффициент (СЦК) альвеолярных макрофагов (АМ) при аспирации, который вычислялся на основании анализа 100 АМ, нагруженных липидами, полученных из бронхолаважной жидкости с оценкой степени загруженности каждой клетки в баллах (от 0 до 4). Все исследователи заключили, что наличие макрофагов, нагруженных липидами, в секрете нижних дыхательных путей и их липидный индекс могут быть маркерами микроаспирации во взрослой и педиатрической практике [16, 17, 18, 19]. Работа, проведенная в г. Томске (2006 г), подтвердила концепцию того, что выявление нагруженных липидами альвеолярных макрофагов с высоким липидным индексом в индуцированной мокроте может играть роль диагностического критерия (биомаркера) для определения наличия у больного микроаспирации на фоне ГЭР [20].

Детская респираторная медицина в г. Челябинске в конце прошлого века находилась на передовых позициях по изучению синдрома ГЭР и микроаспирации. Так, в 80-90-е годы эта проблема вызвала очень жаркие споры у специалистов, особенно по вопросам распространенности ГЭР и его роли при atopической бронхиальной астме. Можейко А. В. и соавт. установили, что у подавляющего большинства больных бронхиальной астмой (БА) детей (71% случаев) непосредственно повреждающим фактором дыхательных путей, а в дальнейшем и механизмом формирования у них хронического бронхолегочного процесса является «тихая или молчащая» микроаспирация, возникающая на фоне патологического ГЭР [21]. Диагностика микроаспирации при ГЭР была основана авторами на качественных реакциях обнаружения в бронхиальных смывах салициловокислого натрия (рефлюкс) и цветовой регистрации высоты и кислотности заброса кислого содержимого желудка в пищевод («ниточный тест»). Однако этот способ диагностики имеет ряд недостатков: раствор салицилата натрия сам по себе способен вызывать явления гастроэзофагального рефлюкса (изжога, рвота), аллергические реакции по типу отека Квинке, крапивницы, а также провоцировать и утяжелять приступы бронхиальной астмы. В то же время прием салицилата натрия проводился за 2 часа до исследования, что полностью исключает возможность контролировать ночной период. Поэтому натрия салицилат как вещество — индикатор микроаспирации при ночной бронхиальной астме — использовать, мы считаем, было небезопасно и нефизиологично. При инвазивном введении в пищевод нити («ниточный тест») появлялась нежелательная возможность ятрогенным способом индуцировать ГЭР у больного путем возникающих рвотных движений.

В 1997 году нами был разработан способ качественного выявления лактозы в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) как верификата микроаспирации у детей с тяжелой астмой [22]. Суть предложенного нами качественного лактозного теста сводилась к следующему: накануне исследования в 22 часа (для мониторинга ночных симптомов) дети выпивали 100 мл молока, а утром следующего дня в 8-9 часов после предварительного ополаскивания ротовой полости дистиллированной водой им проводили забор самопроизвольной мокроты, или БАЛЖ, во время поднаркозного

бронхологического исследования. К 5 мл исследуемого материала добавляли реактив Велька (0,2 мл 20% раствора КОН и 2,5 мл 10% раствора аммиака) [23], затем нагревали при 60°C в течение 30 минут. Положительной проба считалась при появлении коричнево-желтого окрашивания. Учитывая возможную примесь слюны при заборе мокроты, был проведен лактозный тест и со слюной, отрицательный результат был получен в 100% случаев. В то время получение БАЛЖ путем бронхоскопии у детей астматиков было еще этически возможным [24]. Сам качественный тест по определению лактозы являлся простым, безопасным и физиологичным, недостатком способа являлась его бронхологическая составляющая, которая инвазивна и трудоемка. Сейчас показания для бронхоскопического обследования чрезвычайно сужены, что не позволяет использовать его в широкой педиатрической практике.

Современное состояние проблемы

Эволюция технологий и теорий мало изменила гипотезу дыхательных нарушений при астме на фоне ГЭР. F. Ates и M. F. Vaezi описывали два механизма внепищеводных проявлений ГЭР. Первый — прямой путь через микроаспирацию кислого содержимого желудка и пепсина, дуоденального содержимого в виде желчных кислот и трипсина, индуцирующих бронхоконстрикцию; второй — косвенный, опосредованный путь [25]. В первом случае раздражение происходит при попадании содержимого в ротоглотку и гортаноглотку с микроаспирацией или без нее в нижние дыхательные пути [26, 27]. При втором механизме проявления обусловлены вагусопосредованным пищеводно-трахеально-бронхиальным рефлексом, индуцирующим воспаление слизистой оболочки бронхов, возникающим в результате раздражения нижнего отдела пищевода желудочно-кишечным содержимым. Известно, что на этапе внутриутробного развития верхние отделы пищеварительного тракта и бронхиальное дерево получают общую иннервацию посредством блуждающего нерва. Таким образом, в патогенезе работают и рефлекс, и рефлюкс модели респираторных нарушений [28]. В то же время исследователи констатируют, что бронхиальная астма и ГЭР — два в целом взаимовлияющих и взаимоconfликтующих процесса [8, 12, 24, 29].

Лечение ГЭР и экстрапищеводных симптомов (хронический кашель, ларингиты, обострение бронхиальной астмы), является противоречивой и в целом междисциплинарной проблемой в пульмонологии, аллергологии и гастроэнтерологии. В этом контексте среди врачей различных специальностей существует больше вопросов, чем ответов [29, 30, 31]. Так, стоят два основных вопроса, которые необходимо решать. Первоочередной вопрос — это диагностика ГЭР, на него делается основной «упор». Для этого имеются различные доступные инструментальные стандартные методы: суточная рН-метрия, многоканальная внутрипросветная импедансометрия пищевода, фиброэзофагогастро-дуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода, ультразвуковое исследование (УЗИ) верхних отделов желудочно-кишечного тракта с водно-сифонной пробой [6, 10]. В объединенном согласительном документе NASPGHAN и ESPGHAN (2018) говорится, что диагностика ГЭР не гарантирует развитие респираторной патологии [10]. Поэтому второй, наиболее сложный в решении этой проблемы вопрос, — как доказать наличие собственно «тихой, молчащей, малосимптомной» (термин, используемый зарубежными

исследователями) микроаспирации в нижние дыхательные пути [6, 32, 33, 34, 35]. Для этого необходимо найти неинвазивный, чувствительный, специфичный, доступный, достоверный и экономически малозатратный способ. Только благодаря точной диагностике и подтверждению этого процесса возможно успешное управление кашлем, улучшение качества жизни и проведение динамического мониторинга за причиной в целом [13, 36].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что частота ГЭР у больных с астмой колеблется в очень большом интервале от 7-65% и свидетельствует в целом в пользу существования рефлюкса, но не в той высокой частоте, которая встречалась у авторов ранее [37, 38, 39]. Действительно, в нашей практике мы наблюдаем большое количество больных с клиникой изжоги и эндоскопически выявленного ГЭР, но без симптомов хронического кашля и бронхиальной астмы. Известно, что и препараты, используемые при лечении бронхиальной астмы, могут провоцировать ГЭР. F. Ates и M.F. Vaezi (2014) в своем обзоре подчеркивали побочные эффекты препаратов, таких как β_2 -адреномиметики короткого действия, теофиллин, высокие дозы кортикостероидов, которые могут через уменьшение давления нижнего пищеводного сфинктера и увеличение времени контакта кислоты с пищеводом повышать частоту ГЭР и микроаспирации [24].

Частота встречаемости кашля, ассоциированного с гастроэзофагеальным рефлюксом, у детей варьирует от единичных случаев до 10-35% [40]. Таким образом, помимо ЛОР-патологии причинной синдрома «кашля верхних дыхательных путей» может быть и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс [41, 42, 43].

Зарубежные ученые доказали, что появление лактозы и даже незначительных ее следов в нижних дыхательных путях является результатом аспирации, и поэтому выявление лактозы в дальнейшем было принято в качестве «золотого стандарта» диагностики микроаспирации в результате ГЭР [44, 45].

В настоящее время мы должны отметить, что проблема микроаспирации не потеряла своей актуальности, и на сегодняшний день ей посвящены многочисленные зарубежные и отечественные исследования. В Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017 г.) отмечается, что ГЭР и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь могут провоцировать у детей приступы бронхиальной астмы и хронический кашель в том числе [37]. Конечно, лечение ГЭР само по себе не приводит к кардинальному улучшению течения БА, но в ряде случаев может привести к облегчению астматических проявлений и течению хронического кашля. Аллергологи свидетельствуют о необходимости проводить дифференциальный диагноз между истинной БА и внепищеводными проявлениями ГЭР [13, 37].

Анализируя доступную литературу, можно отметить, что ранее названные маркеры, в частности макрофаги, нагруженные липидами, потеряли высокую оценку «золотого стандарта» за счет своего невысокого процента специфичности и трудности в интерпретации источника липидов: липиды в макрофагах экзогенные или эндогенные по происхождению [6, 10, 11, 46]. Группа авторов (Федоров И.А. и соавт. в 2019 году) попыталась развить эту идею путем повышения эффективности диагностики микроаспирации. Было проведено обнару-

жение двух биомаркеров «тихой» микроаспирации в одной пробе: качественного определения лактозы и макрофагов, нагруженных липидами, у детей с БА и неинвазивное получение по специальной методике материала (мокроты) из нижних дыхательных путей в результате ее индукции [47]. Внедренный в практику более десяти лет назад метод индуцированной мокроты (ИМ) у детей пользуется в нашем регионе общепризнанной популярностью. Кроме многочисленных достоинств этого метода есть и еще одно очень важное с практической точки зрения: возраст детей для получения ИМ не является каким-либо препятствием [48], а наличие альвеолярных макрофагов в мокроте подтверждает получение мокроты непосредственно из нижних дыхательных путей респираторного тракта. Отбор больных для проведения качественных проб на микроаспирацию осуществлялся исследователями после ответов на скрининговую анкету, позволяющую клинически заподозрить ГЭР [47]. Согласно Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines (2018), типичный рефлюксный синдром может быть диагностирован на основании характерных симптомов, без инструментального обследования [10, 27]. Качественный лактозный тест был модифицирован авторами (по сравнению с 1997 годом), определение лактозы в исследуемом материале проводили с помощью измерения коэффициента пропускания световой волны длиной 540 нм на фотокалориметре КФК 2-МП, что позволило значительно увеличить чувствительность данной пробы. Наряду с выявлением лактозы был определен и средний цитохимический коэффициент при окраске суданом черным-3 по методике Sheehan et Storey (1957). При подсчете среднего цитохимического коэффициента использовали принцип Астальди (1957) и метод L. Kaplow (1955) [22]. Определение среднего цитохимического коэффициента альвеолярных макрофагов в этом случае являлось достоверной методикой определения микроаспирации и, с другой стороны, подтверждало достоверность модифицированной пробы Велька. Проведению тестов предшествовало принятие вечером перед сном 100 мл молока. Результатом исследования в конечном итоге явилось выявление у 38% детей с БА синдрома микроаспирации на фоне клинически подтвержденного ГЭР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы суммирует накопленную в течение нескольких десятилетий информацию по диагностике ГЭР и неинвазивной диагностике микроаспирации у детей с бронхиальной астмой и хроническим кашлем. Согласно литературным данным, можно говорить о новых диагностических возможностях по выявлению «тихой» микроаспирации у детей с БА на фоне ГЭР. Неинвазивный способ сочетанного выявления таких биомаркеров, как лактоза в ИМ респираторного тракта, и дополнительное определение среднего цитохимического коэффициента макрофагов могут служить эффективной взаимоусиливающей альтернативой верификации «тихой» микроаспирации у детей с БА и хроническим кашлем. Верифицированный диагноз служит основой для назначения антирефлюксной терапии. Описанная выше диагностическая методика позволит также проводить неинвазивное мониторирование эффективности применяемой терапии по динамике исчезновения лактозы и СЦК альвеолярных макрофагов в ИМ.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population / Sherman P. M., Hassall E., Fagundes-Neto U. [et al.] // *Arch Pediatr.* – 2010. – Vol. 17 (11). – P. 1586–93.
2. Katz, P. O. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease / P. O. Katz, L. B. Gerson, M. F. Vela // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – № 108. – P. 308–28.
3. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus / Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P. [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – № 101. – P. 1900–1920.
4. Кляритская, И. М. Монреальский консенсус по ГЭРБ 2006 года / И. М. Кляритская, Ю. А. Мошко // *КТЖ.* – 2006. – № 3. – P. 27–44.
5. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus / Gyawali P., Kahrilas P. J., Savarino E. [et al.] // *Gut.* – 2018. – № 67. – P. 1351–1362. – Doi:10.1136/gutjnl-2017-314722.
6. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: Клинические рекомендации / Союз педиатров России. – 2016. – 37 с.
7. Косарев, С. С. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / С. С. Косарев, Н. Н. Лопатова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2019. – № 5. – Url: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29059> (дата обращения: 30.03.2021).
8. Gastroesophageal reflux and respiratory diseases: does a real link exist? / Bongiovanni A., Parisi G. F., Scuderi M. G. [et al.] // *Minerva Pediatr.* – 2019. – Vol. 71 (6). – P. 515–523. – Doi: 10.23736/S0026-4946.19.05531-2.
9. Hait, E. J. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Mucosal Immunity and Atopic Disorders / E. J. Hait, D. R. McDonald // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 57 (2). – P. 213–225. – Doi: 10.1007/s12016-018-8701-4.
10. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2018. – Vol. 66 (3). – P. 516–554. – Doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
11. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review / El-Serag H. B., Sweet S., Winchester C. C. [et al.] // *Gut.* – 2014. – № 63. – P. 871–80.
12. Naik, R. D. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay / Naik R. D., Vaezi M. F. // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 9 (7). – P. 969–82. – Doi: 10.1586/17474124.2015.1042861.
13. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children / Morice A. H., Millqvist E., Bieksiene K. [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56 (5). – P. 1951136. – Doi: 10.1183/13993003.51136-2019.
14. Психические расстройства при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте. Обзор литературы / Т. С. Петренко, К. Ю. Ретюнский, Е. А. Бондаренко, Е. А. Моричева // *Уральский Медицинский Журнал. Серия Психиатрия.* – 2018. – Т. 12, № 167. – P. 76–85. – Doi 10.25694/URMJ.2018.12.28.
15. Colombo, J. L. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: in search of gold (standards) / J. L. Colombo, T. K. Hallberg // *Pediatric Pulmonology.* – 1999. – № 28. – P. 79–82. – Doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199908)28:2<79::aid-ppul1>3.0.co;2-a.
16. Corwin, R. W. The lipid-laden alveolar macrophages as a marker of aspiration in parenchymal lung disease / R. W. Corwin, R. S. Irwin // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1985. – № 132. – P. 576–581. – Doi: 10.1164/arrd.1985.132.3.576.
17. Lipid-laden macrophages in induced sputum as a marker of oropharyngeal reflux and possible gastric aspiration / Parameswaran K., Anvari M., Efthimiadis A. [et al.] // *Eur Respir J.* – 2000. – № 16. – P. 1119–1122.
18. Pulmonary aspiration and lipid-laden alveolar macrophages / S. Pérez-Tarazona, J. A. Andreu, I. Cortell-Aznar, J. Vila-Carbó // *J. Pediatr Pulmonol.* – 2008. – Vol. 43 (6). – P. 620–1. – Doi: 10.1002/ppul.20680.
19. The lipid laden macrophage index as a marker of aspiration in patients with type I and II laryngeal clefts / Kieran S. M., Katz E., Rosen R. [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2010. – Vol. 74 (7). – P. 743–6. – Doi: 10.1016/j.ijporl.2010.03.028.
20. Альвеолярные макрофаги, нагруженные липидами, в индуцированной мокроте у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Волкова Л. И., Аничкина О. А., Суходоло И. В. [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2006. – № 4. – P. 136–140.
21. Можейко, А. В. Микроаспирационный механизм формирования неспецифической бронхолегочной патологии у детей: автореф. дис. ... доктора мед. наук / А. В. Можейко. – Москва, 1991. – 40 с.
22. Патент № 2137127 Российская Федерация. Способ выявления микроаспирации при желудочно-пищеводном рефлюксе у детей с бронхиальной астмой: 97109902: заявл. 10.06.1997: опубл. 27.05.1999 / Степанов О. Г. Федоров И. А. Жаков Я. И. [и др.]; заявитель Челябинская государственная медицинская академия.
23. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
24. Федоров, И. А. Клинические особенности и иммуноморфологические аспекты патогенеза тяжелого течения бронхиальной астмы у детей: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / И. А. Федоров. – Челябинск, 1999. – 305 с.
25. Ates, F. Insight Into the Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma / F. Ates, M. F. Vaezi // *Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 10 (11). – P. 729–736.
26. Fortunato, J. E. Pepsin in saliva as a biomarker for oropharyngeal reflux compared with 24-hour esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients / J. E. Fortunato, R. B. Jr D'Agostino, M. O. Lively // *Neurogastroenterol Motil.* – 2017. – Vol. 29 (2). – Doi: 10.1111/nmo.12936.
27. Pepsin as a Marker of Reflux Aspiration in Children With Esophageal Atresia: A Pilot Study / Upendran Y., Leach S. T., Singh H. [et al.] // *Front Pediatr.* – 2020. – № 8. – P. 94. – Doi: 10.3389/fped.2020.00094.
28. Respiratory disease and the oesophagus: reflux, reflexes and microaspiration / Houghton L. A., Lee A. S., Badri H. [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 13 (8). – P. 445–460.
29. De Benedictis, F. M. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children / F. M. de Benedictis, A. Bush // *Arch Dis Child.* – 2018. – Vol. 103 (3). – P. 292–296. – Doi: 10.1136/archdischild-2017-312890.
30. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view / P. Solidoro, F. Patrucco, S. Fagoonee, R. Pellicano // *Minerva Med.* – 2017. – Vol. 108 (4). – P. 350–356. – Doi: 10.23736/S0026-4806.17.05181-3.
31. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease in patients with difficult to control asthma and effect of proton pump inhibitor therapy on asthma symptoms, reflux symptoms, pulmonary function and requirement for asthma medications / Sandur V., Muruges M., Banait V. [et al.] // *J Postgrad Med.* – 2014. – Vol. 60 (3). – P. 282–6. – Doi: 10.4103/0022-3859.138754.
32. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт.* – 2020. – Vol. 30 (4). – P. 7–97. – Doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
33. The diagnostic value of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and detection of pepsin and bile acids in bronchoalveolar lavage fluid and exhaled breath condensate for identifying lung transplantation patients with GERD-induced aspiration / Reder N. P., Davis C. S., Kovacs E. J. [et al.] // *Surg Endosc.* – 2014. – Vol. 28 (6). – P. 1794–1800. – Doi: 10.1007/s00464-013-3388-3.

34. Kahrilas, P. J. Pepsin: A silent biomarker for reflux aspiration or an active player in extra-esophageal mucosal injury? / P. J. Kahrilas, L. Kia // *Chest*. – 2015. – Vol. 148 (2). – P. 300–301.
35. Chwiesko, A. Perspectives on the interlinked nature of systemic sclerosis and reflux disease / A. Chwiesko, O. Kowal-Bielecka, S. Sierakowski // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 213–227. – Doi: 10.1080/17474124.2019.1561274.
36. Biomarkers for Gastroesophageal Reflux in Respiratory Diseases / Emilsson Ö. I., Gíslason Th., Olin Anna-Carin [et al.] // *Gastroenterol Res Pract*. – 2013. – № 4. – P. 148086. – Doi: 10.1155/2013/148086.
37. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". – 5-e izd., pererab. i dop. – M.: Original-maket, 2017. – 160 s. (in Russian)]
38. Закиров, И. И. Респираторные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей / Закиров И. И. Сафина А. И. Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 2. – 46–52.
39. Мизерницкий, Ю. Л. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова, Е. В. Удальцова // *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу «Консилиум медикум»*. – 2017. – № 1. – С. 7–16.
40. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children CHEST Guideline and Expert Panel Report / Chang A. B., Oppenheimer J. J., Kahrilas P. J. [et al.] // *Chest*. – 2019. – Vol. 156 (1). – P. 131–140. – Doi: 10.1016/j.chest.2019.03.035.
41. Носуля, Е. В. Пациент с кашлем на приеме у оториноларинголога: практические аспекты диагностики и лечения // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 3. – С. 57–60. – Doi: 10.17116/otorino201681357-60.
42. Шабалов, А. М. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук / А. М. Шабалов. – Санкт-Петербург, 2010. – 23 с.
43. Biomarkers in the diagnosis of aspiration syndromes / Jaoude P. A., Knight P. R., Ohtake P. [et al.] // *Expert Rev Mol Diagn*. – 2010. – Vol. 10 (3). – P. 309–19. – Doi: 10.1586/erm.10.7.
44. Detection of gastric contents in tracheal fluid of infants by lactose assay / Hopper A. O., Kwong L. K., Stevenson D. K. [et al.] // *J. Pediatrics*. – 1983. – Vol. 102 (3). – P. 415–8.
45. Neal, P. Lactose assay of tracheal secretions as a marker of aspiration in infants / P. Neal, P. M. Cullen // *Paediatr Anaesth*. – 2004. – Vol. 14 (3). – P. 279–80. – Doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.01182.x.
46. Fat laden macrophages in tracheal aspirates as a marker of reflux aspiration: a negative report / Krishnan U., Mitchell J. D., Tobias V. [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2002. – Vol. 35 (3). – P. 309–13. – Doi: 10.1097/00005176-200209000-00013.
47. Диагностика синдрома микроаспирации у детей с бронхиальной астмой с помощью неинвазивных методов / Федоров И. А., Ремис Д. И., Горева Е. А. [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 6, № 174. – P. 76–80. – Doi: 10.25694/URMJ.2019.06.30.
48. Уровень метаболитов оксида азота в индуцированной мокроте: сравнительная характеристика у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / Мизерницкий Ю. Л., Жаков Я. И., Минина Е. Е. [и др.] // *Российский иммунологический журнал. Приложение 1. Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология — междисциплинарные проблемы»*. – 2008. – № 1. – С. 179–80.

Сведения об авторах

Федоров Игорь Анатольевич, д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
Email: ifedorov@mail.ru

Рыбакова Ольга Геннадьевна, к.м.н.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
Email: gallo53@mail.ru

Горева Елена Анатольевна, к.м.н.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.

Information about the authors

Igor A. Fedorov, PhD, Associate Professor
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.
Email: ifedorov@mail.ru

Olga G. Rybakova, MD
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.
Email: gallo53@mail.ru

Elena A. Goreva, MD
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.

Оригинальная статья
@ Обоскалова Т.А., Кудрявцева Е.В., Коваль М.В., 2021
УДК: 378.14:616.98
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-103-108

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ОБРАЗ ЖИЗНИ И КАЧЕСТВО ОБРАЗОВАНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА. ОПЫТ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Т.А. Обоскалова, Е.В. Кудрявцева, М.В. Коваль

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Для предотвращения распространения пандемии инфекции COVID-19 медицинские учебные учреждения перешли на карантин с дистанционным обучением. Оно было внедрено внезапно и императивно, что может иметь отдаленные последствия не только в виде снижения качества образования, но и в виде определенных психологических проблем как для студентов, так и для профессорско-преподавательского состава. **Цель исследования.** Оценка влияния вынужденного перехода на дистанционное обучение в период пандемии новой коронавирусной инфекции на образ жизни и степень удовлетворенности обучением студентов медицинского вуза. **Методы.** Проведено одномоментное описательное исследование, в котором участвовали 165 студентов 4-5 курса лечебно-профилактического факультета, обучавшихся на кафедре акушерства и гинекологии дистанционно. Среди них проведено анонимное анкетирование, включавшее вопросы, касающиеся образа жизни, степени удовлетворенности и их мнение относительно качества обучения. **Результаты.** По результатам анкетирования у большинства опрошенных студентов дистанционное образование повлияло на образ жизни: 32% стали лучше высыпаться, 26% отметили появление расстройств сна. Относительно питания студентов наблюдается аналогичная картина: 55% стали питаться более регулярно и сбалансировано, 21% питались избыточно. Только 7,3% студентов максимально активно вовлечены в дистанционный учебный процесс, большинство периодически отвлекается (88,5%) или занимаются другими делами (4,2%). Теоретическая составляющая дистанционных занятий оценена студентами достаточно высоко — $7,7 \pm 2,4$ балла. Однако практические навыки вызвали много недовольства и оценены низко — $4,1 \pm 2,4$ балла. Среди достоинств дистанционного образования 92,7% опрошенных выделили экономию времени и финансов. Из недостатков 86,1% указали на отсутствие работы с пациентами. **Заключение.** Перевод студентов медицинских вузов на дистанционное образование влечет за собой не только возможное снижение качества образования и мотивации студентов к учебе, но также значительное изменение образа жизни.

Ключевые слова: дистанционное образование, пандемия, COVID-19.

Цитирование: Обоскалова, Т. А. Исследование влияния дистанционного обучения в период пандемии инфекции COVID-19 на образ жизни и качество образования студентов медицинского вуза. Опыт кафедры акушерства и гинекологии / Т. А. Обоскалова, Е. В. Кудрявцева, М. В. Коваль // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 103-108. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-103-108.

Cite as: Oboskalova, T. A. Research on the impact of distance learning during the COVID-19 pandemic on the lifestyle and quality of education of medical students. Experience of the Obstetrics and Gynecology Department / T. A. Oboskalova, E. V. Kudryavtseva, M. V. Koval // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 103-108 – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-103-108.

Рукопись поступила: 24.02.2021. Принята в печать: 19.03.2021

RESEARCH ON THE IMPACT OF DISTANCE LEARNING DURING THE COVID-19 PANDEMIC ON THE LIFESTYLE AND QUALITY OF EDUCATION OF MEDICAL STUDENTS. EXPERIENCE OF THE OBSTETRICS AND GYNECOLOGY DEPARTMENT

T.A. Oboskalova, E.V. Kudryavtseva, M.V. Koval

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. To prevent the spread of the COVID-19 pandemic, medical educational institutions have moved to quarantine with distance learning. It was implemented suddenly and imperatively, which can have long-term consequences not only in the form of a decrease in the quality of education, but also in the form of certain psychological problems for both students and faculty. **Aims:** to assess the impact of the forced transition to distance learning during the pandemic of a new coronavirus infection on the lifestyle and the degree of satisfaction with education of medical students. **Materials and methods.** A one-stage descriptive study was carried out in which 165 students of the 4th-5th year of the Faculty of Medicine and Prevention, who studied remotely at the Department of Obstetrics and Gynecology, took part in it. Among them, an anonymous survey was conducted, which included questions of lifestyle, degree of satisfaction and their opinion on the quality of education. **Results.** According to the results of the questioning, distance education influenced the lifestyle of the majority of the students surveyed — 32% began to get better sleep, 26% noted the appearance of sleep disorders. With regard to the nutrition of students, a similar picture is observed — 55% began to eat more regularly and balanced, 21% - ate excessively. Only 7.3% students are most actively involved in the distance learning process, most are periodically distracted (88.5%) or are engaged in other activities (4.2%). The theoretical component of distance learning was assessed by students quite high — 7.7 ± 2.4 points. However, the practical skills caused a lot of dissatisfaction and were rated low 4.1 ± 2.4 points. Among the advantages of distance education — 92.7% singled out time and financial savings. Of the shortcomings — 86.1% indicated the lack of work with patients. **Conclusions.** The transfer of medical students to distance education entails not only a possible decrease in the quality of education and student motivation to study, but also a significant change in lifestyle.

Keywords: distance learning, pandemic, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию коронавирусной инфекции COVID-19, которую вызывает возбудитель SARS-CoV-2. При этом было заявлено, что самая важная превентивная стратегия предотвращения распространения инфекции — это социальное дистанцирование, в связи с чем образовательный процесс в большинстве учебных заведений был переведен в дистанционный формат. Такое глобальное событие не могло не затронуть и медицинские вузы во всем мире [1]. Безусловно, при обучении врачей необходим живой контакт с пациентами, однако в этот необычный период требуются исключительные меры [1]. Часть студентов-старшекурсников совмещали учебу и практическую деятельность, работая в медицинских учреждениях, участвовали в волонтерских движениях, и, вероятно, являлись контактными лицами по коронавирусной инфекции. Педагоги-врачи, совмещающие педагогическую и клиническую деятельность, нередко оказывались в «красной зоне», и тоже могут быть контактными лицами, а многие преподаватели входят в группу риска по возрасту и по состоянию здоровья [2]. Для приостановки распространения заболевания медицинские учебные учреждения перешли на карантин с дистанционным обучением [3].

Безусловно, дистанционное образование (ДО) имеет ряд плюсов. Однако на сегодняшний день ситуация такова, что оно было внедрено внезапно и императивно, что может иметь отдаленные последствия не только в виде снижения качества образования, но и в виде определенных психоло-

гических проблем как для студентов, так и для профессорско-преподавательского состава [4]. Продолжительность и масштаб воздействия ДО на здравоохранение еще предстоит установить в будущем [5].

На сегодняшний день неблагоприятная эпидемиологическая ситуация затянулась, соответственно обострилась потребность практической подготовки студентов-медиков. Это, прежде всего, относится к освоению различных манипуляций, операций, исследований, приобретению опыта общения с пациентами, проведению обследования, ведению медицинской документации и т.д. Некоторые студенты устраиваются на работу в лечебные учреждения в качестве младшего и среднего медицинского персонала. Практические навыки в условиях реальной клинической работы позволяют повысить не только профессиональную подготовку обучающихся, но и их мотивацию к обучению [6, 7].

Цель исследования: оценка влияния вынужденного перехода на дистанционное обучение в период пандемии новой коронавирусной инфекции на образ жизни и степень удовлетворенности обучением студентов медицинского вуза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное описательное исследование на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России) в октябре-ноябре 2020 года. Оценка образа жизни

студентов, степень удовлетворенности и их мнение относительно качества обучения выяснялись методом анонимного анкетирования. Критерии включения в исследование: студенты 4-5 курса лечебно-профилактического факультета, которые по крайней мере в течение одного семестра обучались на кафедре акушерства и гинекологии дистанционно. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании. Анкеты были переданы респондентам путем электронной рассылки старостам групп; заполненные анкеты студенты могли прислать самостоятельно на e-mail одного из преподавателей кафедры или передать через старосту. Участие в исследовании было добровольным.

Анкета включала в себя 15 вопросов: 12 вопросов — в закрытой форме (участникам требовалось выбрать один или несколько вариантов из предложенных, либо поставить оценку от 1 до 10 баллов) и 3 вопроса — в открытой форме (студентам нужно было самостоятельно написать несколько слов или фраз в ответе).

Всего в исследовании приняли участие 165 студентов. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистический анализ

Для анализа данных использовался пакет Microsoft Excel (США, 2016 год). Количественные показатели представлены в абсолютных величинах и в %. При балльной оценке определенного параметра указывалось среднее значение и среднеквадратическое отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анкеты были направлены 223 студентам 4 и 5 курсов лечебно-профилактического факультета УГМУ, среди них согласились принять участие в анкетировании 188 студентов. 23 анкеты были исключены из исследования из-за некачественного их заполнения (некорректная отметка выбранного варианта ответа, не полностью заполненная анкета, неразборчивое написание ответов на вопросы). В итоге в исследовании приняли участие 165 студентов.

Для оценки влияния дистанционного образования в период пандемии новой коронавирусной инфекции на образ жизни в целом мы задавали вопросы касательно продолжительности и качества сна, организации питания и ухода за собой (рис. 1).

Мы выяснили, что у 70 (42,4%) обучающихся переход на дистанционное обучение не повлиял на качество и продолжительность сна, большинство студентов отметили положительные изменения, стали высыпаться лучше, однако у части студентов начали расстроиться. Отсутствие изменений в регулярности питания отметили только 40 (24,2%) человек. Уход за собой у большинства студентов остался на таком же уровне, как и до перехода на ДО, многие отметили, что он стал лучше, так как появилась возможность посвящать больше времени причёске, макияжу и т.д. Но некоторые участники исследования заявили, что стали ухаживать за собой намного хуже, в связи с тем, что большую часть времени проводят дома.

Следующие вопросы касались дисциплины в период ДО. Несмотря на то, что большинство студентов занимаются, не выходя из дома, 38 (15,4%) из них признались, что у них периодически случаются опоздания на дистанционные уроки. Никогда не отвлекаются во время дистанционных занятий только 12 (7,3%), большинство респондентов отве-

тили, что они отвлекаются «иногда, по мере необходимости» (121 / 73,3%). 25 (15,2%) отвлекаются часто и включают только во время опроса, проводимого преподавателем, а 7 (4,2%) признались, что подключаясь к дистанционному уроку практически в нем не участвуют, занятие идет в фоновом режиме, а обучающийся занимается в это время другими делами.

Свой уровень оснащенности и готовность к ДО большинство студентов оценивает достаточно высоко — средняя оценка $8,24 \pm 1,82$ балла. Готовность преподавателей и руководства УГМУ к проведению дистанционного образования студенты оценили намного ниже — $6,25 \pm 2,36$ балла (рис. 2). При выставлении балльной оценки студенты учитывали качество связи и техническую оснащенность (микрофоны, камеры), умение работать с различными платформами и максимально продуктивно использовать их возможности. При этом к преподавателям ими предъявлялись более высокие требования.

Далее студентам было необходимо оценить теоретическую и практическую составляющую занятий в условиях ДО. Теоретическая составляющая была оценена достаточно высоко — $7,7 \pm 2,4$ балла, при этом изучение практических навыков дистанционно студенты оценили низко — средний балл составил $4,1 \pm 2,72$ балла. Это ожидаемо, так как отработка практических навыков дистанционно, без участия пациентов или применения симуляторов и фантомов, практически невозможна. Поэтому не удивительно, что 47 (28,5%) студентов поставили самую низкую оценку за практическую составляющую ДО. Однако хочется отметить, что даже в таких условиях некоторых студенты оценили практическую составляющую достаточно высоко: 8 (4,8%) поставили оценку 9 баллов, а 5 (3%) — 10 баллов (рис. 3).

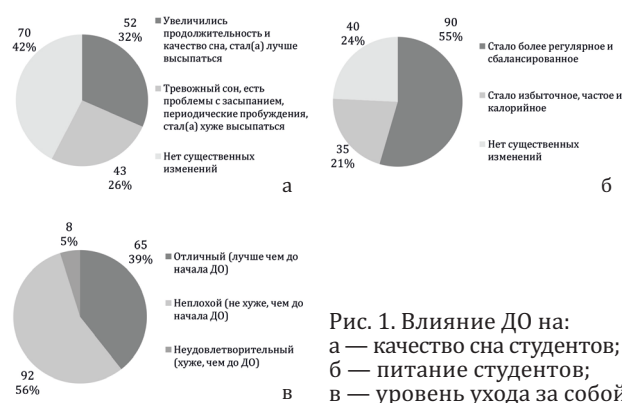


Рис. 1. Влияние ДО на: а — качество сна студентов; б — питание студентов; в — уровень ухода за собой

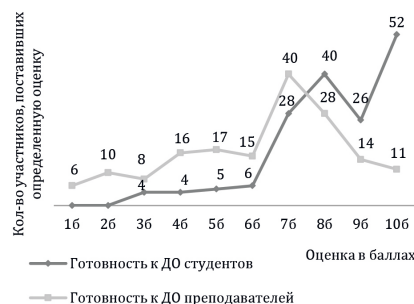


Рис. 2. Оценка студентами собственного уровня готовности к ДО и уровня готовности преподавателей и руководства УГМУ

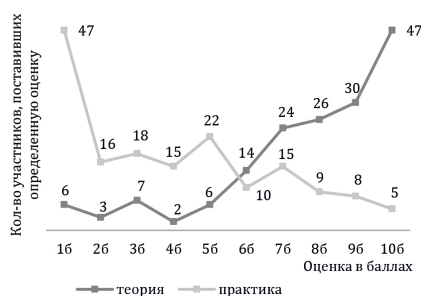


Рис. 3. Оценка студентами теоретической и практической составляющей ДО в УГМУ

Важным моментом обучения студентов является объем домашнего задания. Большинство студентов 93 (56,4%) ответили, что объем домашнего задания при переходе на ДО остался на прежнем уровне. 67 (40,6%) отметили, что домашнего задания стало больше, и лишь 5 (3%) студентам показалось, что его стало меньше.

Интересным нам представляется тот факт, что после перехода на ДО ряд студентов задумались о тех видах деятельности, которыми они раньше практически не занимались. 59 (35,8%) решили попробовать заняться научной работой, 16 (9,7%) принялись изучать основы медицинской статистики, 4 (2,4%) занялись повторением фундаментальных дисциплин, которые они изучали на младших курсах (таких как физика, биология, биохимия), 6 (3,6%) отметили, что они стали более углубленно вникать в теоретические основы акушерства и гинекологии.

85 (51,1%) студентов согласны оставить часть тем практических занятий по акушерству и гинекологии для дистанционного изучения даже после окончания пандемии, 80 (48,9%) респондентов категорически с этим не согласны и считают, что все темы по данной дисциплине должны изучаться очно. Мы попросили студентов указать те темы, которые вообще не должны изучаться дистанционно, и те, которые можно оставить для дистанционного обучения навсегда, даже после окончания пандемии. Большинство студентов считают, что все практические занятия по акушерству и гинекологии в идеале должны проводиться очно, среди тем, которые можно изучать дистанционно, были отмечены только «Контрацепция», «Санэпидрежим родильного дома», «Цели и задачи женской консультации». При этом полностью перевести в дистанционный формат лекций считают возможным 135 (81,8%) человек. Особенно нравится студентам возможность просматривать лекции в записи, так как в этом случае можно несколько раз повторить непонятные моменты и сделать более качественный конспект.

В вопросах про достоинства и недостатки ДО не было вариантов ответа, студенты должны были самостоятельно написать ответ. Среди достоинств ДО наиболее часто (153 / 92,7%) студенты выделяли отсутствие необходимости добираться на учебу, что влечет с собой экономию как времени, так и финансов. Кроме того, 19 студентов (11,5%) сказали, что благодаря ДО они могут заниматься в более комфортной обстановке. Многие студенты (16 / 9,7%) написали, что после внедрения ДО им стало легче совмещать учебу с работой, еще 7 (4,2%) устроились на работу уже после перехода на ДО и, возможно, благодаря ему. 5 (3%) благодарны

ДО за возможность проводить больше времени с семьей. Из недостатков ДО наиболее часто (142 / 86,1%) указывалось отсутствие работы с пациентами и отработки практических навыков, также нередко в качестве недостатка ДО отмечалось отсутствие общения с одногруппниками (19 / 11,5%), 8 (4,8%) считают недостатком ДО отсутствие личного контакта с преподавателем. 7 (4,2%) заявили о снижении мотивации к учебе. 7 (4,2%) в связи с необходимостью длительное время работать за компьютером отметили ухудшения состояния здоровья: напряжение органа зрения, головные боли, боли в области поясницы. 29 (17,8%) чувствуют сильную зависимость от качества связи, из-за периодических проблем с Интернетом хуже усваивают материал.

В целом можно отметить, что ДО имеет как достоинства, так и недостатки. Большинство студентов готово перевести на ДО лекционный курс, однако практические занятия по дисциплине «Акушерство и гинекология» студенты желают проводить в очном формате. ДО может повлиять не только на качество образования, но и на состояние здоровья студентов, причем возможно как его улучшение, так и ухудшение, следовательно этому вопросу должно уделяться больше внимания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с переходом на ДО большинство студентов стали лучше высыпаться, лучше питаться и хорошо ухаживать за собой. Это положительная сторона ДО. Однако несмотря на возможность больше спать и нормально питаться, ряд студентов отметили негативные изменения: сон стал прерывистым и тревожным, питание избыточным, ряд респондентов перестали адекватно ухаживать за собой. Вышеуказанные признаки могут быть симптомами тревожных расстройств и депрессивных состояний [8, 9]. Об этом же может свидетельствовать снижение мотивации к обучению. Преподавателям стоит уделять больше внимания психологическому состоянию студентов, выяснять, что их тревожит, постараться убедить в том, что и в формате ДО возможно качественное обучение, которое в будущем может быть применено ими на практике. Также стоит рассмотреть возможность проведения среди студентов тестирования, направленного на выявление предикторов депрессии, и направление части студентов к психологу.

Большинство студентов свой уровень готовности к ДО оценивают выше, чем уровень преподавателей, это говорит о том, что необходимо продолжать обучение преподавателей УГМУ работе с применением дистанционных технологий. При этом желательно использовать единые образовательные платформы, поскольку необходимость работать с разными интернет-ресурсами вызывает определенные затруднения у всех участников образовательного процесса.

ДО отрицательно сказывается на отработке практических навыков студентами, что вызывает их недовольство и беспокойство. Поэтому стоит задуматься о возможности проведения хотя бы части практических занятий очно, при этом на базе кафедры не должно находиться более 1 группы одновременно, всеми студентами и преподавателями должны использоваться средства индивидуальной защиты. На кафедре акушерства и гинекологии решено было для студентов 4 курса 1-2 занятия за цикл проводить очно в учебной комнате на базе

Городского перинатального центра г. Екатеринбурга (исключая периоды наиболее неблагоприятной эпидемической обстановки), чтобы студенты не чувствовали себя полностью оторванными от практической работы. Занятия проходят с использованием фантомов и симуляторов. При входе в учреждение всем студентам и преподавателю, который с ними работает, проводится термометрия. Рассадка в учебной комнате проводится с учетом рекомендуемой социальной дистанции.

У большинства студентов есть все технические средства, которые дают им возможность участвовать в образовательном процессе при ДО, кроме того, многие респонденты видят определенные плюсы в таком формате обучения. Мы считаем, что стоит рассмотреть возможность совмещения ДО с очным обучением и после окончания пандемии, особенно касательно проведения лекционных занятий. Отсутствие необходимости приезжать на лекцию в определенную аудиторию будет способствовать экономии времени и снижению нагрузки, а освоение лекции в комфортной обстановке может способствовать лучшему ее пониманию и запоминанию. При этом у студентов должна быть возможность задать преподавателю все интересующие вопросы. Необходимость учитывать способы онлайн-обучения при разработке новых медицинских программ подчеркивается многими экспертами [10].

Студентов беспокоит отсутствие личного контакта с преподавателем, преподавателю стоит активно напоминать студентам о наличии рабочих аккаунтов, куда студенты могут направить свои вопросы, в том числе личного характера. Это может дать студентам чувство защищенности и наличия поддержки. Многие студенты задумались о научной работе, поэтому преподавателю стоит обсудить с такими студентами возможность занятия научной работой дистанционно, например, написанием обзорных научных статей. На кафедре акушерства и гинекологии все студенты, желающие

заниматься научной работой, имели возможность выбрать себе руководителя из числа преподавателей, с которым был обсужден план научной работы, и под руководством преподавателя студентами были начаты поиск литературных источников на заданные темы и составление плана исследования. Наши иностранные коллеги советуют напоминать студентам о том, что они живут в уникальное время и являются очевидцами творения истории, а для будущего врача нет лучшего учителя, чем личный опыт [1].

Студентам, которым остро не хватает практической деятельности, можно рекомендовать попытаться устроиться на работу на должность среднего или младшего медицинского персонала в медицинские учреждения, перепрофилированные под лечение коронавирусной инфекции. Такой подход практикуется в ряде мировых медицинских вузов [7].

Какими могут быть отдаленные последствия перевода студентов медицинских вузов на ДО — прогнозировать сложно. Результаты могут отличаться в различных учреждениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перевод студентов медицинских вузов на ДО влечет за собой не только возможное снижение качества образования и мотивации студентов к учебе, но также значительное изменение образа жизни. Это может отражаться на состоянии здоровья и психологического комфорта студентов. Преподавателям медицинских вузов следует не только совершенствовать свои навыки работы с дистанционными технологиями, но также стараться поддерживать учащихся психологически, мотивируя их к учебе и научной работе.

Источник финансирования

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sahi, P. K. Medical Education Amid the COVID-19 Pandemic / P. K. Sahi, D. Mishra, T. Singh // Indian Pediatr. – 2020. – Vol. 57 (7). – P. 652-657. – Doi: 10.1007/s13312-020-1894-7.
2. МЗ РФ. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 8.1 (01.10.2020). – Url: https://стопкоронавирус.пф/ai/doc/565/attach/vremennye_mr_COVID-19_v8.1_compressed_compressed_compressed.pdf
3. Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 14 марта 2020 г. № 397 «Об организации образовательной деятельности в организациях, реализующих образовательные программы высшего образования и соответствующие дополнительные профессиональные программы, в условиях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации». – Url: https://www.minobrnauki.gov.ru/ru/documents/card/?id_4=1064.
4. Distance education as a response to pandemics: Coronavirus and Arab culture / A. E. Lily, A. F. Ismail, F. M. Abunasser, R. H. Alhajhoj Alqahtani // Technol Soc. – 2020. – № 63. – P. 101317. – Doi: 10.1016/j.techsoc.2020.101317.
5. Samaraee, A. The impact of the COVID-19 pandemic on medical education // Br J Hosp Med (Lond). – 2020. – Vol. 81 (7). – P. 1-4. – Doi: 10.12968/hmed.2020.0191.
6. Саркисян, З. М. Положительные и отрицательные аспекты дистанционного обучения как выход из сложившейся ситуации 2020 года // Современные наукоемкие технологии. – 2020. – № 6-2. – С. 364-368.
7. Medical and Surgical Education Challenges and Innovations in the COVID-19 Era: A Systematic Review / Dedeilia A., Sotiropoulos M. G., Hanrahan J. G. [et al.] // In Vivo. – 2020. – Vol. 34 (3 Suppl). – P. 1603-1611. – Doi: 10.21873/invivo.11950.
8. Rahim, T. Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression / T. Rahim, R. Rashid // Int J Psychiatry Clin Pract. – 2017. – Vol. 21 (4). – P. 314-317. – Doi: 10.1080/13651501.2017.1324036.
9. Acceptability, safety and perceived impact of providing a fact sheet to young people about cognitive symptoms in depression / S. Bryce, M. Cooke, H. P. Yuen, K. Allott // Early Interv Psychiatry. – 2020. – Doi: 10.1111/eip.12945.
10. Sandhu, P. The impact of COVID-19 on the undergraduate medical curriculum / P. Sandhu, M. de Wolf // Med Educ Online. – 2020. – Vol. 25 (1). – P. 1764740. – Doi: 10.1080/10872981.2020.1764740.

Сведения об авторах

Обоскалова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-0711-7869
Email: oboskalova.tat@yandex.ru

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Коваль Марина Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-1321-6583
Email: marinakoval1203@gmail.com

Information about the authors

Tatyana A. Oboskalova MD, Professor
Ural Medical State University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-0711-7869
Email: oboskalova.tat@yandex.ru

Elena V. Kudryavtseva, PhD, associate professor
Ural Medical State University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Marina V. Koval, PhD, associated professor
Ural Medical State University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-1321-6583
Email: marinakoval1203@gmail.com

Главный редактор — О.П. Ковтун
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС ФС 77-79345
от 02.11.2020 г.

Территория распространения — Российская Федерация

Подписано в печать: 17.06.2021. Дата выхода: 22.06.2021
Формат 60×84 1/8. Усл. печ. л. 16,28

Тираж 100 экз. Заказ № 1406. Свободная цена.

Адрес издателя, редакции «Уральского медицинского журнала»
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Изготовлено в ООО «ИИЦ «Знак качества»: 620072, г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13.

